

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI
LÉKAŘSKÁ FAKULTA

DIZERTAČNÍ PRÁCE

Olomouc 2011

MUDr. Aleš Vidlář

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI

LÉKAŘSKÁ FAKULTA

DIZERTAČNÍ PRÁCE

**Účinky kombinace silymarinu - selenu
a plodu *Vaccinium macrocarpon*
na zdraví prostaty**

Studijní program: urologie

Doktorand: MUDr. Aleš Vidlář

Školitel: doc. MUDr. Vladimír Študent, Ph. D.

Školící pracoviště: Urologická klinika Lékařské fakulty a Fakultní nemocnice Olomouc

Olomouc 2011

Poděkování:

Děkuji svému školiteli doc. MUDr. Vladimíru Študentovi, PhD. za cenné rady, připomínky a vedení práce, prof. MUDr. RNDr. Vilímu Šimánkovi, DrSc. a doc. RNDr. Jitce Vostálové, PhD, svým spolupracovníkům z urologické kliniky a kolektivu Ústavu lékařské chemie a biochemie za spolupráci při získání a vyhodnocení laboratorních výsledků, RNDr. Janě Vrbkové, PhD za statistické vyhodnocení. Děkuji i firmám FAVEA, spol. s r. o. za přípravu lékových forem Sylimarin-Selen a Decas Botanical Synergies, USA za poskytnutí lyofilizovaného plodu brusinky.

Obsah:

1	Souhrn	5
2	Summary	7
3	Současný stav problematiky	9
3.1	Etiologie onemocnění prostaty	9
3.1.1	Benigní hyperplazie prostaty a chronická prostatitida	9
3.1.2	Karcinom prostaty	10
3.2	Léčba onemocnění prostaty a nutrienty	10
3.2.1	Historický vývoj vlivu nutrientů na onemocnění prostaty	10
3.2.2	Prevence vzniku onemocnění	11
3.2.3	Chemoprevence karcinomu prostaty	12
3.2.4	Podpůrná léčba nutraceutiky u karcinomu prostaty	14
3.2.5	Léčba a použití přírodních látek u benigní hyperplazie prostaty a chronické prostatitidy	14
3.3	Studované přírodní látky	17
3.3.1	Silymarin	17
3.3.2	Selen	20
3.3.3	Klikva velkoplodá (<i>Vaccinium macrocarpon</i>)	23
4	Cíle dizertační práce	24
4.1	Předpokládané účinky silymarinu, selenu a klikvy velkoplodé	24
4.2	Cíle studií	24
5	Experimentální část	25
5.1	Charakteristika použitých látek	25
5.1.1	Studie I a II	25
5.1.2	Studie III	26
5.2	Základní charakteristika studií I, II a III	27
5.3	Metody	29
5.3.1	Studie I	29
5.3.2	Studie II	30
5.3.3	Studie III	31
5.3.4	Statistická analýza	31
6	Výsledky	32
6.1	Studie I	32
6.2	Studie II	38
6.3	Studie III	42
7	Diskuze	47
8	Závěr	52
9	Literatura	54
10	Publikace a vědecká činnost autora	62
11	Seznam nejčastěji používaných zkratk	75
12	Seznam tabulek	77
13	Seznam obrázků	78
14	Prohlášení	79

1 Souhrn

Onemocnění prostaty jsou problémem stárnoucí mužské populace. Benigní hyperplazie prostaty (BHP) a chronická prostatitida (ChP), dvě z nejčastějších nezhoubných onemocnění postihující muže starší 40 let, jsou spojené se symptomy dolních močových cest (Low Urinary Tract Symptoms – LUTS) a snižují kvalitu života mnoha mužů. Karcinom prostaty (KP) je druhou nejčastější příčinou úmrtí mužů na onkologickou diagnózu a celkově pátým nádorovým onemocněním. Jeho incidence má celosvětově rostoucí tendenci.

Standardní léčba onemocnění prostaty má široké možnosti, ale je často spojena s vedlejšími nežádoucími účinky. V oblasti prevence vzniku i příznivého vlivu na průběh onemocnění prostaty při minimálních nežádoucích účincích je stále větší pozornost věnována nutraceutikům.

Z používaných nutraceutik má příznivý vliv na prostatu selen, vitamíny E a D, fytoosteroly, isoflavonoidy a komplexní extrakty některých léčivých rostlin.

Přestože řada otázek o účelnosti užívání přírodních látek ve spojitosti s benigní hyperplazií prostaty, chronickou prostatitidou, snížením rizika nádorového onemocnění prostaty, respektive podpůrné terapie při léčbě karcinomu prostaty, zůstává stále nezodpovězena, lze některé z nich považovat za vhodný doplněk k používaným léčivům.

Cílem práce bylo ověření účinku kombinace silymarinu a selenu (SM-Se) a lyofilizovaného plodu klikvy velkoplodé (*Vaccinium macrocarpon*) na onemocnění prostaty.

Vliv kombinace silymarin-selen na prostatu byl studován u dosud urologicky nevyšetřených a neléčených mužů (studie I) a u pacientů po radikální prostatektomii (studie II). Účinky lyofilizovaného plodu klikvy velkoplodé byly testovány u mužů se symptomy dolních močových cest, zvýšeným prostatickým specifickým antigenem (PSA), negativní biopsí prostaty a histologicky prokázanou chronickou nebakteriální prostatitidou (studie III).

Studie I prokázala, že kombinace SM-Se příznivě ovlivňuje hladinu PSA, zlepšuje uroflowmetrické parametry močení a subjektivní vnímání močení, snižuje reziduum po vymočení. Ve studii II byl prokázán pozitivní efekt na lipidový

metabolismus. U účastníků obou studií došlo ke zvýšení plazmatické hladiny selenu. Jiné hodnoty ovlivněny nebyly.

Ve studii III bylo prokázáno zlepšení uroflowmetrických parametrů močení, snížení rezidua po vymočení i zlepšení subjektivního vnímání močení (IPSS, QoL), došlo k poklesu PSA a zvýšení poměru celkového k volnému PSA.

Výsledky ukázaly, že dietní intervence zvolenými nutraceutiky měla pro muže s onemocněním prostaty pozitivní přínos při minimálních nežádoucích účincích.

2 Summary

Prostate diseases are a major health concern for the male population. Benign prostatic hyperplasia and chronic prostatitis, two of the most common medical conditions affecting older men (aged over 40 years), are associated with lower urinary tract symptoms (LUTS) which can have a negative impact on the quality of life (QoL). Prostate cancer is the second leading cause of cancer deaths in men disease and its incidence is increasing worldwide.

Standard treatments for prostate diseases are relatively wide, but often associated with adverse events. For this reason, in recent years, there has been increasing interest in the potential of nutraceuticals to prevent prostate diseases with minimal adverse events.

Used nutraceuticals with beneficial effect on the prostate are selenium, vitamins E and D, fytosterols, isoflavonoids and extracts of medicinal plants.

Although questions about the effectiveness of natural substances in association with benign prostatic hyperplasia, chronic prostatitis and reducing the risk of prostate cancer as supportive therapy in the treatment of prostate cancer remains unanswered, some of these natural substances can be considered as a suitable supplement to drugs.

The objective of the present research was to evaluate the efficacy of a combination of silymarin and selenium (SM-Se) and cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) powder in prostate diseases.

The effect of the combination silymarin-selenium on the prostate was studied in urologically not investigated and untreated men (study I) and in patients after radical prostatectomy (study II). Cranberry fruit powder was used in men with lower urinary tract symptoms (LUTS), elevated PSA levels, negative prostate biopsy and histologically proven nonbacterial prostatitis. (study III).

Study I showed that the combination SM-Se favorably affected PSA levels, improved uroflowmetric parameters of urination, reduced postvoidal residuum and subjective perception of urinating. In study II a positive effect on lipid parameters and increased plasma levels of selenium were shown. Other parameters were not affected.

In study III there was significant improvement in all parameters of urination, lower postvoidal residuum and improvement in the subjective perception of voiding

(IPSS, QoL). There was a decrease in PSA and an increase in the ratio of total to free PSA.

In summary, our study demonstrated that the dietary intervention by select nutrients had a positive effect for men in prostate diseases and without adverse events.

3 Současný stav problematiky

Onemocnění prostaty představují zdravotní i sociální problém pro stárnoucí mužskou populaci. Benigní hyperplazie prostaty a chronická prostatitida, dvě z nejčastějších benigních onemocnění, postihují hlavně muže starší 40 let. Jsou obvykle spojeny se symptomy dolních močových cest a ovlivňují negativně kvalitu života. Karcinom prostaty je v populaci pátým a u mužů nejčastějším nádorovým onemocněním a po plicních nádorech druhou příčinou úmrtí na onkologickou diagnózu. Incidence karcinomu prostaty má celosvětově rostoucí tendenci.

3.1 Etiologie onemocnění prostaty

3.1.1 Benigní hyperplazie prostaty a chronická prostatitida

V současné době není známá příčina benigní hyperplazie prostaty. Vzhledem k tomu, že prostata je hormonálně závislý orgán, k základnímu předpokladu pro její správný vývoj patří vyrovnanost androgenů a estrogenů. Porušení této hormonální rovnováhy může vést ke vzniku benigní hyperplazie prostaty (McConnell, 2009). Jednou z možných příčin je porucha stromální a glandulární proliferace v periuretrální části prostaty, pravděpodobně způsobená poruchou apoptózy (Nickel, 2011).

Příčina vzniku chronické nebakteriální prostatitidy také není plně objasněna – hlavně pro stále nedostatečné pochopení tohoto komplexního onemocnění. Jedním z hlavních důvodů může být nedostatečná drenáž sekretu z ductů periferní zóny prostaty. Se zvětšováním prostaty se také objevují obstrukční příznaky a dochází k refluxu moči do prostatických ductů. Tento reflux se může objevovat u mužů se subvezikální obstrukcí, dysfunkčním močením a benigní hyperplazií prostaty a vede k chemickému dráždění a zánětu. Svou roli může hrát také životní prostředí znečištěné látkami s hormonální aktivitou. Vznik syndromu chronické prostatitidy bude nejspíše výsledkem souhry psychologických faktorů, dysfunkcí imunitního, neurologického a endokrinního systému (Pontari *et al.*, 2004).

3.1.2 Karcinom prostaty

V současné době je pro mužskou populaci v celém světě karcinom prostaty stále větší zátěží. Například u mužů v severní Americe i západní Evropě je nejčastějším nádorem a druhou nejčastější příčinou smrti spojenou s nádorovým onemocněním (Jemal *et al.*, 2009). Etiologie karcinomu prostaty není dosud známa, i když se dá předpokládat, že jedním z hlavních faktorů je dědičnost (Lichtenstein *et al.*, 2000). Není ale možné vysvětlit velké rozdíly mezi geografickými a etnickými populacemi v incidenci a v mortalitě karcinomu prostaty pouze dědičností (Hsing *et al.*, 2001). Dalšími rizikovými faktory jsou znečištění životního prostředí, životní styl (Kolonel *et al.*, 2004), věk, obezita (Hsing *et al.*, 2006), ale také chronický zánět prostaty (Vasto *et al.*, 2008).

3.2 Léčba onemocnění prostaty a nutrienty

3.2.1 Historický vývoj vlivu nutrientů na onemocnění prostaty

Obecně je uznáváno, že skladba stravy má velmi důležitý význam pro zdraví jedince. Vliv stravy je ale dlouhodobý a obtížně definovatelný.

V minulosti bylo spojení mezi farmakologií a výživou mnohem „intimnější“. Už 500 let př. n. l. Hippocrates hlásal: „Necht' jídlo je tvým lékem...“. Staří Řekové dělili lékařství do tří směrů – dieta, farmakologická a chirurgická léčba. V mnoha takzvaných tradičních lékařských směrech, jako je Ayurveda (Vaidya *et al.*, 2007; Zisman *et al.*, 2003) a tradiční čínská medicína (Chau and Wu, 2006), je strava běžnou součástí prevence a zdravotní péče.

V západním světě probíhal vývoj nutričního i farmakologického výzkumu separátně. Zdravé výživě byla věnována jen malá pozornost a používány byly hlavně farmakologické preparáty. V současné době je ale větší pozornost zaměřena na složení diety a na preventivní a léčebný účinek látek v ní obsažených.

Až koncem 20. století byl „znovuobjeven“ význam stravy pro prevenci a léčbu nemocí či snížení jejich rizikových faktorů a také byly objasněny nežádoucí účinky dostupnosti a „nadspotřeby“ energeticky bohatých potravin (Georgiou *et al.*, 2011).

Tyto poznatky přispěly k posunu výzkumu výživy do multidisciplinární oblasti. V současné době je stále větší zájem směřován na přírodní látky, jak při prevenci, tak i při podpůrné léčbě, včetně onemocnění prostaty (Klein *et al.*, 2005; Thomasset *et al.*, 2007; Van Patten *et al.*, 2008).

Mezi mikro a makronutrienty s příznivým vlivem na prostatu, patří vitamíny E a D, zinek a selen, lykopen, karotenoidy, ω -3 polynenasycené mastné kyseliny, fytoosteroly, terpenoidy, polysacharidy, flavonolignany, flavonoidy a isoflavony. Mezi důležité látky patří také komplexní extrakty ze zeleného čaje (*Camellia sinensis*), plodů palmy plazivé (*Serenoa repens*), semen ostropestřce mariánského (*Silybum marianum*), kořenů kopřivy (*Urtica dioica*) a dýňový olej ze semen tykve obecné (*Cucurbita pepo*).

3.2.2 Prevence vzniku onemocnění

Proti nemoci lze obecně zvolit dva přístupy – její léčba nebo předcházení onemocnění, tzv. prevence, respektive snížení rizika vzniku nemoci. Významnou roli má prevence u nádorových onemocnění, kde léčba je náročná pro lékaře i pacienta a často vede ke zhoršení kvality života. Možnost předcházet vzniku onemocnění je pro pacienta atraktivní.

Prevenci je možné rozdělit na tři typy:

- **primární prevence** – ovlivnění příčiny nemoci zvýšením odolnosti organismu, podporou ochranných faktorů, snížením vlivu rizikových faktorů. Hlavním cílem je zabránění či oddálení vzniku onemocnění. Primární prevence závisí hlavně na samotném jedinci (na životním stylu, stravovacích návycích, omezení rizikových faktorů).
- **sekundární prevence** – odhalení již přítomné poruchy či nemoci v co nejvčasnějším stadiu, umožňujícím účinnou léčbu.
- **terciární prevence** – opatření cílená na zabránění nebo snížení dopadu již probíhajícího onemocnění, prodloužení doby remise.

Preventivní role nutraceutik je v současné době studována hlavně v oblasti primární prevence karcinomu prostaty – tzv. chemoprevence, v menší míře i v rámci terciární prevence.

3.2.3 Chemoprevence karcinomu prostaty

Pojem chemoprevence byl poprvé použit v sedmdesátých letech a je definován jako užívání přírodních či syntetických látek, které jsou schopny zablokovat nebo oddálit jeden a více kroků přirozeného vývoje nádorového onemocnění u dosud zdravých jedinců (Kelloff *et al.*, 2002; Brawley, 2002). Chemoprevence by měla být přínosná zvláště u nádorů (včetně karcinomu prostaty), kde je doba vzniku a vývoje nádoru poměrně dlouhá doba (roky až desítky let). Dobrým příkladem je užívání tamoxifenu při prevenci nádoru prsu u žen (Fisher *et al.*, 2005). Realita ovšem není tak jednoduchá, jak by se mohlo zdát. Významnou roli zde hraje genetická dispozice jedince, ale zatím je velmi složité identifikovat, které genetické změny hrají hlavní roli ve vývoji nádorů.

Vyhledávání „látek“ s potenciálním chemopreventivním účinkem na karcinom prostaty je v posledních letech věnována stále větší pozornost (Ma *et al.*, 2009). Těchto látek (přírodních i syntetických) je známo poměrně mnoho a patří mezi ně například sulforafan a epigallokatechin-3-gallát v zeleném čaji, indol-3-karbinol v brukvovité zelenině, isoflavony genistein a daidzein (obsažené hlavně v soji), ω -3 polynenasycené mastné kyseliny, tokotrieny, tokoferoly a karotenoidy, zejména lykopen. V literatuře existují rozporuplné názory na vztah mezi selenem a rizikem karcinomu prostaty. V některých studiích byl prokázán vliv suplementace stravy selenem na snížení rizika vzniku karcinomu prostaty (Ma *et al.*, 2009; Yoshizawa *et al.*, 1998), ale na druhou stranu byla předčasně ukončena studie SELECT (**SE**Lenium and **V**itamin **E** Cancer Prevention **T**rial) pro neprokázaný preventivní účinek selenu a vitamínu E na karcinom prostaty u mužů, naopak byl pozorován zvýšený výskyt diabetu typu II (Lippman *et al.*, 2009).

Všechny výše zmíněné látky patří mezi nutrienty. Z fytoceutik například extrakt ze semen ostropestřce mariánského (*Silybum marianum*) silymarin a jeho hlavní složka silybin, prokázaly inhibiční účinek při zastavení proliferace nádorových buněk prostaty v několika *in vitro* experimentech a preklinických studiích (Cheung *et al.*, 2010). Silybin blokuje proliferaci tumorózních buněk (Flaig *et al.*, 2010) a angiogenezi. Angiogeneze je pravděpodobně inhibována redukcí růstového faktoru fibroblastů a vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (Singh *et al.*, 2008).

V současné době jsou inhibitory enzymu 5- α -reduktázy (5ARi) finasterid a dutasterid jedinými farmakologickými preparáty, u nichž bylo prokázáno snížení prevalence karcinomu prostaty.

Finasterid byl užíván v randomizované, dvojitě slepé, placebem kontrolované multicentrické studii PCPT (**P**rostate **C**ancer **P**revention **T**rial) po dobu 7 let 18 882 muži (věk > 55 let) s normálním nálezem *per rektum* a hladinou PSA \leq 3 ng/ml. V randomizované, dvojitě slepé, placebem kontrolované studii REDUCE (**R**eduction by **D**utasteride of prostate **C**ancer **E**vents trial) užívalo dutasterid 8231 mužů (věk 50–75 let) po dobu čtyř let. V obou studiích bylo prokázáno snížení incidence karcinomu prostaty – ve studii PCPT o 24,8 % a ve studii REDUCE o 22,8 %. Tyto výsledky ale byly u finasteridu i dutasteridu limitovány pro karcinomy prostaty s Gleasonovým skórem (GS) 6 a nižším, u nádorů s GS 8–10 byla incidence vyšší u obou 5ARi. (Thompson *et al.*, 2003, 2010; Andriole *et al.*, 2010).

U dalších potenciálně účinných látek (tab. 1) jsou výsledky mnohdy slibné, ale dosud chybí jasný průkaz jejich chemopreventivního účinku studii podobného designu jako u finasteridu a dutasteridu.

Tabulka 1 Přehled látek a extraktů s předpokládaným chemopreventivním účinkem.

Syntetická léčiva
inhibitory 5- α -reduktázy (finasterid, dutasterid)
statiny
nesteroidní antiflogistika
Přírodní látky
vitamín E
vitamín D
selen
zinek
silymarin/flavonolignany
ω -3 polynenasycené mastné kyseliny (rybí oleje, lněný olej)
lykopen
kapsaicin
kvercetin
fytoestrogeny (fytosteroly, isoflavonoidy, lignany)
resveratrolový komplex
rostliny rodu <i>Brassica</i> (glukosinoláty, indol-3-karbinol)
extrakt <i>Camellia sinensis</i> (zelený čaj, epigalokatechiny)
šťáva <i>Punica granatum</i> (granátové jablko)
<i>Vaccinium macrocarpon</i> (klikva velkoplodá)

3.2.4 Podpůrná léčba nutraceutiky u karcinomu prostaty

Otázkou je, která nutraceutika mohou snížit nepříznivé účinky léčby, riziko recidivy nebo zlepšit průběh onemocnění u pacientů s již diagnostikovaným i léčeným karcinomem prostaty. Studií zabývajících se tímto tématem je málo a jsou nekonzistentní nebo neprůkazné (malý počet pacientů, špatně definovaná studovaná látka). I tak je u pacientů s nádorovým onemocněním velmi rozšířené užívání nutraceutik, např. u 26–35 % pacientů s karcinomem prostaty a 75–87 % pacientek s karcinomem prsu (Velicer *et al.*, 2008).

3.2.5 Léčba a použití přírodních látek u benigní hyperplazie prostaty a chronické prostatitidy

V posledních letech je možné sledovat zvýšení významu farmakologické léčby BHP oproti léčbě chirurgické. Operační léčba je vyhrazena především pro muže s komplikovanou BHP, nicméně absolutních indikací k operační léčbě je nyní méně.

K farmakologické léčbě první volby patří α -blokátory (antagonisté α -adrenoreceptorů) a inhibitory 5- α -reduktázy. Při monoterapii jsou nejčastěji používanými léky α -blokátory, které mají rychlý nástup účinku na rozdíl od 5ARi, kde úlevu od potíží můžeme očekávat za 6 měsíců od zahájení terapie. Na druhou stranu u 5ARi byl prokázán vliv na progresi benigní hyperplazie prostaty (zmenšení velikosti prostaty, snížení rizika retence moči, potřeby operačního řešení). Výsledky studií z poslední doby ukazují, že největší benefit pro pacienty poskytuje kombinovaná léčba (α -blokátory s rychlou úlevu od potíží a 5ARi dlouhodobé snížení rizika progresu BPH). Nelze ani opomenout stále častější použití anticholinergik v kombinaci s α -blokátory k potlačení iritačních příznaků při BHP.

U výše uvedených skupin léků je velmi dobře popsána jejich účinnost a snášenlivost. Nelze ale opomenout i výskyt nežádoucích účinků (tab. 2) a skutečnost, že jsou léky dostupné pouze na lékařský předpis. To je zřejmě důvodem rozšířeného užívání fytoterapeutik. O účinnosti fytoterapie je ale k dispozici méně kvalitních a ověřených dat ze studií a její efekt může být významně ovlivněn očekáváním pacienta, např. pod vlivem reklamy (placebo efekt).

Tabulka 2 Nejčastější nežádoucí účinky α -blokátorů (Djavan *et al.*, 1999) a inhibitorů 5- α -reduktázy (Wessells *et al.*, 2003).

α-blokátory
bolesti hlavy závratě posturální hypotenze astenie ospalost zduření nosních sliznic retrográdní ejakulace
5ARi
pokles libida Impotence snížení objemu ejakulátu vyrážka, zvětšení a citlivost prsních žláz

Pro část pacientů je fytotherapie atraktivní alternativou konvenční medicíny. Důvodem je snadné zakoupení léků bez nutnosti návštěvy lékaře, vliv reklamy a to, že jsou vnímány jako „přírodní“ látky, které jsou zdravější a bez škodlivých účinků. Nejčastěji používaná fytotherapeutika u benigní hyperplazie prostaty jsou uvedeny v tabulce 3. K aktivním složkám těchto rostlinných extraktů patří fytoosteroly, fytoestrogeny, terpenoidy, mastné kyseliny, lecitiny, rostlinné oleje, polysacharidy a flavonoidy (Dreikorn *et al.*, 1998).

Tabulka 3 Nejčastěji používané komplexní extrakty léčivých rostlin ve fytopřípravcích pro benigní hyperplazii prostaty.

Fytotherapeutika (extrakty ze semen/plodů)
trpasličí palma plazivá (<i>Serenoa repens</i>) jihoafrická travina (<i>Hypoxis rooperi</i>) slivoň africká (<i>Pygeum africanum</i>) třapatka nachová (<i>Echinacea purpurea</i>) tykev obecná (<i>Cucurbita pepo</i>) kořeny kopřivy dvoudomé (<i>Urtica dioica</i>) granátové jablko (<i>Punica granátum</i>)

V současné době má fytotherapie své místo v léčbě benigní hyperplazie prostaty a měla by být používána hlavně u pacientů s mírným stupněm LUTS (IPSS < 7). Pro pacienty se středně těžkými až těžkými LUTS (IPSS \geq 7) a větší prostatou je efektivnější farmakoterapie (α -blokátory, 5ARi) nebo chirurgická léčba (Nickel *et al.*, 2010).

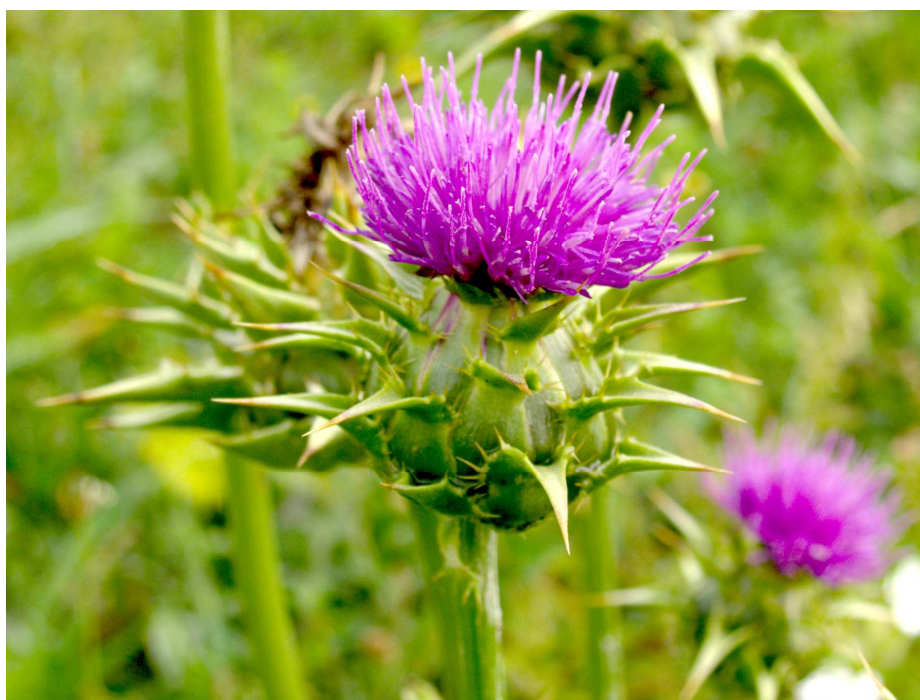
Léčba chronické nebakteriální prostatitidy obvykle probíhá stejně jako u „akutního bakteriálního zánětu“ a je cílena na infekci a zánět prostaty. Proto u nebakteriálního zánětu jsou nejpoužívanější protizánětlivé léky a antibiotika. Běžná je také léčba chronické prostatitidy α -blokátory, 5ARi a fytotherapeutiky, vzhledem k jejich používání u benigní hyperplazie prostaty.

Nicméně, mimo malých nekontrolovaných studií s nejasnými protokoly, diskutabilními a neověřenými výsledky, neexistuje jasné potvrzení, že některý z výše uvedených či jiných přístupů, včetně použití přírodních látek, je klinicky účinný u pacientů s chronickou nebakteriální prostatitidou (Nickel *et al.*, 2008).

3.3 Studované přírodní látky

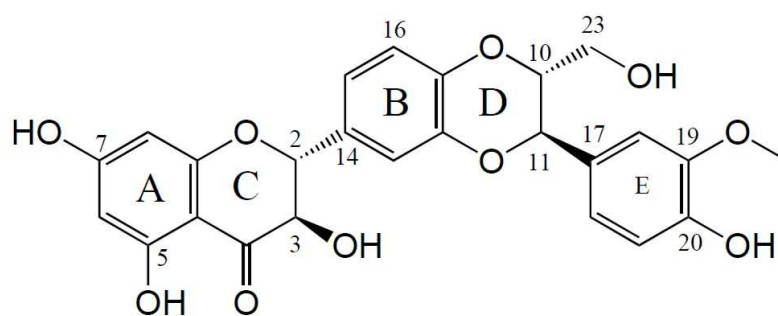
3.3.1 Silymarin

Extrakt ze semen *Silybum marianum* (ostropestřec mariánský, obr. 1) je znám pod názvem silymarin a je jedním z nejlépe farmakologicky dokumentovaných rostlinných extraktů. Je používán od starověku a je součástí velkého počtu fytopreparátů a nutraceutik především v prevenci a léčbě různých jaterních chorob (Abenavoli *et al*, 2010).

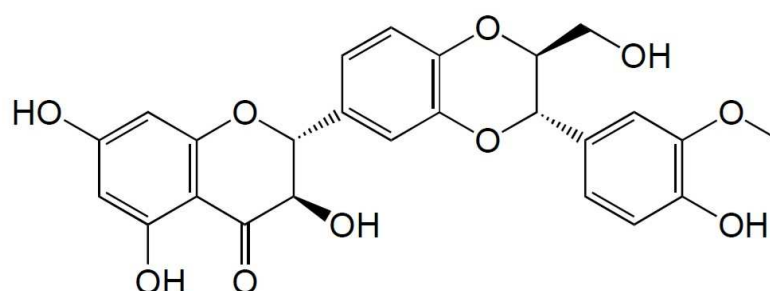


Obrázek 1 Ostropestřec mariánský (*Silybum marianum*).

Silymarin je směs šesti flavonolignanů (silybin, isosilybin, silychristin, silydianin, silandrin a isosilandrin) a 10–30 % polyfenolické frakce (Gažák, 2007; Šimánek *et al.*, 2000). Silybin (synonymum silibinin) a isosilybin jsou směsí dvou diastereoizomerů (silybin A a B, isosilybin A a B) (obr. 2) a tvoří hlavní aktivní komponentu silymarinu (silymarin se obvykle standardizuje na silybin).



Silybin A (2R, 3R, 10R, 11R)



Silybin B (2R, 3R, 10S, 11S)

Obrázek 2 Silybin – diastereoizomery A a B (Gažák R *et al.*, 2007).

Farmakologické studie silymarinu/silybinu popisují hlavně jeho antioxidační, hypolipidemickou a cytoprotektivní aktivitu (Agarwal *et al.*, 2006).

Silybin je používán jako hepatoprotektivum a terapeutikum při chronické hepatitidě, cirhóze, alkoholismu a po intoxikacích. Inhibuje vstup a transport mykotoxinů *Amanita phalloides* (amanitin, falloidin) do hepatocytů a používá se jako antidotum při otravách houbami (Abenavoli *et al.*, 2010).

V poslední době byly popsány zajímavé účinky silybinu v oblasti regulace buněčného cyklu a jeho potenciálního kancerostatického působení. Silybin inhibuje mitogenní signalizační dráhy a působí na regulaci buněčného cyklu, což vede k inhibici růstu a smrti androgen-independentních nádorových buněk prostaty *in vitro* (Agarwal *et al.*, 2006). Po intenzivním laboratorním výzkumu v *in vitro* a *in vivo* experimentech se ukazuje, že silybin moduluje celou škálu intracelulárních regulačních procesů. Tyto mechanistické studie prováděné na molekulární úrovni ukázaly možnost použití silybinu v několika nových klinických indikacích,

z nichž nejslibnějšími jsou chemoprevence a fotoprotekce kůže, podpůrná terapie a prevence nádorů prostaty (Deep *et al.*, 2007; Singh *et al.*, 2006).

Silymarin je používán v celém světě klinicky i jako doplněk stravy bez jakýchkoliv nežádoucích účinků a jeho zásadní výhodou je prakticky nulová toxicita (Wellington *et al.*, 2001) a tolerance při několikaletém užívání. Na různých myších modelech byly testovány i extrémně vysoké dávky (2 g/kg/den) bez pozorovaných toxických a vedlejších projevů (Singh *et al.*, 2002; Gažák *et al.*, 2007).

Z preklinických *in vitro* studií a experimentů zaměřených na ovlivnění adenokarcinomu prostaty lze uvést stručně následující poznatky. Silybin snižuje sekreci PSA u lidských androgen-dependentních nádorových buněk (LNCaP) (Thelen *et al.*, 2004). Silybin B má estrogení aktivitu (Plíšková *et al.*, 2005). Silybin moduluje signální dráhu řízenou NF- κ B, což vede ke zvýšení senzitivity linií buněk karcinomu prostaty DU145 k apoptóze vyvolané tumor nekrotizujícím faktorem α (TNF α) (Dhanalakshmi *et al.*, 2002). Silybin stimuluje diferenciaci, indukuje apoptózu i antiangiogenní aktivitu. Silybin při chemoterapii nesnižuje účinky doxorubicinu u linií DU145 a zvyšuje citlivost buněk k apoptóze vyvolané cisplatinou a karboplatinou (Dhanalakshmi *et al.*, 2003).

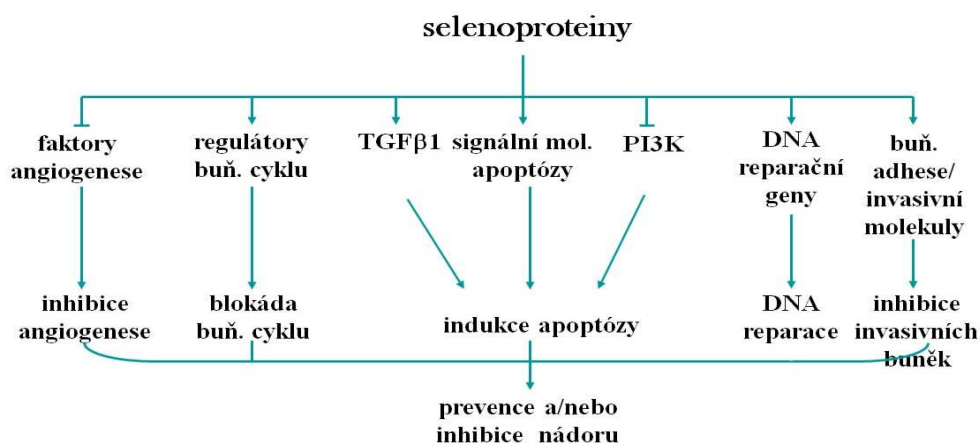
Silybin byl předmětem výzkumu při podpůrné terapii adenokarcinomu prostaty. 41 pacientů léčených pro karcinom prostaty (s nenulovým PSA po radikální prostatektomii nebo radioterapii) se účastnilo dvojité slepé, zkřížené, placebem kontrolované studie. Účastníkům byl podáván silybin spolu s lykopenem a isoflavony sóji (Schroder *et al.*, 2006). U účastníků došlo k poklesu PSA a nebyly pozorovány vedlejší účinky.

Silybin je vzhledem ke své netoxicitě i při dlouhodobém užívání nadějný pro chemoprevenci karcinomu prostaty. Silybin se jeví jako perspektivní pro podpůrnou léčbu karcinomu prostaty při chemoterapii či po radikální prostatektomii. Mimo to má i „vedlejší“ pozitivní účinky (hepatoprotektivum).

3.3.2 Selen

Selen patří mezi esenciální stopové prvky. Do organismu se dostává ve formě selenocysteinu, selenomethioninu a anorganických solí. Doporučená denní dávka je 55 µg a tolerovaná denní horní hranice příjmu pro dospělé je 400 µg.

Selen je znám svými antioxidačními vlastnostmi (součást antioxidačních enzymů). Nepřímo se podílí na syntéze hormonů štítné žlázy, které mají významnou regulační funkci. Mezi jeho další potenciální vlastnosti patří antiproliferační účinky, indukce apoptózy a modulace hladiny androgenů (obr. 3). Nedostatek selenu může narušit syntézu thyroidních hormonů, metabolismus růstového hormonu a IGF 1 (insulin-like growth factor-1), může také způsobit dermatitidy, ztrátu nehtů či vlasů (Helzlsouer *et al.*, 2000). Epidemiologické studie ukazují, že nízká hladina selenu je spojena s dysfunkcí imunitního systému a vyšším rizikem některých nádorových onemocnění včetně karcinomu prostaty (Combs *et al.*, 1997).



Obrázek 3 Signální dráhy aktivované selenem.

Na vztah selenu a karcinomu prostaty existují různé názory (Allen *et al.*, 2008). Rozsáhlé studie potvrdily, že obohacení stravy selenem snižuje riziko karcinomu prostaty, zejména u mužů s nízkou hladinou selenu v séru (Ma *et al.*, 2009; Yoshizawa *et al.*, 1998).

Ve studii NPC (Nutritional Prevention of Cancer study) byl studován na skupině osob (1312 mužů a žen) vliv denní dávky selenu (200 µg) na snížení rizika

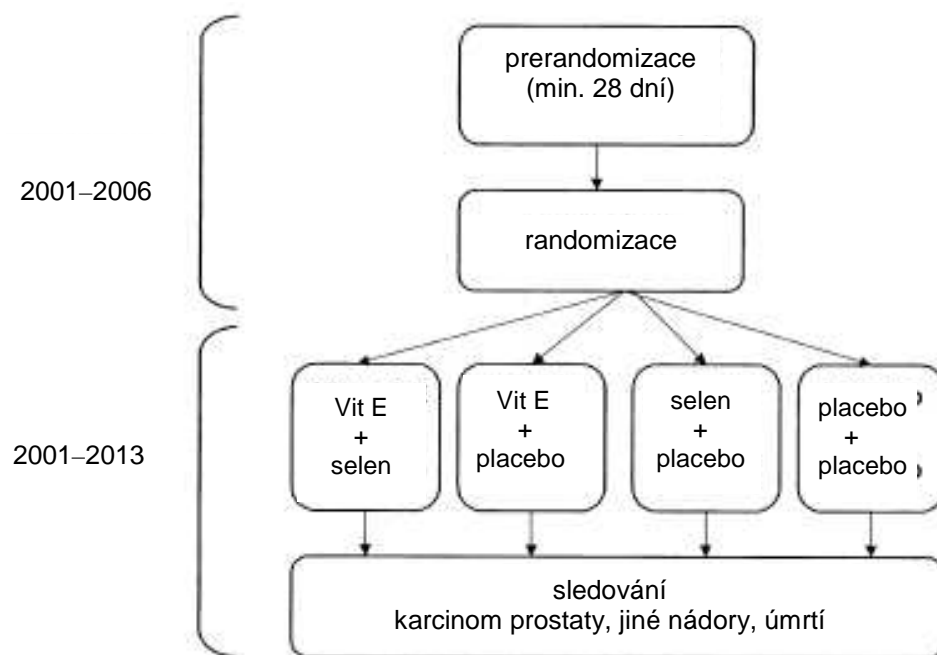
recidivy nemelanomových kožních nádorů. Tato hypotéza potvrzena nebyla, bylo však zjištěno statisticky významné snížení incidence karcinomu prostaty u mužů (střední doba sledování byla více než 7 let). U mužů s hladinou PSA do 4 ng/ml byla incidence karcinomu prostaty nižší o 65 %, zatímco u mužů s hladinou PSA nad 4 ng/ml nebyla ovlivněna (Duffield-Lillico *et al.*, 2003).

Při zhodnocení výsledků studie HPFS (**H**ealth **P**rofessionals **F**ollow-**U**p **S**tudy), do které se zapojilo 51 529 mužů, se ukázalo, že muži s nejvyšším quintilem hladiny selenu měli o 51 % menší výskyt pokročilého karcinomu prostaty oproti mužům s nejnižším quintilem hladiny selenu (Yoshizawa *et al.*, 1998).

Na základě slibných výsledků se selenem a vitamínem E byla v roce 2001 zahájena prospektivní, randomizovaná, dvojitě slepá a placebem kontrolovaná multicentrická studie SELECT (**S**ELenium and Vitamin **E** Cancer Prevention **T**rial), do které bylo zařazeno 35 534 zdravých mužů s normálním nálezem per rektum a hladinou PSA do 4 ng/ml. Předpokládaná doba sledování byla stanovena na 7–12 let. Konec studie byl plánován v roce 2013. Muži byli náhodně rozděleni do 4 skupin podle podávání kombinace testovaných látek – vitamínu E (400 mg racemického α -tokoferolu), selenu (200 μ g 1-selenomethioninu) a placebo (tab. 4) (Lippman *et al.*, 2005).

Tato studie patří v oblasti chemoprevence karcinomu prostaty nutraceutiky mezi nejvýznamnější a nejrozsáhlejší a svým designem je srovnatelná se studii PCPT a REDUCE. Bohužel v říjnu 2008 na základě druhé průběžné analýzy bylo doporučeno přerušit studii, protože analyzovaná data ukázala, že selen, vitamín E nebo kombinace selenu s vitamínem E (podávaných dle designu studie) nemají preventivní účinek na karcinom prostaty u obecně zdravé heterogenní populace mužů zařazených do studie SELECT (Lippman *et al.*, 2009). Tyto závěry ovšem nevylučují, že suplementace selenem může mít pozitivní vliv na muže s rizikem vývoje pokročilého karcinomu prostaty nebo snižovat riziko progresu probíhajícího karcinomu prostaty. Úkolem do budoucna je identifikace mužů se specifickým genotypem nebo fenotypem tumoru, kde by užívání selenu mělo význam (Chan *et al.*, 2009).

Tabulka 4 Design studie SELECT (Lippman *et al.*, 2005).



3.3.3 Klikva velkoplodá (*Vaccinium macrocarpon*)

Klikva velkoplodá (*Vaccinium macrocarpon*, americká/kanadská brusinka) (obr. 4) je zdrojem organických a fenolových kyselin, flavonoidů, anthokyaninů, proantokyanidinů typu A a kyseliny ursolové s příznivým efektem na močový trakt (Neto, 2007; Guay, 2009).



Obrázek 4 Plody klikvy velkoplodé.

Farmakologický účinek látek obsažených v plodu klikvy velkoplodé je založen na inhibici adheze uropatogenních bakterií na epitel močových cest. K léčení infekčních onemocnění dolních cest močových byly plody klikvy velkoplodé nebo jejich šťáva používány po několik století původními obyvateli severoamerického kontinentu. Pro své příznivé účinky se stala tato plodina vyhledávaným doplňkem stravy také v Evropě. Látky obsažené v klikvě velkoplodé mají antioxidační a protizánětlivé účinky, inhibují tvorbu biofilmu patogenních bakterií na epitelu sliznice žaludku a močového ústrojí (Howell *et al.*, 2007; 2010; Yamanaka *et al.*, 2004; Jepson *et al.*, 2009).

V poslední době byla vyhodnocena terapeutická účinnost a bezpečnost džusu, extraktu, ale i celých plodů klikvy velkoplodé (Jepson, 2009). Látky obsažené v plodu klikvy velkoplodé mají protizánětlivé účinky (snížení exprese cyklooxygenázy-2), potlačují růst a proliferaci několika typů nádorových buněk včetně prostaty (Netto, 2008). Do dnešního dne ale žádná klinická studie nevyhodnotila, jestli klikva velkoplodá u mužů může ovlivnit LUTS nebo riziko vzniku nádoru prostaty.

4 Cíle dizertační práce

4.1 Předpokládané účinky silymarinu, selenu a klikvy velkoplodé

Na základě dosud známých informací by mohla mít kombinace silymarinu a selenu (SM-Se) pozitivní vliv na benigní onemocnění prostaty i účinky na pacienty s karcinomem prostaty. Naším cílem bylo ověřit účinky, bezpečnost a snášenlivost šestiměsíčního užívání denní dávky 570 mg silymarinu a 240 µg selenu jako doplňků stravy u urologicky dosud nevyšetřených a neléčených mužů a u pacientů po radikální prostatektomii.

Štáva a plody klikvy velkoplodé jsou velmi populární v prevenci infekcí močového traktu u žen. Cílem studie bylo zjistit, jaký účinek mají lyofilizované plody klikvy velkoplodé u mužů s LUTS, zvýšeným prostatickým specifickým antigenem (PSA), negativní biopsií prostaty a histologicky prokázanou chronickou nebakteriální prostatitidou. Dle klasifikačního systému NIH (National Institute of Health, Krieger *et al.*, 1999) se jednalo o abakteriální prostatitidu kategorie IV.

4.2 Cíle studií

1. Ve studii I ověřit účinek kombinace silymarin-selen na prostatu u urologicky dosud nevyšetřených a neléčených dobrovolníků.
2. Ve studii II ověřit účinek kombinace silymarin-selen na pacienty po radikální prostatektomii pro karcinom prostaty.
3. Ve studii III ověřit účinek lyofilizovaných plodů klikvy velkoplodé (*Vaccinium macrocarpon*) u mužů s LUTS, zvýšeným prostatickým specifickým antigenem (PSA), negativní biopsií prostaty a histologicky prokázanou chronickou nebakteriální prostatitidou.

5 Experimentální část

5.1 Charakteristika použitých látek

5.1.1 Studie I a II

Složení tablety silymarin-selen (SM-Se):

190 mg silymarinu (TEVA Pharmaceutical Company, Opava, ČR) ve složení (%; h/h):

taxifolin	4,13
silychristin	17,00
silydianin	7,70
silibinin A	23,66
silibinin B	29,01
isosilibinin A+B	11,38
nedefinované komponenty	7,11

80 µg selenu ve formě selenomethioninu (LalminR Se2000, Lallemand Human Nutrition A/S, Birkerød, Denmark)

250 mg mikrokrystalické celulózy

60 mg isomaltu

10 mg hydroxypropylcelulózy

Složení tablety placebo:

250 mg mikrokrystalické celulózy

60 mg isomaltu

10 mg hydroxypropylcelulózy

SM-Se a placebové tablety byly potaženy hypromelózou, hydroxypropylcelulózou, talkem, oxidem titaničitým a karamellem.

5.1.2 Studie III

Složení kapslí lyofilizovaného plodu brusinky:

500 mg lyofilizovaného plodu brusinky (cranberry fruit powder – CFP) Lot No. 90921 od Decas Botanical Synergies, LLC, Carver, MA, USA (PACran®) ve složení (%; h/h):

organické kyseliny	14,85
cukry	15,50
anthokyaniny	0,11
proanthokyanidiny	0,78
kondenzované tanniny	1,95
celkové fenoly	3,49

Zastoupení některých fenolů je uvedeno v tabulce 5.

Tabulka 5 Koncentrace fenolů v PACran® Lot No. 90921.

Složka	mg/100 g ± SD
Kyselina benzoová	167,6 ± 14,4
2-hydroxybenzoová kyselina (kyselina salicylová)	2,9 ± 0,8
4-hydroxybenzoová kyselina	2,6 ± 0,6
2,3-dihydroxybenzoová kyselina	92,5 ± 14,3
3,4-dihydroxybenzoová (kyselina protokatechuová)	31,8 ± 4,9
4-hydroxy-3-methoxybenzoová kyselina (kyselina vanilinová)	13,4 ± 1,1
Kyselina skořicová	8,9 ± 1,9
4-hydroxyskořicová kyselina (p-kumarová kyselina)	86,5 ± 5,6
4-hydroxy-3-methoxyskořicová kyselina (ferulová kyselina)	8,4 ± 0,4
4-dydroxy-3,5-dimethoxyskořicová kyselina (sinapová kyselina)	4,7 ± 1,5
Kyselina chlorogenová	14,8 ± 2,1
Katechin	160,0 ± 12,7
Quercetin	140,4 ± 23,2
<i>Celkové anthokyaniny</i> ^a	107,2 ± 4,4
<i>Celkové proanthokyaniny</i> ^b	780,0 ± 6,6

^a anthokyaniny byly stanoveny metodou HPLC/ESI-MS (Palíková *et al.*, 2010)

^b proanthokyaniny byly stanoveny metodou DMAC (Prior *et al.*, 2010)

5.2 Základní charakteristika studií I, II a III

Studie probíhaly od října 2007 do prosince 2008 a zúčastnilo se jich celkem 134 mužů. Exkluzní kritéria zahrnovala užívání nutrientů, vitamínů a minerálů nebo rostlinných produktů s možným účinkem na zdraví prostaty, antibiotik, protizánětlivých léků, α -blokátorů a inhibitorů 5- α -reduktázy, vegetariánskou dietu bohatou na isoflavonoidy, alergii na potraviny, chronická onemocnění ledvin a jater, gastrointestinální nebo metabolické poruchy nebo jiná chronická onemocnění jako diabetes.

Po zařazení do studií byli muži poučeni, aby nekonzumovali stravu bohatou na polyfenoly a neměnili dietní zvyky či životní styl.

Studie I

Do dvojité slepé placebem kontrolované studie bylo zařazeno 56 urologicky dosud nevyšetřených a neléčených mužů ve věku $55,0 \pm 8,2$ let, s hladinou PSA $< 2,5$ $\mu\text{g/l}$ a negativním nálezem *per rektum*.

Účastníci byli náhodně rozděleni do dvou skupin:

placebo (n = 29, věk $55,0 \pm 10,0$ let)

SM-Se (n = 26, věk $55,0 \pm 5,8$ let)

Ve skupině SM-Se účastníci užívali tři tablety SM-Se denně, ve skupině placebo 3 tablety placebo denně, v pravidelných intervalech po dobu 6 měsíců.

Studie II

Do dvojité slepé placebem kontrolované studie bylo zařazeno 37 mužů po radikální prostatektomii ve věku $63,8 \pm 5,3$ let, všichni byli 2 měsíce po operaci, bez adjuvantní léčby.

Účastníci byli náhodně rozděleni do dvou skupin:

placebo (n = 18, věk $65,0 \pm 3,9$ let)

SM-Se (n = 19, věk $62,4 \pm 6,4$ let)

Ve skupině SM-Se účastníci užívali tři tablety SM-Se denně, ve skupině placebo 3 tablety placebo denně, v pravidelných intervalech po dobu 6 měsíců.

Studie III

Do studie bylo zařazeno 42 mužů ve věku $63,0 \pm 5,5$ let. Všichni účastníci měli LUTS a zvýšené PSA. K dalším inkluzním kritériím patřil histologicky potvrzený nález chronické nebakteriální prostatitidy – asymptomatické prostatitidy kategorie IV dle NIH.

Účastníci byli náhodně rozděleni do dvou skupin:

klikva (n = 21; $62,0 \pm 5,4$ let)

kontrola (n = 21; $64,0 \pm 5,4$ let)

Ve skupině klikva účastníci užívali tři želatinové tobolky 500 mg lyofilizovaného plodu klikvy velkoplodé (1500 mg CFP/den) v pravidelných intervalech po dobu 6 měsíců. Účastníci ve skupině kontrola neužívali žádné kapsle, ale obrželi stejné instrukce jako účastníci ve skupině klikva.

Všichni muži byli vyšetřeni při zařazení do studií, v 90tý a 180tý den studie. Bylo provedeno klinické vyšetření, BMI, IIEF-5, IPSS a QoL, a odebrána krev pro stanovení vybraných hematologických a biochemických parametrů a vybraných parametrů oxidačního stresu (viz 5.3 Metody).

Ve studii I a III byly hodnoceny urodynamické parametry: průměrný průtok (Q_{pr}), maximální průtok (Q_{max}), vymočený objem (V) a reziduální objem moči po vymočení (V_{rez}).

5.3 Metody

5.3.1 Studie I

Základní vyšetření

První den, 3. a 6. měsíc studie byly sledovány následující parametry:

- podrobná anamnéza
- zjištění všech užívaných léků a léčby
- vyšetření *per rektum*
- dietní zvyky
- vyplnění dotazníku IPSS (International Prostate Symptom Score) včetně otázky na kvalitu života (Quality of Life – QoL)
- vyplnění dotazníku IIEF-5 (International Index of Erectile Function)
- odběr a vyšetření moči
- uroflowmetrie, postmikční residuum
- sonografie ledvin a močového měchýře
- odběr a vyšetření krve

Vyšetření symptomů dolního močového traktu (LUTS)

Všichni účastníci vyplnili dotazníky IPSS včetně poslední otázky týkající se QoL. Přístrojem FlowMic (Medkonsult, ČR) byly měřeny tyto parametry při uroflowmetrii: maximální proud moči (Q_{\max}), průměrný proud moči (Q_{pr}) a vymočený objem (V). Postmikční residuum (V_{rez}) bylo změřeno sonograficky (BK Medical Viking 2400, abdominální sonda 3–7 MHz). Reziduální objem moči byl vypočítán dle vzorce pro elipsoid (šířka x délka x výška x 0,523).

Biochemické a hematologické vyšetření

Z odebraných vzorků krve byly stanoveny tyto hlavní biochemické a hematologické parametry: sodík, draslík, chloridy, lipoprotein s nízkou hustotou (LDL), lipoprotein s vysokou hustotou (HDL), cholesterol, triacylglyceroly (TAG), apolipoprotein A1 (ApoA1), apolipoprotein B (ApoB), C-reaktivní protein (CRP), laktátdehydrogenáza (LD), alaninaminotransamináza (ALT), aspartátaminotransferáza

(AST), gama-glutamyltransferáza (GMT), alkalická fosfatáza (ALP), urea, kreatinin, bilirubin a testosteron (TST) Vyšetření bylo provedeno přístrojem HITACHI Modular Evo P analyzer (Hitachi, Japan).

Prostatický specifický antigen (PSA) v séru byl stanoven pomocí Architect type LEIA analyzer (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA).

Dále byly stanoveny tyto vybrané parametry pro hodnocení oxidačního stresu: totální antioxidační kapacita (TAC) a celkové thiolové skupiny v plazmě (SHG_{tot}), produkty peroxidace lipidů jako malondialdehyd v erythrocytech (MDA) a v plazmě (PMDA), produkty pokročilé oxidace proteinů (AOPP) v plazmě, glutathion (GSH), glutathion-peroxidáza (GPX), kataláza (CAT) a glutathion-reduktáza (GSR), glutathion-transferáza (GST), superoxid-dismutáza (SOD) v erythrocytech.

Plazmatická hladina selenu byla vyšetřena atomovou absorpční spektrometrií přístrojem AA6300 (Shimadzu, Japan). Hemoglobin (Hb), hematokrit (Htc), erythrocyty (RBC), trombocyty (PLT) a leukocyty (WBC) byly měřeny v Na_2EDTA krvi.

Vyšetření moči

Vzorky moči byly odebrány ze středního proudu moči a mikroskopicky analyzovány systémem IQ200 (IRIS International, Inc, USA). V močovém sedimentu byla zjišťována přítomnost erythrocytů, leukocyty a bakterií.

5.3.2 Studie II

Design byl stejný jako ve Studii I s těmito rozdíly:

Základní vyšetření a vyšetření LUTS

Nebyla prováděna uroflowmetrie a měření rezidua po vymočení. Byla hodnocena jen poslední otázka IPSS dotazníku, která se týkala kvality života.

5.3.3 Studie III

Design byl stejný jako ve Studii I, byla doplněna tato vyšetření:

Zjištění *ex vivo* antiadherenční aktivity moči pro čtyři mikroorganismy: *Escherichia coli* FB42, *Enterococcus faecalis* FB16 a *Candida parapsilosis* BC 12 (klinický kmen; Mikrobiologické oddělení, Lékařská fakulta, Masarykova Univerzita, Brno, ČR) a *Staphylococcus epidermidis* CCM 7221 z České sbírky mikroorganismů (Czech Collection of Microorganisms). Tvorba biofilmu byla stanovena modifikovaným adhezenčním testem (Christensen *et al.*, 1985) a experiment byl opakován 3x. Měření bylo prováděno na pracovišti Mikrobiologického oddělení Lékařské fakulty Masarykovy univerzity v Brně.

5.3.4 Statistická analýza

Získaná data byla statisticky zpracována a pro porovnání změny dat v čase byl použit neparametrický dvouvýběrový Wilcoxonův test, resp. párový Wilcoxonův test s hladinou významnosti 0,05. Hodnoty jsou uvedeny jako první kvartil, medián a třetí kvartil nebo průměr \pm směrodatná odchylka (standard deviation – S.D.). Krabicové grafy a grafy empirické kumulativní distribuční funkce byly použity jako grafická ilustrace signifikantních rozdílů mezi skupinami účastníků po 6 měsících ve sledovaném parametru.

6 Výsledky

6.1 Studie I

Do studie bylo zařazeno celkem 56 mužů (věk $55,0 \pm 8,2$ let), kteří byli randomizováni do dvou skupin – placebo ($n = 29$, věk $55,0 \pm 10,0$ let) a SM-Se ($n = 27$, věk $55,0 \pm 5,8$ let). Na začátku studie měly obě skupiny mimo signifikantně rozdílné hladiny PSA_{tot} podobné klinické i demografické charakteristiky (tab. 6).

Kvalita života (QoL) a symptomy dolního močového traktu byly vyhodnoceny dotazníkem IPSS. Po 6 měsících bylo u mužů ve skupině SM-Se zjištěno v porovnání s placebo skupinou statisticky významné zlepšení celkového IPSS skóre (tab. 7, obr. 5). Při vyhodnocení otázek zaměřených na hodnocení jednotlivých symptomů bylo zjištěno signifikantní zlepšení ve skupině SM-Se v otázkách obstrukčních i iritačních. Obdobné výsledky byly zjištěny také v otázce na kvalitu života (tab. 7).

Při uroflowmetrickém vyšetření bylo prokázáno u skupiny SM-Se zvýšení maximálního průtoku (Q_{max}), vymočeného objemu (V) a snížení postmikčního rezidua (V_{rez}) (tab. 8, obr. 6).

Pozorované změny hematologických parametrů ve skupině placebo se pohybovaly ve fyziologickém rozsahu hodnot a nemají diagnostický význam. Ve skupině SM-Se nebyly pozorovány žádné změny (tab. 9).

I když mezi skupinami placebo a SM-Se byl signifikantní rozdíl v parametru PSA_{tot} na počátku studie, při porovnání rozdílu PSA_{tot} po 6 měsících studie došlo ve skupině placebo k signifikantnímu zvýšení, které nebylo pozorováno ve skupině SM-Se (obr. 7).

Hladina selenu se na počátku studie mezi oběma skupinami mužů nelišila (tab. 2). Ve skupině placebo došlo k signifikantnímu poklesu plazmatické hladiny selenu, u skupiny SM-Se byl pozorován nárůst plazmatické hladiny selenu, což potvrzuje biodostupnost selenu ve zvolené kombinaci SM-Se (tab. 10, obr. 8).

U účastníků studie ve skupině placebo došlo k signifikantnímu snížení cholesterolu, HDL a ApoA1. Zvýšení hladin ApoB bylo sledováno u obou skupin účastníků. Tyto změny jsou ve fyziologických rozmezech sledovaných parametrů. Příznivý účinek suplementace SM-Se na metabolismus cholesterolu je možné pozorovat ve stabilizaci hodnot HDL a ApoA1 ve skupině SM-Se. Pozorovaná signifikantní změna hladiny CRP v placebo skupině nemá výpovědní hodnotu, protože hladiny CRP se pohybovaly na hranici fyziologických hodnot i detekce (tab. 10).

Parametry oxidačního stresu byly bez signifikantních změn, pouze u skupiny placebo v porovnání se skupinou SM-Se byl pozorován nárůst hladiny produktů peroxidace lipidů (tab. 11).

Ostatní parametry byly bez významných změn (tab. 10).

U žádného z účastníků nebyly zaznamenány nežádoucí účinky.

Tabulka 6 Základní demografické a klinické charakteristiky účastníků.

	celkově	placebo	SM-Se
věk (roky)	55,0 ± 8,2	55,0 ± 10,0	55,0 ± 5,8
BMI	27,95 ± 3,75	27,51 ± 3,55	28,45 ± 3,96
QoL	0,91 ± 0,87	0,69 ± 0,81	1,15 ± 0,88
IPSS	6,04 ± 4,71	5,69 ± 4,93	8,19 ± 5,65
PSA _{tot} (µg/l)	1,13 ± 0,85	0,99 ± 1,00	1,28 ± 0,62*
Q _{max} (ml/s)	18,49 ± 6,88	20,10 ± 7,10	16,70 ± 6,28
selen (µmol/l)	1,50 ± 0,58	1,54 ± 0,66	1,42 ± 0,49

Hodnoty jsou vyjádřeny jako průměr ± S.D.

* p < 0,05 SM-Se vs. placebo skupina

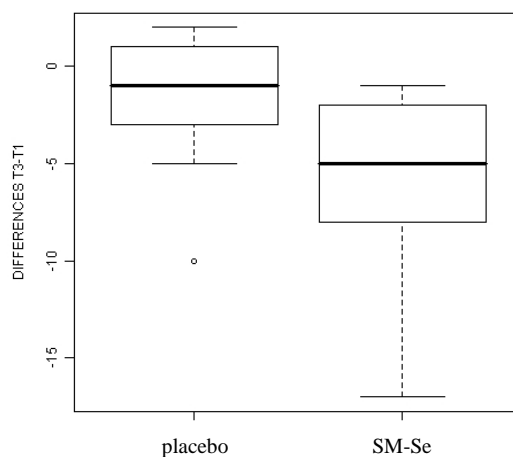
Tabulka 7 Dotazník IPSS včetně a kvality života (QoL) ve skupině placebo a SM-Se.

	Rozdíl mezi dny 0 a 180	
	placebo	SM-Se
Celková hodnota IPSS	0,276 ± 1,980	-3,385 ± 3,073*
Iritační otázky	0,207 ± 1,521	-1,769 ± 1,704*
Obstrukční otázky	0,069 ± 1,223	-1,615 ± 2,210*
Nekompletní vyprazdňování Jak často jste měl během minulého měsíce pocit nevyprázdněného měchýře po vymočení?	0,034 ± 0,499	-0,231 ± 0,652
Frekvence Jak často jste během minulého měsíce musel močit znovu méně než po dvou hodinách po předchozím močení?	0,000 ± 0,756	-0,731 ± 1,002*
Přerušované močení Jak často jste během minulého měsíce pozoroval, že jste močení několikrát přerušil a znovu započal?	-0,138 ± 0,516	-0,577 ± 1,065
Urgence Jak často jste během minulého měsíce močení jen s obtížemi oddálil?	-0,069 ± 0,842	-0,385 ± 0,941
Slabý močový proud Jak často jste měl během minulého měsíce slabý proud moči?	0,138 ± 0,743	-0,538 ± 1,174*
Tlačení Jak často jste během minulého měsíce musel po započetí močení tlačit?	0,034 ± 0,680	-0,269 ± 0,604
Nykturie Kolikrát jste musel v noci vstávat na močení během minulého měsíce?	0,276 ± 0,702	-0,654 ± 0,846*
Kvalita života Kdybyste měl zbytek života strávit s takovým stavem močení jako máte nyní, jak byste se cítil?	0,069 ± 0,593	-0,731 ± 0,724*

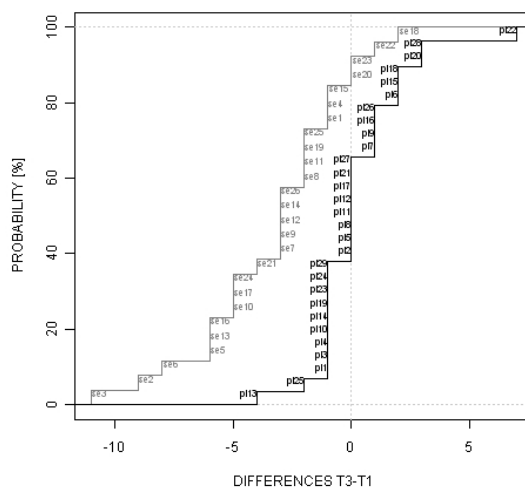
Hodnoty jsou vyjádřeny jako průměr ± S.D.

* p < 0,05 SM-Se vs. placebo skupina

a)



b)



Obrázek 5 Vliv SM-Se na celkové IPSS skóre ve skupině placebo a SM-Se.

Hodnoty jsou vyjádřeny jako rozdíl mezi dnem 180 (T3) a 0 (T1) studie.

a) krabicový graf

b) graf kumulativní distribuční funkce skupin SM-Se (šedá) a placebo (černá), čísla v blízkosti linií odpovídají číslu každého účastníka

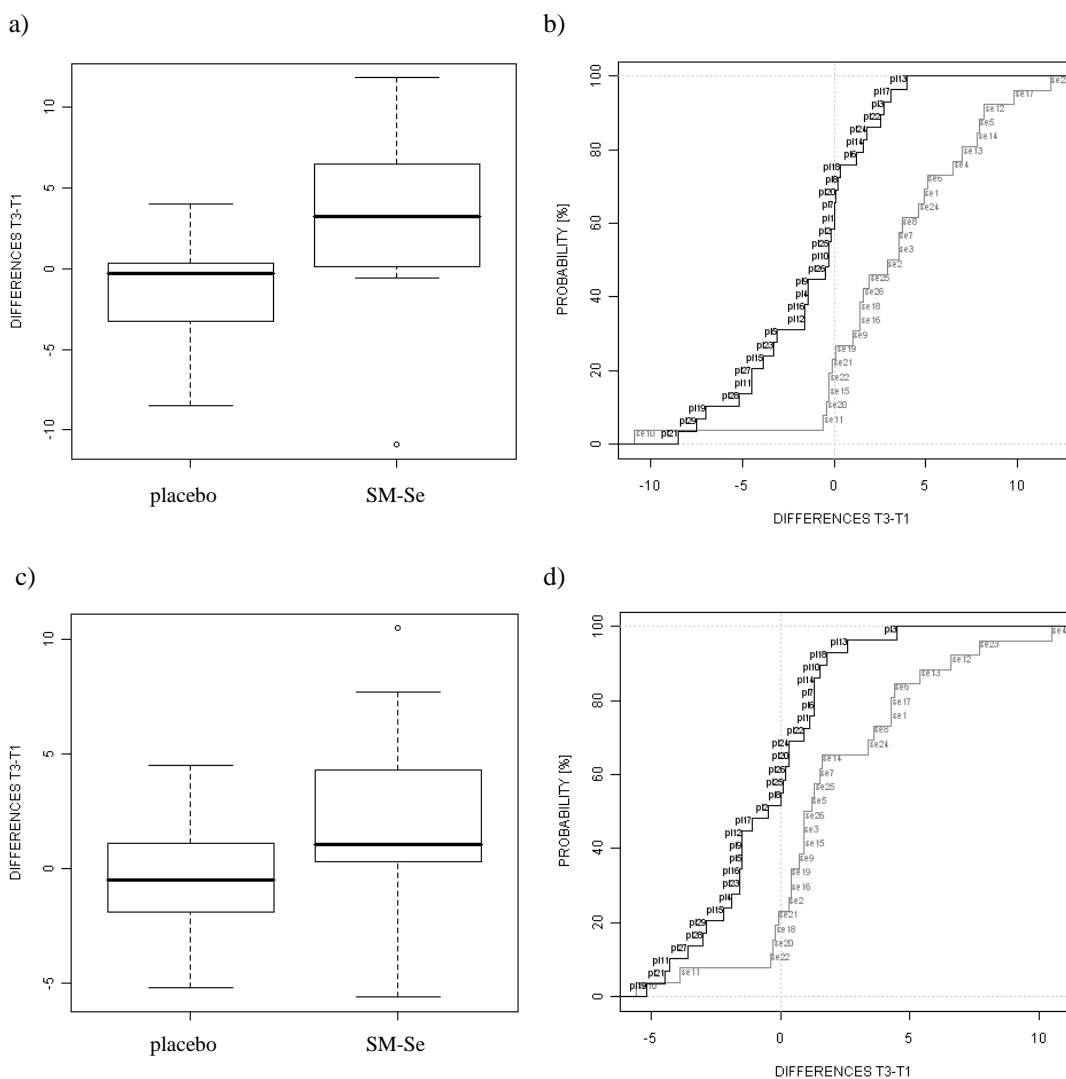
$p < 0,05$ SM-Se vs placebo skupina

Tabulka 8 Uroflowmetrické hodnoty ve skupině placebo a SM-Se ve dnech 0 a 180 studie.

parametry	placebo		SM-Se	
	den 0	den 180	den 0	den 180
Q_{\max} (ml/s)	15,3/18,7/25,6	13,5/17,7/24,2	14,2/16,6/20,2	15,8/20,4/24,8*
Q_{ave} (ml/s)	8,9/13,3/17,2	9,5/12,3/15,8	7,7/10,3/11,4	9,8/12,7/14,5*
V (ml)	210/323,0/412,2	184,0/257,1/380	177,3/287,5/364	245,3/305,5/411,5*
V_{rez} (ml)	0,0/0,0/6,0	0,0/10,0/20,0*	0,0/10,0/28,5	0,0/0,0/7,5*

Hodnoty jsou vyjádřeny jako 1.kvartil/medián/3.kvartil.

* $p < 0,05$ SM-Se vs. placebo skupina



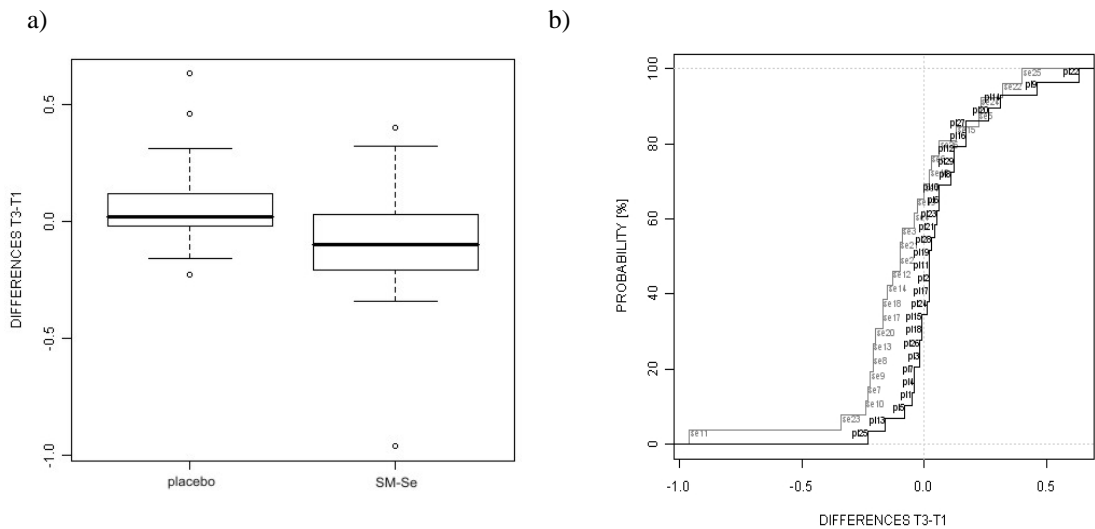
Obrázek 6 Vliv SM-Se na hodnoty Q_{\max} (a, b) a Q_{pr} (c, d) ve skupině placebo a SM-Se. Hodnoty jsou vyjádřeny jako rozdíl mezi dnem 180 (T3) a 0 (T1) studie. a,c) krabicové grafy b,d) grafy kumulativní distribuční funkce skupin SM-Se (šedá) a placebo (černá), čísla v blízkosti linií odpovídají číslu každého účastníka $p < 0,05$ SM-Se vs. placebo skupina

Tabulka 9 Hodnoty hematologických parametrů ve skupině placebo a SM-Se ve dnech 0 a 180 studie.

parametry	placebo		SM-Se	
	den 0	den 180	den 0	den 180
Hb (g/l)	149/153/157	147/154/157	147/158/166	148/157/163
RBC ($10^{12}/l$)	4,89/5,03/5,29	4,79/4,97/5,17	4,86/5,00/5,31	4,91/5,06/5,18
WBC ($10^9/l$)	4,75/5,60/6,53	4,94/5,65/6,50	5,21/6,35/6,92	4,82/5,76/7,04
Htc	0,43/0,44/0,46	0,42/0,44/0,45*	0,43/0,45/0,47	0,43/0,44/0,47
PLT ($10^9/l$)	178/192/255	178/200/264*	196/217/245	193/233/247

Hodnoty jsou vyjádřeny jako 1.kvartil/medián/3.kvartil.

* $p < 0,05$ SM-Se vs. placebo skupina



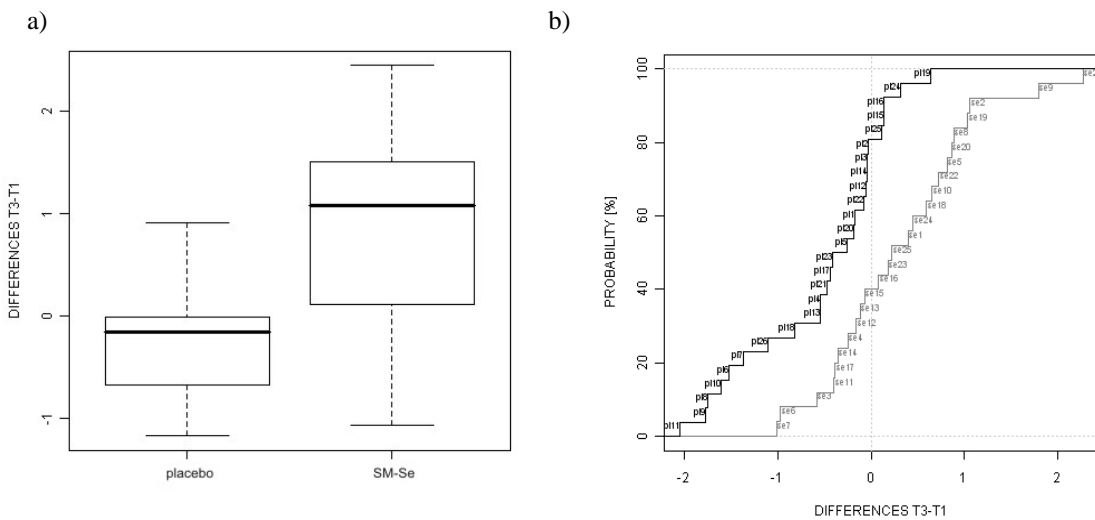
Obrázek 7 Vliv SM-Se na hodnoty PSA_{tot} ve skupině placebo a SM-Se.

Hodnoty jsou vyjádřeny jako rozdíl mezi dnem 180 (T3) a 0 (T1) studie.

a) krabicový graf

b) graf kumulativní distribuční funkce skupin SM-Se (šedá) a placebo (černá), čísla v blízkosti linií odpovídají číslu každého účastníka

$p < 0,05$ SM-Se vs. placebo skupina



Obrázek 8 Vliv SM-Se na plazmatickou hladinu selenu ve skupině placebo a SM-Se.

Hodnoty jsou vyjádřeny jako rozdíl mezi dnem 180 (T3) a 0 (T1) studie.

a) krabicový graf

b) graf kumulativní distribuční funkce skupin SM-Se (šedá) a placebo (černá), čísla v blízkosti linií odpovídají číslu každého účastníka

$p < 0,05$ SM-Se vs. placebo skupina

Tabulka 10 Hodnoty biochemických parametrů ve skupině placebo a SM-Se ve dnech 0 a 180 studie.

parametry	placebo		SM-Se	
	den 0	den 180	den 0	den 180
Na (mmol/l)	138/139/140	138/139/141	139/140/141	139/141/142
K (mmol/l)	4,14/4,25/4,55	4,04/4,19/4,37*	4,17/4,36/4,60	4,12/4,31/4,48
Cl (mmol/l)	101/103/104	101/104/107	102/104/106	103/105/106
urea (mmol/l)	4,5/4,9/5,3	4,5/5,2/5,8	4,23/4,80/5,40	4,53/5,30/5,97*
kreatinin (μmol/l)	74/78/84	75/82/88*	76/80/88	79/87/91
bilirubin (μmol/l)	6/8/10	6/9/12	6,0/7,5/13,0	7,3/10,0/15,3
ALT (μkat/l)	0,39/0,51/0,62	0,40/0,49/0,71	0,48/0,56/0,66	0,45/0,56/0,70
AST (μkat/l)	0,41/0,50/0,58	0,44/0,50/0,61	0,42/0,49/0,59	0,42/0,47/0,57
ALP (μkat/l)	1,31/1,60/1,83	1,24/1,49/1,71	1,11/1,32/1,90	1,12/1,36/1,75
GMT (μkat/l)	0,40/0,54/0,90	0,35/0,52/0,77	0,35/0,58/0,78	0,33/0,64/0,91
LD (μkat/l)	2,47/2,64/2,91	2,51/2,67/2,90	2,69/2,84/3,09	2,52/2,82/3,05
CRP (mg/l)	1/1/2	1/1/1,25*	1/1/2	1/1/2
Chol (mmol/l)	4,52/5,27/6,00	4,53/5,00/5,50*	4,67/5,03/5,56	4,48/5,08/5,95
TAG (mmol/l)	1,13/1,36/2,26	1,27/1,74/2,20	1,12/1,73/2,31	1,17/1,67/2,23
HDL (mmol/l)	1,12/1,29/1,46	1,01/1,21/1,35*	1,15/1,33/1,51	1,15/1,31/1,47
LDL (mmol/l)	2,49/3,22/3,96	2,40/3,08/3,37	2,58/2,91/3,48	2,58/2,99/3,65
ApoA1 (g/l)	1,38/1,49/1,59	1,30/1,38/1,46*	1,38/1,52/1,73	1,38/1,50/1,66
ApoB (g/l)	0,68/0,82/1,08	0,82/0,95/1,08*	0,73/0,84/0,98	0,78/0,94/1,09*
PSA _{tot} (μg/l)	0,45/0,71/1,17	0,54/0,71/1,21*	0,76/1,19/1,65	0,72/1,15/1,70
PSA _f (μg/l)	0,32/0,34/0,96	0,40/0,69/1,21	0,31/0,34/0,51	0,34/0,42/0,48
PSA _f /PSA _{tot}	0,22/0,24/0,26	0,26/0,27/0,30	0,15/0,21/0,29	0,17/0,26/0,30
TST (nmol/l)	15,6/17,5/19,3	14,1/16,8/19,6	13,95/18,55/24,68	14,12/19,48/22,93
selen (μmol/l)	1,05/1,42/1,88	0,80/0,91/1,26*	1,17/1,33/1,62	1,18/1,71/2,05

Hodnoty jsou vyjádřeny jako 1.kvartil/medián/3.kvartil.

*p < 0,05 SM-Se vs. placebo skupina

Tabulka 11 Markery oxidačního stresu ve skupině placebo a SM-Se ve dnech 0 a 180 studie.

parametry	placebo		SM-Se	
	den 0	den 180	den 0	den 180
PMDA (nmol/g) ^a	59,13/67,56/75,98	52,14/60,89/73,64	49,98/61,86/76,97	47,19/55,36/78,07
AOPP (μmol/l)	125,5/166,0/221,9	140,6/165,4/203,3	130,5/164,0/205,5	129,5/164,1/208,2
TAC (nA)	5,20/5,94/6,41	5,06/5,74/6,73	4,49/5,90/6,71	4,74/5,74/6,71
SHG _{tot} (μmol/g) ^a	3,48/4,01/4,34	3,07/3,65/4,68	2,78/3,69/4,57	2,59/3,66/4,30
MDA (nmol/g) ^b	0,32/0,38/0,45	0,37/0,46/0,54*	0,24/0,42/0,49	0,24/0,42/0,60
GSH (μmol/g) ^b	10,10/11,33/12,71	10,54/11,41/13,01	9,00/10,48/12,18	9,42/10,93/12,17
SOD (U/g) ^b	2,41/2,53/2,85	2,40/2,75/2,96	2,17/2,56/3,00	2,33/2,54/2,92
GPX (μmol/min/g) ^b	21,77/26,25/33,54	23,09/26,83/32,29	19,21/22,71/26,14	19,75/24,91/30,12
KAT (μmol/min/g) ^b	38,24/123,1/152,56	39,5/135,9/166,2*	42,1/132,6/149,3	48,7/132,5/153,5*
GST (μmol/min/g) ^b	9,53/15,50/33,92	8,53/13,14/33,70	8,54/11,21/27,97	8,37/11,42/26,85
GSR (μmol/min/g) ^b	3,81/5,66/7,89	4,71/6,61/7,96	4,27/5,74/6,68	5,35/5,92/7,09

^a Hodnota je vztažena na g proteinu.

^b Hodnota je vztažena na g hemoglobinu.

Hodnoty jsou vyjádřeny jako 1.kvartil/medián/3.kvartil.

*p < 0,05 SM-Se vs. placebo skupina

6.2 Studie II

Do studie bylo zařazeno celkem 37 mužů s karcinomem prostaty dva měsíce po radikální prostatektomii. Muži byli randomizováni do dvou skupin. V placebo skupině bylo 18 mužů a v SM-Se skupině 19 mužů. Na začátku studie byly klinické a demografické charakteristiky v obou skupinách bez statisticky významného rozdílu (tab. 12).

Po 180 dnech studie u pacientů ve skupině SM-Se bylo dle dotazníku IPSS zjištěno statisticky významné zlepšení v oblasti vnímání kvality života v porovnání s placebo skupinou (obr. 9).

Hladina selenu se na počátku studie u obou skupin nelišila (tab. 12). Také zde (jako ve studii I) došlo ve skupině placebo k signifikantnímu poklesu a ve skupině SM-Se k nárůstu plazmatické hladiny selenu (tab. 14, obr. 10).

Hodnota PSA a hladina testosteronu byly u obou skupin pacientů v průběhu studie beze změny (tab. 14).

U vybraných hematologických parametrů nebyly v obou skupinách pozorovány významné změny. Pouze ve skupině SM-Se došlo k zvýšení počtu erytrocytů a hemoglobinu. Tyto změny se pohybovaly v normálním fyziologickém rozmezí (tab. 13).

Ve skupině SM-Se byl zjištěn pozitivní vliv na hladinu cholesterolu a LDL, na druhé straně byl zjištěn signifikantní pokles hladiny HDL ve skupině užívající placebo (tab. 14). Po 6 měsících byla ve skupině SM-Se pozorována signifikantně vyšší hladina bilirubinu, ale tyto hodnoty byly stále v normálním fyziologickém rozmezí.

Výsledky měření parametrů oxidačního stresu jsou uvedeny v tabulce 15. Ve skupině SM-Se užívání silymarinu a selenu neovlivnilo antioxidační potenciál krve ani jiné markery oxidačního stresu. Oproti tomu v placebo skupině se antioxidační potenciál krve zjišťovaný pomocí hladiny redukovaného glutathionu a aktivitou antioxidačních enzymů (superoxiddismutázy a glutationperoxidázy) významně lišil od výchozích hodnot.

Ostatní parametry byly bez významných změn (tab. 14).

U žádného z účastníků nebyly zaznamenány nežádoucí účinky.

Tabulka 12 Základní demografické a klinické charakteristiky pacientů.

	celkem	placebo	SM-Se
věk (roky)	63,8 ± 5,3	65,0 ± 3,9	62,4 ± 6,4
BMI	28,14 ± 2,48	27,9 ± 2,68	28,37 ± 2,33
QoL	2,19 ± 1,13	1,89 ± 0,96	2,47 ± 1,22
selen (μmol/l)	1,35 ± 0,48	1,24 ± 0,33	1,45 ± 0,58

Hodnoty jsou vyjádřeny jako průměr ± S.D.

Tabulka 13 Hodnoty hematologických parametrů ve skupině placebo a SM-Se ve dnech 0 a 180 studie.

parametry	placebo		SM-Se	
	den 0	den 180	den 0	den 180
Hb (g/l)	145,5/150,5/155,5	142,0/152,5/158,8	135,0/145,0/148,5	144/151/153*
RBC (10 ¹² /l)	5,00/5,25/5,40	4,90/5,05/5,31	4,70/4,99/5,24	4,86/5,12/5,33*
WBC (10 ⁹ /l)	5,89/7,27/8,68	6,01/6,68/7,67	5,53/7,01/7,92	5,42/6,59/7,45
Htc	0,42/0,45/0,47	0,42/0,44/0,47	0,41/0,42/0,44	0,42/0,44/0,45
PLT (10 ⁹ /l)	187/230/261	191/203/243	192/221/252	181/221/241

Hodnoty jsou vyjádřeny jako 1 kvartil/medián/3.kvartil.

*p < 0,05 SM-Se vs. placebo skupina

Tabulka 14 Hodnoty biochemických parametrů ve skupině placebo a SM-Se v den 0 a den 180 studie.

parametry	placebo		SM-Se	
	den 0	den 180	den 0	den 180
Na (mmol/l)	139/140/141	140/141/142	140/141/143	140/141/143
K (mmol/l)	4,25/4,43/4,58	4,18/4,44/4,62	4,12/4,30/4,47	4,17/4,35/4,56
Cl (mmol/l)	103/104/106	104/105/107	102/104/107	103/105/106
urea (mmol/l)	4,95/5,80/6,18	5,60/6,05/6,47	4,70/5,30/6,70	5,10/5,80/6,75
kreatinin (μmol/l)	71,5/77,5/81,8	73,8/83,0/88,8	75,0/83,0/96,0	74,0/85,0/93,5
bilirubin (μmol/l)	5,0/6,5/8,8	6,0/7,0/9,0	5,0/5,0/8,5	5,0/7,0/11,0*
ALT (μkat/l)	0,34/0,40/0,50	0,38/0,46/0,66	0,39/0,44/0,71	0,43/0,53/0,67
AST (μkat/l)	0,42/0,46/0,50	0,39/0,44/0,56	0,40/0,47/0,56	0,46/0,53/0,57
ALP (μkat/l)	1,45/1,75/1,94	1,31/1,87/2,08	1,24/1,65/1,92	1,21/1,71/1,92
GMT (μkat/l)	0,38/0,45/0,75	0,42/0,61/0,98*	0,29/0,48/0,54	0,33/0,45/0,53
LD (μmol/l)	2,44/2,72/3,07	2,62/2,74/3,05	2,71/2,82/3,04	2,67/2,85/3,05
CRP (mg/l)	1,0/1,0/2,0	1,0/1,5/2,8	1,0/1,0/2,5	1,0/1,0/2,0
Chol (mmol/l)	4,86/5,23/6,03	4,53/4,93/5,87	5,06/5,55/7,08	4,57/5,31/5,70*
TAG (mmol/l)	1,25/1,53/2,24	1,48/1,77/2,65	1,23/1,62/2,39	1,09/1,63/2,38
HDL (mmol/l)	1,12/1,31/1,58	1,01/1,23/1,36*	1,10/1,19/1,64	1,12/1,23/1,44
LDL (mmol/l)	2,84/3,08/3,61	2,45/2,93/3,55	2,74/3,09/4,55	2,51/2,98/3,70*
ApoA1 (g/l)	1,23/1,43/1,62	1,22/1,46/1,57	1,27/1,41/1,51	1,33/1,50/1,58
ApoB (g/l)	0,80/0,96/1,08	0,75/1,00/1,24	0,84/1,03/1,24	0,82/1,05/1,12
PSA _{tot} (μg/l)	0,00/0,00/0,02	0,00/0,01/0,10	0,00/0,00/0,01	0,00/0,00/0,04
TST (nmol/l)	13,32/15,15/18,78	14,35/17,05/21,30	10,25/12,50/17,30	11,15/13,70/17,35
selen (μmol/l)	1,03/1,29/1,43	0,68/0,86/1,13*	1,02/1,34/1,84	1,79/2,21/1,84*

Hodnoty jsou vyjádřeny jako 1.kvartil/medián/3.kvartil.

*p < 0,05 SM-Se vs. placebo skupina

Tabulka 15 Markery oxidačního stresu ve skupině placebo a SM-Se ve dnech 0 a 180 studie.

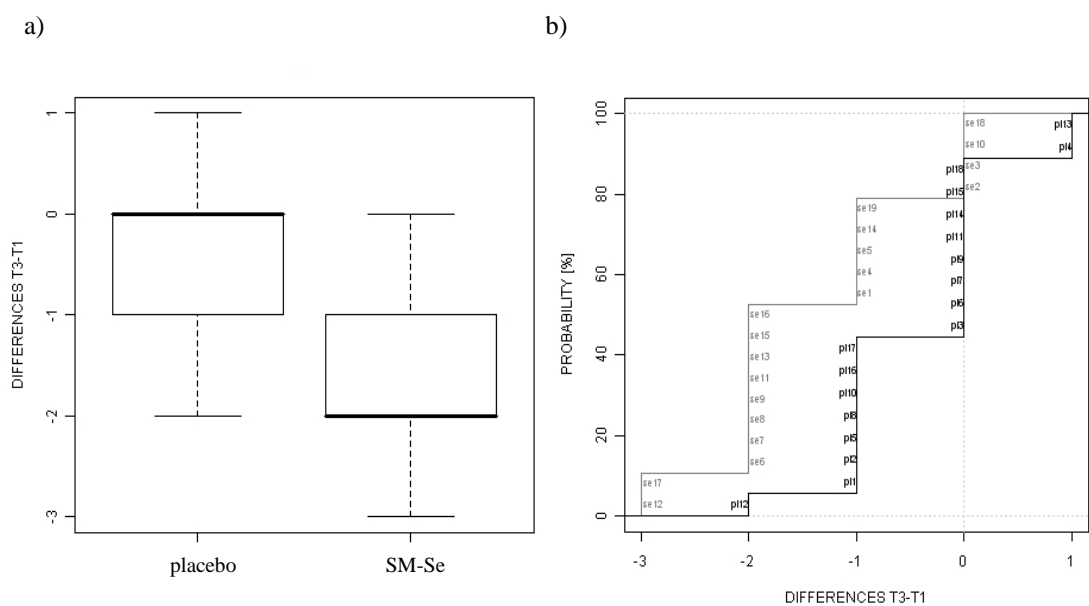
parametry	placebo		SM-Se	
	den 0	den 180	den 0	den 180
PMDA (nmol/g) ^a	35,2/54,6/65,9	38,3/57,8/68,7	38,6/58,8/72,2	39,61/59,46/78,59
SHG _{tot} (μmol/g) ^a	2,37/3,16/3,81	2,44/3,14/3,49	2,37/3,19/4,14	2,16/3,40/4,08
AOPP (μmol/l)	123,4/159,8/268,1	140,0/168,6/221,5	159,0/214,9/240,5	152,0/168,8/213,9
TAC (nA)	5,49/6,82/7,17	5,4/7,0/7,7	5,61/6,24/7,45	5,63/6,58/7,27
MDA (nmol/g) ^b	0,34/0,39/0,43	0,36/0,40/0,49	0,39/0,44/0,46	0,38/0,43/0,48
GSH (μmol/g) ^b	12,16/12,96/14,15	11,23/11,98/13,15*	10,62/11,78/13,57	10,60/11,04/12,41
SOD (U/g) ^b	2,33/2,57/3,05	2,04/2,49/2,82*	2,34/2,73/2,99	2,19/2,55/3,08
GPX (μmol/min/g) ^b	17,59/22,16/31,52	16,8/19,6/26,9*	20,56/27,31/35,54	18,75/26,95/37,56
CAT (μmol/min/g) ^b	117,3/129,3/153,7	119,9/132,1/151,5	101,9/117,2/151,3	99,62/124,83/154,28
GST (μmol/min/g) ^b	9,04/14,43/42,31	8,71/12,8/43,1	10,4/15,5/40,5	8,8/13,2/39,3
GSR (μmol/min/g) ^b	3,81/4,89/5,72	3,62/4,21/5,94	4,06/5,75/13,78	4,96/5,84/13,20

^a Hodnota je vztažena na g proteinu.

^b Hodnota je vztažena na g hemoglobinu.

Hodnoty jsou vyjádřeny jako 1.kvartil/medián/3.kvartil.

*p < 0,05 SM-Se vs. placebo skupina



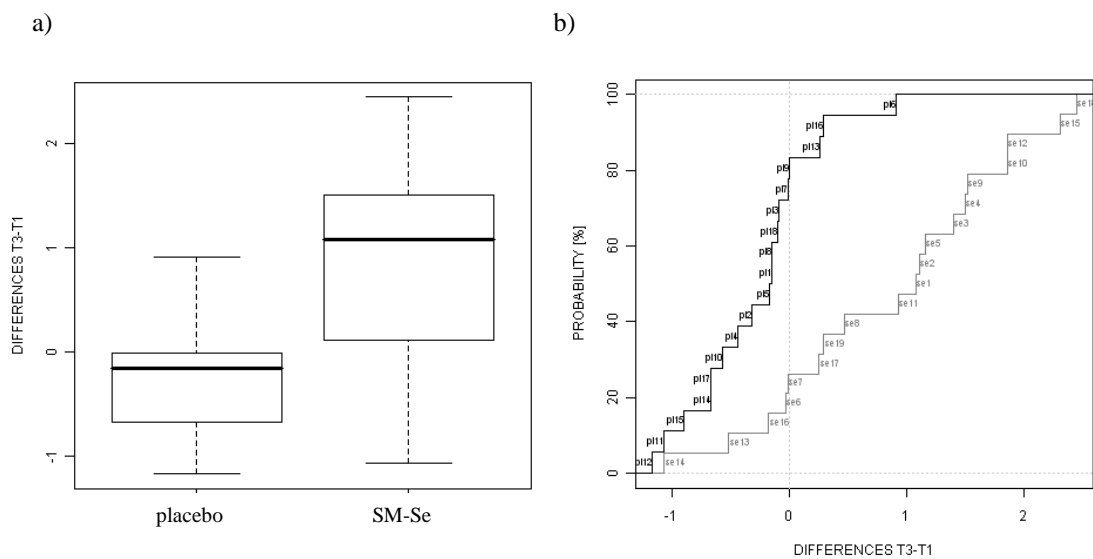
Obrázek 9 Vliv SM-Se na hodnoty kvality života (QoL) ve skupině placebo a SM-Se. Hodnoty jsou vyjádřeny jako rozdíl mezi dnem 180 (T3) a 0 (T1) studie.

a) krabicový graf

b) graf kumulativní distribuční funkce skupin SM-Se (šedá) a placebo (černá)

čísla v blízkosti linií odpovídají číslu každého účastníka

*p < 0,05 SM-Se vs. placebo skupina



Obrázek 10 Vliv SM-Se na plazmatickou hladinu selenu ve skupině placebo a SM-Se. Hodnoty jsou vyjádřeny jako rozdíl mezi dnem 180 (T3) a 0 (T1) studie.

a) krabicový graf

b) graf kumulativní distribuční funkce skupin SM-Se (šedá) a placebo (černá), čísla v blízkosti linií odpovídají číslu každého účastníka

* $p < 0,05$ SM-Se vs. placebo skupina

6.3 Studie III

Do studie bylo zařazeno celkem 42 mužů, kteří byli rozděleni do dvou skupin – 21 do skupiny klikva i kontrola. Na začátku studie byly klinické a demografické charakteristiky v obou skupinách mimo parametry BMI a Q_{\max} bez statisticky významného rozdílu (tab. 16).

Symptomy dolního močových cest i kvality života byly hodnoceny dotazníkem IPSS. Pacienti ve skupině klikva měli po 6 měsících statisticky významně lepší hodnotu IPSS a QoL oproti skupině kontrola. Bylo zjištěno zlepšení i v otázkách zaměřených na obstrukční a iritační potíže (tab. 17). Všechny parametry močení (Q_{\max} , Q_{ave} , Vol, V_{rez}) byly signifikantně zlepšeny minimálně u 70 % mužů ze skupiny klikva (obr. 11); v kontrolní skupině nebyly pozorovány signifikantní změny, mimo statisticky významného zvýšení postmikčního rezidua (V_{rez}) (tab. 18).

Hladina PSA_{tot} byla nižší přibližně u 80 % mužů skupiny klikva, což se projevilo ve zvýšení poměru PSA_{free}/PSA_{tot} (tab. 20, obr. 12).

Užívání klikvy velkoplodé nemělo vliv na vybrané hematologické parametry (tab. 19). I když v kontrolní skupině byly pozorovány po 6 měsících změny v některých parametrech (kreatinin, urea, ALT, AST, ALP a GMT), tyto změny byly v rámci normálních fyziologických limitů. Ve skupině klikva byl pozorován nárůst LDH, který se pohyboval také ve fyziologickém rozmezí. Z tohoto pohledu se skupina klikva při porovnání s kontrolní skupinou jeví jako „stabilizovaná“, což potvrzují také parametry oxidačního stresu. U kontrolní skupiny byl pozorován nárůst produktů lipoperoxidace, aktivit GXP, KAT a GSR (tab. 21). Rozdíly v antiadherenční aktivitě moči *ex vivo* nebyly mezi oběma skupinami signifikantně rozdílné.

Ostatní parametry byly bez významných změn.

Všichni účastníci studii ukončili bez nežádoucích účinků.

Tabulka 16 Základní demografické a klinické charakteristiky ve skupině klikva a kontrola.

	celkem	kontrola	klikva
věk	63,0 ± 5,5	64,0 ± 5,4	62,0 ± 5,4
BMI	26,46 ± 3,04	24,91 ± 2,09	28,00 ± 3,09*
QoL	16,95 ± 6,23	16,29 ± 5,55	17,62 ± 6,92
IPSS	10,48 ± 5,95	10,86 ± 5,88	10,10 ± 6,14
PSA_{tot}	6,82 ± 4,61	5,80 ± 4,18	7,85 ± 4,89
PSA_{free}/PSA_{tot}	0,22 ± 0,04	0,18 ± 0,02	0,21 ± 0,07
Q_{\max}	14,26 ± 5,04	16,56 ± 4,38	11,97 ± 4,68*
selen	1,12 ± 0,67	0,97 ± 0,53	1,27 ± 0,77

Hodnoty jsou vyjádřeny jako průměr ± S.D.

* $p < 0,05$ skupina klikva vs. kontrola

Tabulka 17 Dotazník IPSS včetně kvality života (QoL) ve skupině kontrola a klikva.

	Rozdíl ve dni 0 a po 180 dnech	
	kontrola	klikva
Celkové IPSS	1,43 ± 4,09	-4,48 ± 3,74*
Iritační otázky	0,86 ± 2,15	-1,62 ± 1,86*
Obstrukční otázky	0,57 ± 2,38	-2,86 ± 2,52*
Nekompletní vyprazdňování Jak často jste měl během minulého měsíce pocit nevyprázdněného měchýře po vymočení?	0,29 ± 1,52	-0,38 ± 0,92
Frekvence Jak často jste během minulého měsíce musel močit znovu méně než po dvou hodinách po předchozím močení?	0,29 ± 1,06	-0,76 ± 1,18*
Přerušované močení Jak často jste během minulého měsíce pozoroval, že jste močení několikrát přerušil a znovu započal?	0,14 ± 0,85	-0,76 ± 1,22*
Urgence Jak často jste měl během minulého měsíce močení jen s obtížemi oddálil?	0,29 ± 1,06	-0,48 ± 1,03*
Slabý močový proud Jak často jste měl během minulého měsíce slabý proud moči?	0,14 ± 1,15	-1,19 ± 1,40*
Tlačení Jak často jste během minulého měsíce musel tlačit, abyste začal močit?	0,00 ± 0,52	-0,52 ± 0,93*
Nykturie Kolikrát jste musel v noci vstávat na močení během minulého měsíce?	0,29 ± 0,72	-0,38 ± 0,86*
Kvalita života Kdybyste měl zbytek života strávit s takovým stavem močení jako máte nyní, jak byste se cítil?	0,0 ± 0,77	-0,81 ± 0,75*

Hodnoty jsou vyjádřeny jako průměr ± S.D.

* $p < 0,05$ klikva vs. Kontrola

Tabulka 18 Uroflowmetrické hodnoty ve skupině kontrola a klikva ve dnech 0 a 180 studie.

parametry	kontrola		klikva	
	den 0	den 180	den 0	den 180
Q_{\max} (ml/s)	12,1/15,20/20,4	11,00/17,50/19,90	10,3/11,7/13,7	10,2/13/17,8*
Q_{ave} (ml/s)	6,9/9/13,2	6,3/9,0/13,3	4,7/6,8/8,0	6,5/7,8/9,7*
Vol (ml)	323/340/444	245/308/456	184/236/288	221/280/320*
V_{rez} (ml)	10/27/30	15/30/60*	14/32/70	0/0/25*

Hodnoty jsou vyjádřeny jako 1.kvartil/medián/3.kvartil.

* $p < 0,05$ skupina klikva vs. kontrola

Tabulka 19 Hodnoty hematologických parametrů ve skupině kontrola a placebo ve dnech 0 a 180 studie.

parametry	kontrola		klikva	
	den 0	den 180	den 0	den 180
Hb (g/l)	143/152/160	140/150/155	143/149/159	142/152/159
RBC ($10^{12}/l$)	4,41/4,94/5,30	4,45/4,94/5,25	4,84/4,97/5,22	4,90/5,06/5,31
WBC ($10^9/l$)	5,83/6,20/7,21	6,20/6,43/7,04	6,10/6,98/7,68	6,37/7,23/8,02
Htc	0,40/0,44/0,46	0,40/0,44/0,46	0,43/0,45/0,46	0,43/0,44/0,46
PLT ($10^9/l$)	194/207/235	184/190/242	187/225/267	201/220/245

Hodnoty jsou vyjádřeny jako 1.kvartil/medián/3.kvartil.

Tabulka 20 Hodnoty biochemických parametrů ve skupině kontrola a klikva ve dnech 0 a 180 studie.

parametry	kontrola		klikva	
	den 0	den 180	den 0	den 180
Na (mmol/l)	136/137/139	137/140/143	139/140/140	139/140/142
K (mmol/l)	3,98/4,06/4,22	4,11/4,46/4,65	4,13/4,26/4,38	4,11/4,36/4,67
Cl (mmol/l)	100/104/104	101/103/106	102/103/104	102/106/106
urea (mmol/l)	4/5/66	4/5/70	4,7/6,3/6,8	5,4/6,0/7,0
kreatinin (μmol/l)	6/76/83	5,6/71/83*	69/82/89	73/79/95
bilirubin (μmol/l)	6/9/10	10/13/14*	5/6/9	6/8/9
ALT (μkat/l)	0,29/0,33/0,40	0,33/0,34/0,71*	0,40/0,47/0,59	0,39/0,44/0,59
AST (μkat/l)	0,38/0,43/0,45	0,40/0,49/0,53*	0,42/0,45/0,51	0,39/0,47/0,53
ALP (μkat/l)	1,35/1,59/1,76	1,55/1,75/2,14*	1,30/1,56/1,84	1,27/1,57/1,74
GMT (μkat/l)	0,20/0,27/0,52	0,24/0,33/0,61*	0,37/0,46/0,54	0,38/0,44/0,61
LD (μmol/l)	2,48/2,74/3,05	2,47/2,57/2,80	2,52/2,73/3,05	2,67/3,04/3,42*
CRP (mg/l)	1/1/1	1/1/3*	1/2/3	1/2/3
Chol (mmol/l)	4,92/5,49/6,23	4,61/5,45/6,28	4,23/4,90/5,61	4,64/5,0/5,68
TAG (mmol/l)	1,21/1,34/2,34	1,41/1,61/2,11	1,30/1,65/2,28	1,40/1,72/2,65
HDL (mmol/l)	1,21/1,13/2,34	1,10/1,19/1,29	1,24/1,35/1,48	1,19/1,25/1,46
LDL (mmol/l)	2,15/3,83/3,40	2,78/3,72/4,51	2,15/2,71/3,47	2,48/2,91/3,18
ApoA1 (g/l)	1,43/1,48/1,58	1,38/1,46/1,92	1,43/1,48/1,58	1,39/1,52/1,66
ApoB (g/l)	0,73/1,04/1,09	0,78/0,94/1,23	0,728/0,86/1,09	0,79/0,93/1,06
PSA _{tot} (μg/l)	2,99/3,99/11,25	3,43/5,27/9,80	4,2/6,18/11,4	3,53/4,53/7,54*
PSA _{free} (μg/l)	0,66/0,73/0,82	0,69/0,73/0,76	0,869/1,03/1,18	0,72/0,90/1,36
TST (nmol/l)	12,8/17,6/22,4	10,90/18,70/24,1	10,7/14,2/16,2	12,6/15,9/17,5
selen (μmol/l)	0,49/0,84/1,11	0,68/0,91/1,20	0,89/1,13/1,37	0,82/1,03/1,28

Hodnoty jsou vyjádřeny jako 1.kvartil/medián/3.kvartil.

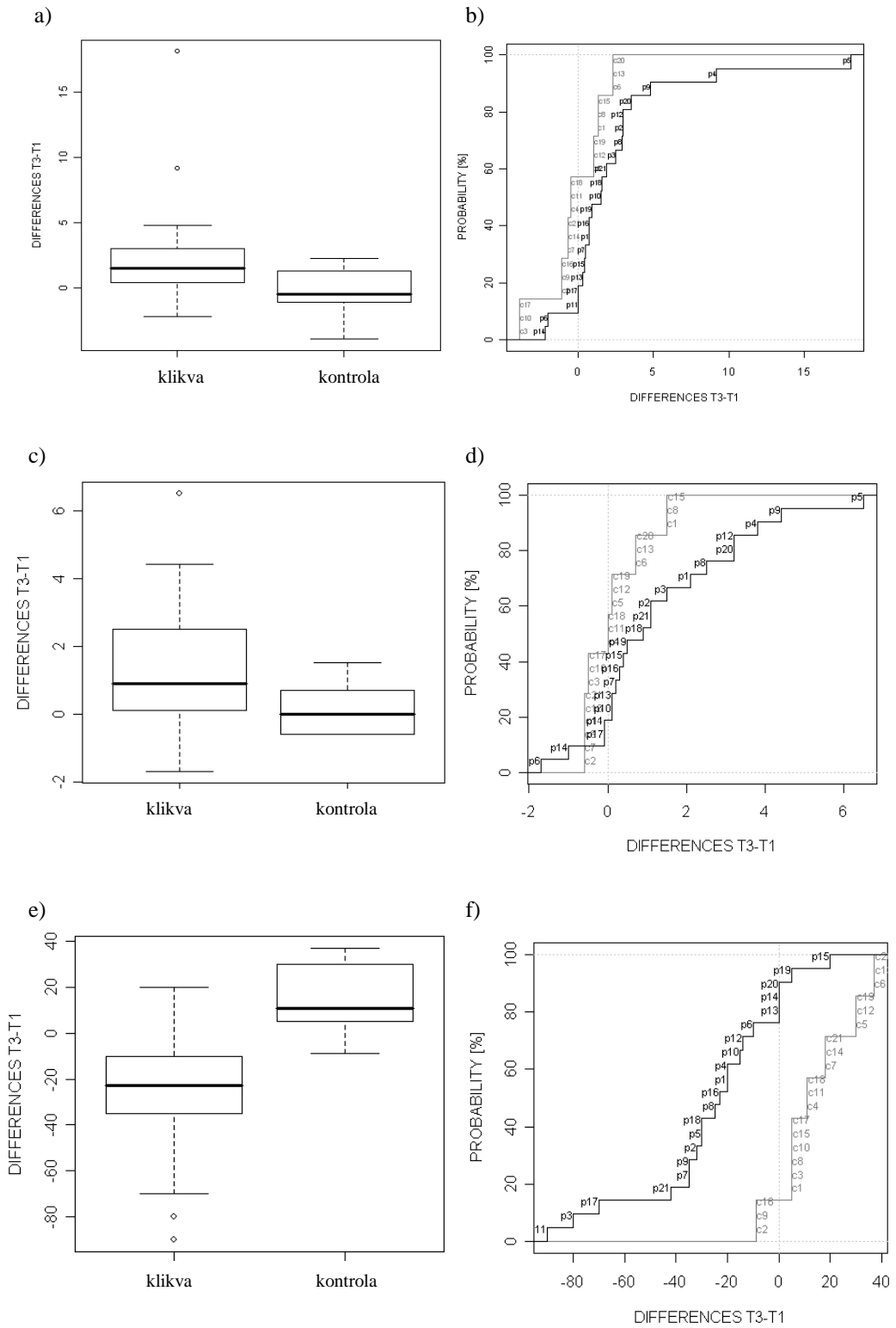
* $p < 0,05$ skupina klikva vs. kontrola

Tabulka 21 Markery oxidačního stresu ve skupině kontrola a klikva ve dnech 0 a 180 studie.

parametry	kontrola		klikva	
	den 0	den 180	den 0	den 180
PMDA (nmol/g) ^a	49,11/60,55/76,44	47,67/61,79/69,77	49,11/60,46/76,40	50,41/57,78/76,57
AOPP (μmol/l)	86,00/86,86/127,7	92,00/98,86/117,14	91,71/99,43/116,0	89,71/99,71/112,0
TAC (nA)	4,92/5,39/6,64	4,51/4,72/6,36	4,92/5,73/6,64	5,29/5,82/6,29
MDA (nmol/g) ^b	0,31/0,35/0,44	0,25/0,41/0,48*	0,31/0,37/0,44	0,33/0,39/0,44
GSH (μmol/g) ^b	10,29/10,10/11,9	9,72/11,25/11,77	10,29/10,82/11,91	10,86/11,13/12,14
SOD (U/g) ^b	1,78/1,88/2,31	1,50/1,95/2,06	1,78/2,17/2,31	2,07/2,14/2,25
GPX (μmol/min/g) ^b	22,58/22,77/29,12	23,77/24,41/29,05*	22,58/27,09/29,12	23,28/25,08/29,87
CAT (μmol/min/g) ^b	39,1/101,04/121,5	111,2/117,6/124,1*	39,11/96,62/121,6	40,53/102,3/129,3
GST (μmol/min/g) ^b	36,01/51,17/53,46	18,05/49,10/62,94	36,01/44,42/53,46	40,48/46,46/56,54
GSR (μmol/min/g) ^b	2,26/4,58/5,74	1,86/4,87/6,38*	4,349/5,62/6,247	5,08/6,53/7,13

Hodnoty jsou vyjádřeny jako 1.kvartil/medián/3.kvartil.

* $p < 0,05$ skupina klikva vs. kontrola



Obrázek 11 Vliv klikvy velkoplodé na hodnoty Q_{\max} (a, b), Q_{pr} (c, d) a V_{rez} (e, f) ve skupině kontrola a klikva.

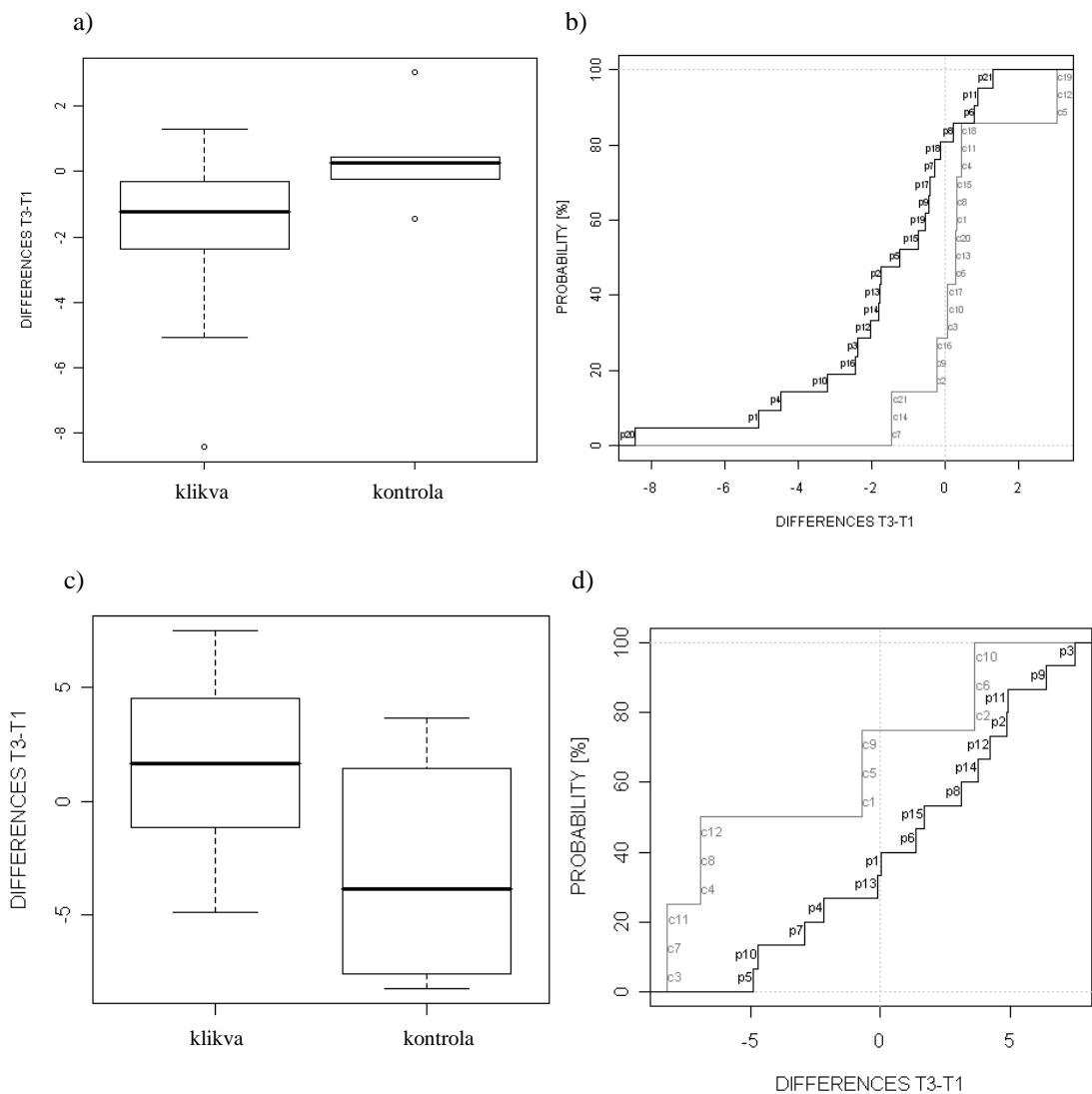
Hodnoty jsou vyjádřeny jako rozdíl mezi dnem 180 (T3) a 0 (T1) studie.

a,c,e) krabicové grafy

b,d,f) grafy kumulativní distribuční funkce skupina klikva (černá) a kontrola (šedá)

čísla v blízkosti linií odpovídají číslu každého účastníka

* $p < 0,05$ skupina klikva vs. kontrola



Obrázek 12 Vliv klikvy velkoplodé na hodnoty PSA_{tot} a PSA_{free}/PSA_{tot} ve skupině kontrola a klikva.

Hodnoty jsou vyjádřeny jako rozdíl mezi dnem 180 (T3) a 0 (T1) studie.

a,c – krabicové grafy

b,d – kumulativní distribuční funkce skupina klikva (černá) a kontrola (šedá)

čísla v blízkosti linií odpovídají číslu každého účastníka

* $p < 0,05$ skupina klikva vs. kontrola

7 Diskuze

Studie I

Použití nutraceutik při prevenci vzniku nádorových onemocnění (chemoprevenci) je věnována stále větší pozornost (Ma *et al.*, 2009). Bohužel obecný přístup k řešení nádorových onemocnění je zatím spíše zaměřen na již diagnostikovaná onemocnění, než na prevenci jejich vzniku. Jasný průkaz chemopreventivního účinku na karcinom prostaty je jen u 5ARi (studie PCPT, REDUCE), i když jen u karcinomů prostaty s Gleasonovým skórem 6 a nižším (Thompson *et al.*, 2010; Andriole *et al.*, 2010). U mnoha potenciálně účinných látek jsou sice výsledky slibné, ale jasný průkaz jejich chemopreventivního působení zatím chybí.

I když byl zjištěn signifikantní rozdíl ve vývoji hladiny PSA_{tot} (obr. 7) ve skupině SM-Se (konstatní PSA_{tot}) a ve skupině placebo (zvýšené PSA_{tot}), nelze vliv kombinace SM-Se na chemoprevenci posuzovat vzhledem k biologickému charakteru karcinomu prostaty a krátké době užívání preparátu SM-Se.

Další možností použití nutraceutik (fytopreparátů) je léčba LUTS, které jsou většinou spojené s benigní hyperplazií prostaty. V současné době jsou tyto symptomy léčeny nejvíce farmakologicky. K nejpoužívanějším farmaceutikům patří α -blokátory a inhibitory 5- α -reduktázy. Největší benefit pro pacienty poskytuje kombinovaná léčba těmito preparáty. V indikovaných případech jsou užívána i anticholinergika v kombinaci s α -blokátory k potlačení iritačních příznaků benigní hyperplazie prostaty. Pro část pacientů je možnou alternativou i fytotherapie, i když její účinnost není tak dobře ověřena jako u farmakologické léčby. Fytotherapeutika jsou vnímána jako „zdravé a přírodní“ látky, které nemají nežádoucí účinky, jsou snadno dostupná a nevyžadují doporučení lékaře. Proto má fytotherapie stále významné místo v léčbě benigní hyperplazie prostaty, hlavně u pacientů s mírnými LUTS (IPSS < 7).

Do naší pilotní studie jsme vybrali dosud urologicky nevyšetřené a neléčené muže. I když se jednalo o muže, kteří dosud nevyhledali urologické vyšetření, ve skupině placebo u 11 a ve skupině SM-Se u 13 z nich bylo zjištěno IPSS skóre ≥ 7 , což ukazuje na středně závažné LUTS.

Denní dávka 570 mg silymarinu byla zvolena na základě výsledků předchozí studie na zdravých dobrovolnících (Šimánek *et al.*, 2001) a denní dávka selenu

(240 μg) ve formě selenometioninu na základě literárních rešerší i nízké plazmatické hladiny selenu v naší oblasti.

Příznivý vliv kombinace silymarinu a selenu na subjektivní a objektivní vnímání močení potvrzují i výsledky naší studie. Ve skupině SM-Se bylo zjištěno statisticky signifikantní zlepšení výsledků v obstrukčních a iritačních otázkách dotazníku IPSS stejně jako celkového IPSS skóre a kvality života (tab. 3, obr. 5). Objektivní potvrzení příznivého vlivu kombinace SM-Se ukazuje i vyhodnocení uroflowmetrických parametrů, kde bylo pozorováno zvýšení maximálního průtoku (Q_{max}), mikčního objemu (V) a snížení postmikčního rezidua (V_{rez}) (tab. 4, obr. 6).

Ve skupině SM-Se byl pozorován nárůst plazmatické hladiny selenu, zato ve skupině placebo došlo k jeho statisticky významnému poklesu (tab. 6, obr. 8). Příznivý účinek suplementace SM-Se na metabolismus cholesterolu je možné pozorovat ve stabilizaci hodnot HDL a ApoA1 ve skupině SM-Se (tab. 6).

I když vyhodnocení parametrů oxidačního stresu bylo bez signifikantních změn, nárůst hladiny produktů lipoperoxidačního poškození ve skupině placebo, který nebyl pozorován u skupiny SM-Se, by mohl souviset s ochranným a protektivním účinkem kombinace SM-Se na prevenci oxidačního poškození biomolekul (tab. 7).

Ostatní parametry byly bez významných změn (tab. 6) a nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky.

Celkově naše studie prokázala pozitivní vliv kombinace silymarinu se selenem na subjektivní vnímání močení stejně jako na objektivní parametry močení, příznivý účinek na metabolismus cholesterolu a zvýšení hladiny selenu v krvi.

Studie II

Mezi faktory zvyšující riziko karcinomu prostaty patří věk, genetická dispozice, rasa, chronická prostatitida a také vliv prostředí včetně stravy (Nelson *et al.*, 2003, Lophatananon *et al.*, 2010). U inhibitorů 5 α -reduktázy (finasteridu a dutasteridu) používaných pro léčbu benigní hyperplazie prostaty byl také prokázán chemopreventivní efekt u karcinomu prostaty (Stephenson *et al.*, 2010). Role stravy ve vývoji nádoru prostaty není zcela objasněna (Ma, 2009).

Dvě studie zabývající se vlivem genetických a enviromentálních faktorů na karcinom prostaty ukázaly důležitost složení stravy (Gann, 2002; Rastogi *et al.*, 2008). V klinických lidských studiích byly zkoumány nutraceutika, fytoceutika a rostlinné extrakty nebo jejich kombinace – např. lykopen (Kucuk *et al.*, 2001), sojové flavonoidy (Vaishampayan *et al.*, 2007), silybin (Flaig *et al.*, 2010) a přípravky a kombinace dalších doplňku stravy včetně vitamínu E, D, selenu, lykopenu a silymarinu (Ma *et al.*, 2009).

Údaje z těchto studií naznačují, že zkoumaná fytoceutika mohou zpomalit double-time PSA u pacientů s recidivujícím karcinomem prostaty a mohou zpomalit progresi u hormonálně senzitivního i refrakterního karcinomu prostaty (van Weerden *et al.*, 2008).

Mezi nejlépe charakterizované rostlinné extrakty patří silymarin (Šimánek *et al.*, 2000). V mechanistických studiích silymarin ukazoval antioxidační, protizánětlivé, antiproliferační, antifibrotické, protivirové a imunomodulační vlastnosti (Polyak *et al.*, 2010). Silymarin má klinické použití u alkoholických jaterních onemocnění, jaterní cirhózy, otravy *Amanita phalloides*, hepatitidy C a toxických nebo polékových onemocnění jater (Radko *et al.*, 2007). Byl také prokázán efekt silymarinu na LDL i celkový cholesterol v séru zdravých dobrovolníků (Šimánek *et al.*, 2001).

Do naší pilotní studie jsme vybrali pacienty po radikální prostatektomii. Denní dávka silymarinu a selenu byla zvolena stejně jako ve Studii I.

Půlroční užívání kombinace silymarinu a selenu zlepšilo kvalitu života, snížilo hladinu LDL i celkového cholesterolu a zvýšilo hladinu selenu v krvi u pacientů po radikální prostatektomii. Tato kombinace neměla žádný vliv na hladinu testosteronu. I když jsou silymarinu připisovány antioxidační vlastnosti, nebyl pozorován vliv SM-Se na antioxidační kapacitu krve. Nebyly také zjištěny nežádoucí účinky. Ve skupině placebo nebylo pozorováno žádné zlepšení.

V souhrnu naše studie prokázala, že perorálně užívaný silymarin a selen má pozitivní vliv na organismus mužů po radikální prostatektomii jak významným zlepšením lipidových parametrů, tak i zvýšením hladiny selenu v krvi. Tyto zjištění ukazují, že dietní intervence této kombinace by mohla mít prospěch u pacientů po radikální prostatektomii s rizikem progresu karcinomu prostaty.

Studie III

V tradiční medicíně jsou již dlouhou dobu užívané rostlinné extrakty při onemocněních močového traktu. V současné době mají pacienti relativně velký zájem (i když u urologů je přijímán s rezervou) o rostlinná diuretika, antimikrobiální a antiadherenční látky, renoprotektiva a rostlinné extrakty pro léčbu LUTS a benigní hyperplazie prostaty (Yarnell *et al.*, 2002; Dedhia *et al.* 2008).

Dlouho je známá vlastnost brusinky (plodu i džusu) inhibovat vazbu patogenní *Escherichia coli* a dalších mikrobů na epitel močového měchýře. Tato vlastnost byla přisuzována proanthokyadininům (kondenzovaným taninům), i když mnohem jednodušším vysvětlením by mohlo být přímé antibakteriální působení kyseliny hippuronové (Jepson *et al.*, 2009).

Ženám s recidivujícími infekcemi močových cest (RIMC) je doporučována profylaxe pomocí klikvy velkoplodé. V současných publikacích například trimetoprim ve srovnání s klikvou velkoplodou prokázal minimální výhody při prevenci RIMC, ale s nežádoucími účinky (gastrointestinální potíže, únava, bolesti zad) a rizikem vzniku antimikrobiální rezistence (McMurdo *et al.*, 2009).

LUTS je komplex iritačních a obstrukčních symptomů močení, které jsou častější s vyšším věkem. LUTS jsou obvykle spojeny u mužů se zvětšením prostaty/benigní hyperplazií prostaty a incidence LUTS stoupá se zvyšujícím se věkem (Nickel, 2009). Bohužel dosud žádná publikovaná studie nezhodnotila efekt složek klikvy velkoplodé na muže s LUTS a/nebo se zvýšenou hladinou PSA. Dosud publikované výsledky prokázaly, že chronická prostatitida může být spojena s vyšším rizikem karcinomu prostaty (Vasto *et al.*, 2008).

Naše studie se zaměřila na muže s LUTS, zvýšeným PSA a histologicky potvrzenou diagnózou nebakteriální prostatitidy. Pro studii byl zvolen preparát z lyofilizovaných celých plodů klikvy velkoplodé (CFP) před jinými typy extraktů z klikvy velkoplodé. Předchozí práce prokázaly ekvivalentní účinnost zvoleného CFP v porovnání s jinými extrakty z klikvy velkoplodé (Palíková *et al.*, 2010). Denní dávka 1500 mg CFP byla zvolena na základě dvojitě slepé studie u mladých žen (Valentová *et al.*, 2007). Při této dávce byla prokázána antiadherenční aktivita v moči a nebyly pozorovány nežádoucí účinky.

U účastníků studie, kteří užívali 6 měsíců klikvu velkoplodou, bylo zjištěno signifikantní zlepšení všech urodynamických parametrů (obr. 7) a také snížení skóre

IPSS a zvýšení kvality života (Tab. 13). V této skupině byla také ovlivněna hladina PSA (tab. 15) – snížení hladiny celkového PSA a zvýšení poměru volného a celkového PSA (obr. 8), a to bez ovlivnění hladiny CRP nebo testosteronu.

Užívání inhibitorů 5- α -reduktázy je často spojeno s nepříjemnými vedlejšími účinky, zejména se snížením libida a erektilní dysfunkcí (Tindall *et al.*, 2008; Giuliano, 2006). Léčebný postup u pacientů se zvýšenou hladinou PSA a histologicky potvrzenou prostatitidou bývá složitý a komplikovaný, je často stresující i pro pacienty. Pacient musí mnohdy podstoupit opakované biopsie prostaty a dlouhodobé užívání antibiotik s očekáváním snížení hladiny PSA, který je stále jediným uznávaným markerem karcinomu prostaty.

Pokles PSA ve skupině klikva ukazuje, že profylaxe klikvou velkoplodou může být stejně účinná jako léčba antibiotiky, ale bez rizika nežádoucích účinků a vzniku antimikrobiální rezistence. Diuretický účinek klivky velkoplodé přispívá ke snížení LUTS (Duke *et al.*, 2002).

Klikva velkoplodá obsahuje několik strukturálně rozdílných skupin látek, které modulují různými mechanismy organismus člověka, včetně močových cest a prostaty u mužů. Polyfenoly stejně jako fenolové kyseliny, anthokyanidiny a proanthokyanidiny jsou metabolizovány na nízkomolekulární deriváty kyseliny benzoové a další fenolové kyseliny považované za hlavní aktivní komponenty. Synergický efekt jednotlivých složek celých plodů klivky velkoplodé, včetně jejich metabolitů, může zlepšit jejich bioaktivitu. Užívání celých plodů může být přínosnější oproti preparátům připraveným pouze ze šťávy plodu, protože matrice plodu může příznivě ovlivňovat stabilitu obsahových látek i jejich biodostupnost.

8 Závěr

Studie I

Alternativní medicína i nutraceutika mají stále větší popularitu u mužů se zájmem o snížení rizika vývoje karcinomu prostaty a léčbu LUTS. Pilotní, dvojitě slepá, placebem kontrolovaná studie potvrdila účinnost a bezpečnost kombinace silymarinu a selenu (SM-Se) u zdravých mužů (s PSA nižším než 2 ng/ml). Výsledky ukázaly statisticky signifikantní rozdíly mezi placebovou a SM-Se skupinou u následujících parametrů: snížení hladiny PSA_{tot}, zlepšená hladina selenu, IPSS, kvalita života, parametry uroflowmetrie (Q_{max} , Q_{ave} , V a V_{rez}). Nebyl prokázán vliv na hladinu testosteronu a celkově bylo užívání SM-Se velmi dobře tolerováno, bez nežádoucích účinků. Na základě těchto údajů lze předpokládat, že zvolená kombinace silymarinu a selenu může mít při velmi dobré tolerovatelnosti příznivý vliv na zdraví osob, zlepšení močení a zachování zdraví prostaty u mužů.

Studie II

Pilotní, dvojitě slepá, placebem kontrolovaná studie prokázala pozitivní efekt kombinace SM-Se na pacienty po radikální prostatektomii zlepšením kvality života, lipidového metabolismu i hladiny selenu. Naše studie v literatuře popsany účinek na hladinu PSA neprokázala, ale je velmi pravděpodobné, že dlouhodobé užívání kombinace SM-Se by mohlo být prospěšné u pacientů po radikální prostatektomii s rizikem progresu karcinomu prostaty. Vliv na progresi nádorového onemocnění by však musel být studován dlouhodobě.

Studie III

Naše studie jako první vyhodnotila účinek klikvy velkoplodé u mužů s LUTS, zvýšenou hladinou PSA a biopticky prokázanou nebakteriální prostatitidou. Získané výsledky ukazují, že lyofilizovaný celý plod klikvy velkoplodé může velmi efektivně ovlivnit zdraví prostaty zlepšením LUTS včetně modulace hladiny PSA u této cílové skupiny mužů. Nepodařilo se prokázat efekt na CRP, ale hodnoty CRP byly na počátku studie v rozmezí fyziologických hodnot. Ve skupině klikva nebyl prokázán vztah mezi užíváním tohoto extraktu a hladinou CRP. Důležitý je i fakt, že užívání lyofilizovaného plodu klikvy velkoplodé je na rozdíl od léků používaných při léčbě

prostatitidy i LUTS bez nežádoucích účinků a nevyvolává riziko vzniku bakteriální rezistence. Naše výsledky mohou pomoci mužům s LUTS, ale i jejich lékařům, ke zvolení levné a „přírodní“ léčby. Také ukazují na možnost využití klikvy velkoplodé v cílové skupině mužů trpících potížemi ve smyslu „prostatitidy“.

Celkově lze konstatovat, že námi zvolená kombinace silymarinu se selenem i lyofilizované plody klikvy velkoplodé jsou vhodné k prevenci stejně jako k doplňkové léčbě onemocnění prostaty. Velkou výhodou je absence nežádoucích účinků.

9 Literatura

Abenavoli L, Capasso R, Milic N, Capasso F. Milk thistle in liver diseases: past, present, future. *Phytother Res* 2010;24(10):1423–32.

Agarwal R, Agarwal C, Ichikawa H, Singh RP, Aggarwal BB. Anticancer Potential of Silymarin: from bench to side, *Anticancer research* 2006;26:4457–98.

Allen NE, Appleby PN, Roddam AW, et. al. Plasma selenium concentration and prostate cancer risk: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Am J Clin Nutr* 2008;88:1567–75.

Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *N Engl J Med* 2010;362:1192–1202.

Brawley OW. The potential for prostate cancer chemoprevention. *Urology* 2002;4(5 suppl):11–17.

Combs Jr GF, Clark LC. Selenium and cancer. In: Garewal H, editor. *Antioxidants and disease prevention*. New York: CRC Press; 1997.

Dedhia RC, McVary KT. Phytotherapy for Low urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2008;179:2119–2125.

Deep G, Agarwal R. Chemopreventive efficacy of silymarin in skin and prostate cancer. *Integr Cancer Ther* 2007;6:13.

Djavan B, Marberger M. Meta-analysis on the efficacy and tolerability of alpha1-adrenoceptor antagonists in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction. *Eur Urol* 1999;36(1):1–13.

Dhanalakshmi S, Singh RP, Agarwal C. Silibinin inhibits constitutive and TNFalpha-induced activation of NF-kappaB and sensitizes human prostate carcinoma DU145 cells to TNFalpha-induced apoptosis. *Oncogene* 2002;21(11):1759–67.

Dhanalakshmi S, Agarwal P, Glode M, Agarwal R. Silibinin sensitizes human prostate carcinoma DU145 cells to cisplatin- and carboplatin-induced growth inhibition and apoptotic dech. *Int J Cancer* 2003;106(5):699–705.

Dreikorn K, Borkowski A, Braekman J. Proceedings of the Fourth International Consultation on Benign Prostate Hyperplasia (BPH). Plymouth, UK. Health Publications 1998;635–59.

Duffield-Lillico AJ, Dalkin BL, Reid ME, Turnbull BW, Slate EH, Jacobs ET, Marshall JR, Clark LC. Selenium supplementation, baseline plasma selenium status and incidence of prostate cancer: an analysis of the complete treatment period of the Nutritional Prevention of Cancer Trial. *BJU Int* 2003;91:608–12.

Duke JA, Bogenschutz-Godwin MJ, DuCellier J. Handbook of Medicinal Herbs. CRC Press. Boca Raton, FL, 2002.

Fisher B, Costantino JP, Wickerman DL, Cecchini RS, Cronin WM, Robidoux A, Bevers TB, Kavanah MT, Atkins JN, Margolese RG, Runowicz CD, James JM, Ford LG, Wolmark N. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(22):1652–62.

Flaig TW, Glode M, Gustafson D, van Bokhoven A, Tao Y, Wilson S, Su LJ, Li Y, Harrison G, Agarwal R, Crawford ED, Lucia MS, Pollak M. A study of high-dose oral silybin-phytosome followed by prostatectomy in patients with localized prostate cancer. *Prostate* 2010;70:848–55.

Gann PH. Risk factors for prostate cancer. *Rev Urol* 2002;4(Suppl. 5):3–11.

Gažák R, Walterová D, Křen V. Silybin and silymarin – new and emerging applications in medicine. *Curr Med Chem* 2007;14(3):315–38.

Georgiou NA, Garssen J, Witkamp FR. Pharma–nutrition interface: The gap is narrowing. *Europ Pharm* 2011;651:1–8.

Giuliano F. Impact of medical treatments for benign prostatic hyperplasia on sexual function. *BJU Int* 2006; 97:34–38, discussion 44–45.

Guay DR. Cranberry and urinary tract infections. *Drugs* 2009;69:775–807.

Helzlsouer KJ, Huang HY, Alberg AJ, Hoffman S, Burke A, Norkus EP, Morris JS, Comstock GW. Association Between alpha-Tocopherol, gamma-Tocopherol, Selenium, and Subsequent Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92(24):2018–23.

Howell AB. Bioactive compounds in cranberries and their role in prevention of urinary tract infections. *Mol Nutr Food Res* 2007;51:732–37.

Howell AB Botto H, Combescure C, Blanc-Potard AB, Gausa L, Matsumoto T, Tenke P, Sotto A, Lavigne JP. Dosage effect on uropathogenic *Escherichia coli* anti-adhesion activity in urine following consumption of cranberry powder standardized for proanthocyanidin content: a multicentric randomized double blind study. *BMC Infect Dis* 2010;10:94.

Hsing AW, Devesa SS. Trends and patterns of prostate cancer: what do they suggest? *Epidemiol Rev* 2001;23:3–13.

Hsing AW, Chokkalingam A. Prostate cancer epidemiology. *Front Biosci* 2006;11:1388–1413.

Chan JM, Oh WK, Xie W, Regan MM, Stampfer MJ, King IB, Abe M, Kantoff PW. Plasma Selenium, Manganese Superoxide Dismutase, and Intermediate- or High-Risk Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:3577–83.

Chau CF, Wu SH. The development of regulations of Chinese herbal medicines for both medicinal and food uses. *Trends Food Sci Technol* 2006;17:313–23.

Cheung C, Gibbons N, Johnson DW, Nicol DL. Silibinin – a promising new treatment for cancer. *AntiCancer Agents Med Chem* 2010;10:186–95.

Christensen GD, Simpson WA, Younger JJ, Baddour LM, Barrett FF, Melton DM, Beachey EH. Adherence of coagulase-negative staphylococci to plastic tissueculture plates – a quantitative model for the adherence of staphylococci to medical devices. *J Clin Microbiol* 1985;22(6):996–1006.

Jemal, A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics. *Cancer J Clin* 2009;59:225–49.

Jepson RG, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009;Issue 4,Art.No.:CD001321.

Kelloff GJ, Lieberman R, Brawer MK, Crawford ED, Labrie F, Miller GJ. Strategies for chemoprevention of prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 1999;2:27–33.

Klein EA. Can prostate cancer be prevented? *Nat Clin Pract Urol* 2005; 2:24–31.

Kolonel LN, Altshuler D, Henderson BE. The multiethnic cohort study: exploring genes, lifestyle and cancer risk. *Nat Rev Cancer* 2004;4:519–27.

Krieger JN, Nyberg LJ, Nickel JC. NIH consensus definition and classification of prostatitis. *JAMA* 1999;282:236–37.

Kucuk O, Sarkar FH, Sakr W, Djuric Z, Pollak MN, Khachik F, Li YW, Banerjee M, Grignon D, Bertram JS, Crissman JD, Pontes EJ, Wood DP Jr. Phase II randomized clinical trial of lycopene supplementation before radical prostatectomy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001;10(8):861–68.

Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, Iliadou A, Kaprio J, Koskenvuo M, Pukkala E, Skytthe A, Hemminki K. Environmental and heritable factors in the causation of cancer – analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med* 2000;343(2):78–85.

Lippman SM, Goodman PJ, Klein EA, Parnes HL, Thompson IM Jr, Kristal AR, Santella RM et al. Designing the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *J Natl Cancer Inst* 2005;97(2):94–102.

Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ, Lucia MS, Thompson IM, Ford LG, Parnes HL, et al. Effect of Selenium and Vitamin E on Risk of Prostate Cancer and Other Cancers The Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT) *JAMA* 2009;301(1):39–51.

Lophatananon A, Archer J, Easton D, Pocock R, Dearnaley D, Guy M, Kote-Jarai Z, et al. 2010. Dietary fat and early onset prostate cancer risk. *Br J Nutr* 2010; 103(9):1375–80.

Ma RW-L, Chapman K. A systematic review of the effect of diet in prostate cancer prevention and treatment. *J Hum Nutr Diet* 2009;22:187–99.

McConnell JD. Epidemiology, etiology, pathophysiology, and diagnosis of benign prostatic hyperplasia. In: Walsh PK et al, eds. *Campbell's Urology*. 9th ed. WB Saunders Co, Philadelphia, Pa;2009:2727–38.

McMurdo M, Argo I, Phillips G, Daly F, Davey P. Cranberry or trimethoprim for the prevention of recurrent urinary tract infections? A randomized controlled trial in older women. *J Antimicrob Chemother* 2009;63:389–95.

Nelson WG, De Marzo AM, Isaacs WB. Prostate cancer. *N Engl J Med* 2003;349:366–81.

Nickel JC. 2008. Treatment of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2008;31:112–16.

Nickel JC. Inflammatory Conditions of the Male Genitourinary Tract: Prostatitis and Related Conditions, Orchitis, and Epididymitis. In: Walsh PK et al, eds. *Campbell's Urology*. 9th ed. WB Saunders Co, Philadelphia, Pa;2009:304–26.

Neto CC. Cranberry and blueberry: evidence for protective effects against cancer and vascular diseases. *Mol Nutr Food Res* 2007;51:652–64.

Palikova I, Vostalova J, Zdarilova A, Svobodova A, Kosina P, Vecera R, Stejskal D, Proskova J, Hrbac J, Bednar P, Maier V, Cernochova D, Simanek V, Ulrichova J. Long-term effects of three commercial cranberry products on the antioxidative status in rats: a pilot study. *J Agric Food Chem* 2010;58(3):1672–78.

Prior RL, Fan E, Ji H, Howell A, Nio C, Payne MJ, Reed J. Multi-laboratory validation of a standard method for quantifying proanthocyanidins in cranberry powders. *J Sci Food Agric* 2010;90(9):1473–78.

Plíšková M, Vondráček M, Křen V, Gažák R, Sedmera P, Walterová D, Psotová J, Šimánek V, Machala M. Effects of Silymarin Flavonolignans and Synthetic Silybin Derivatives on Estrogen and Aryl Hydrocarbon Receptor Activation. *Toxicology* 2005;215(1–2):80–89.

Polyak SJ, Morishima C, Lohmann V, Pal S, Lee DY, Liu Y, Graf TN, Oberlies NH. Identification of hepatoprotective flavonolignans from silymarin. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107(13):5995–9.

Pontari MA, Ruggieri MR. Mechanisms in prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *J Urol* 2004;172:839–45.

Radko L, Cybulski W. Application of silymarin in human and animal medicine. *J Pre-Clin Clin Res* 2007;1:22–6.

Rastogi T, Deves S, Mangtani P, Mathew A, Cooper N, Kao R, Sinha R. Cancer incidence rates among South Asians in four geographic regions: India, Singapore, UK and US. *Int J Epidemiol* 2008;34(1):147–60.

Schroder FH, Roobol MJ, Boeve ER, de Mutsert R, Zuijdgheest-van Leeuwen SD, Kersten I, Wildhagen MF, van Helvoort A. Randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study in men with prostate cancer and rising PSA: effectiveness of a dietary supplement. *Eur Urol* 2005;48(6):922–30.

Singh RP, Agarwal R. Flavonoid antioxidant silymarin and skin cancer. *Antioxid Redox Signal* 2002;4:655–63.

Singh RP, Agarwal R. Prostate cancer chemoprevention by silibinin: Bench to bedside. *Molecular Carcinogenesis* 2006;45:436–42.

Singh RP, Raina K, Sharma G, Agarwal R. Silibinin inhibits established prostate tumor growth, progression, invasion, and metastasis and suppresses tumor angiogenesis and epithelial-mesenchymal transition in transgenic adenocarcinoma of the mouse prostate model mice. *Clin Cancer Res* 2008;14:7773–80.

Stephenson AJ, Abouassaly R, Klein EA. 2010. Chemoprevention of prostate cancer. *Urol Clin North Am* 2010;37:11–21.

Šimánek V, Křen V, Ulrichová J, Vičar J, Cvak L. Silymarin: What is in the name...? An appeal for a change of editorial policy. *Hepatology* 2000;32(2):442–44.

Šimánek V, Škottova N, Bartek, J, et al. Extract from *Silybum marianum* as a nutraceutical; A double-blind placebo-controlled study in healthy young men. *Czech J Food* 2001;19:106–10.

Tindall DJ, Rittmaster RS. The rationale for inhibiting 5 α -reductase isoenzymes in the prevention and treatment of prostate cancer. *J Urol* 2008; 179:1235–42.

Thelen P, Wuttke W, Jarry H, Grzmil M, Ringert RH. Inhibition of telomerase activity and secretion of prostate specific antigen by silibinin in prostate cancer cells. *J Urol* 2004;171(5):1934–8.

Thomasset SC, Berry DP, Garcea G, Marczylo T, Steward WP, Gescher AJ. Dietary polyphenolic phytochemicals – promising cancer chemopreventive agents in humans? A review of their clinical properties. *Int J Cancer* 2007;120(3):451–8.

Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med* 2003;349:215–24.

Thompson IM, Tangen CM, Goodman PJ, Lucia MS, Klein EA. Chemoprevention of prostate cancer. *J Urol* 2009;182(2):499–507.

Vaidya ADB, Devasagayam TPA. Current status of herbal drugs in India: an overview. *J Clin Biochem Nutr* 2007;41:1–11.

Vaishampayan U, Hussain M, Banerjee M. Lycopene and soy isoflavones in the treatment of prostate cancer. *Nutr Cancer* 2007;59:1–7.

Valentova K, Stejskal D, Bednar P, Vostalova J, Číhalík C, Večeřová R, Koukalová D, Kolář M, Reichenbach R, Šknouřil L, Ulrichova J, Šimánek V. Biosafety, antioxidant status, and metabolites in urine after consumption of dried cranberry juice in healthy women: a pilot double-blind placebo-controlled trial. *J Agric Food Chem* 2007;55:3217–24

Van Patten CL, de Boer JG, Tomlinson Guns ES. Diet and dietary supplements intervention trials for the prevention of prostate recurrence: a review of randomized controlled trialevidence. *J Urol* 2008;180:2314–22.

Vasto S, Carruba G, Cancore G, Italiano E, Di Bona D, Caruso C. Inflammation and Prostate Cancer. *Future Oncol* 2008;4(5):637–45.

Velicer CM, Ulrich CM. Vitamin and mineral supplement use among US adults after cancer diagnosis: a systematic review. *Clin Oncol* 2008;26(4):665–73.

Wellington K, Jarwis B. Silymarin: A review of its clinical properties in the management of hepatic disorders. *BioDrugs* 2001;15:465–89.

Weerden van WM, Schroder FH. The use of PSA as biomarker in nutritional intervention studies of prostate cancer. *Chem-Biol Interact* 2008; 171: 204–11.

Wessells H, Roy J, Bannow J, Grayhack J, Matsumoto AM, Tenover L, Herlihy R, Fitch W, Labasky R, Auerbach S, Parra R, Rajfer J, Culbertson J, Lee M, Bach MA, Waldstreicher J. PLESS Study Group. Incidence and severity of sexual adverse experiences in finasterides and placebo-treated men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2003;61:579–84.

Yamanaka A, Kimizuka R, Kato T, Okuda K. Inhibitory effects of cranberry juice on attachment of oral streptococci and biofilm formation. *Oral Microbiol Immunol* 2004;19:150–154.

Yarnell E. Botanical medicines for urinary tract. *World J Urol.* 2002; 20:285–93.

Yoshizawa K, Willet WC, Morris SJ. Study of prediagnostic level in toenails and the risk of advanced prostate cancer. *J Nat Cancer Inst* 1998;90:1219–24.

Zisman S, Goldberg DL, Veniegas M. Nutritional theory in Ayurveda. *Altern Complement Ther* 2003;9:191–97.

10 Publikace a vědecká činnost autora

Původní vědecká publikace v recenzovaném časopise s IF

Vidlar A, Vostalova J, Ulrichova J, Student V, Stejskal D, Reichenbach R, Vrbkova J, Ruzicka F, Simanek V. The effectiveness of dried cranberries (*Vaccinium macrocarpon*) in men with lower urinary tract symptoms. *Brit J Nutr* 2010; 104(8):1181–89. **IF – 3,07**

Vidlar A, Vostalova J, Ulrichova J, Student V, Krajicek M, Vrbkova J, Simanek V. The safety and efficacy of a silymarin and selenium combination in men after radical prostatectomy – Six month placebo-controlled double-blind clinical trial. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky* 2010;154(3):239–44. **IF – 0,716**

Přednášky s publikací abstraktu v časopise s IF

Vidlar A, Vostalova J, Ulrichova J, Student V, Stejskal D, Reichenbach R, Vrbkova J, Ruzicka F, Simanek V. Beneficial Effects of Cranberries on Prostate Health: Evidence from a Randomized Controlled **Trial**. 9th Central European Meeting EAU, Ljubljana 2009. Abstrakta: *Eur Urol Suppl* 2009;8(8):660.

Přednášky s publikací abstraktu v recenzovaném časopise

Vidlar A, Student V, Hrabec M, Vrtal R. Chemoprevention of prostate carcinoma. 3rd Czech and International Congress of Andrology, Chateau Štířín 2008. Abstrakta: *Eur Androl Suppl* 2008;2(1):28.

Vidlář A, Vostálová J, Študent V, Stejkal D, Ulrichová J, Křen V, Vrbková J, Šimánek V. Pilotní klinické studie účinku silymarinu a selenu na zdravých dobrovolnících a pacientech po radikální prostatektomii. 16. výroční konference SUS, Bratislava 2009. Abstrakta: *Urológia* 2009;5(1):5.

Vidlář A, Vostálová J, Študent V, Stejkal D, Ulrichová J, Křen V, Vrbková J, Šimánek V. Příznivý účinek brusinek na prostatu: randomizovaná klinická studie. 17. výroční konference SUS, Košice 2010. Abstrakta: *Urológia* 2010;6(1):13.

Vidlář A et al. Pilotní studie chemopreventivního účinku silymarinu a selenu na prostatu akce: 17. onkologicko – urologické sympozium, Praha 2009. Abstrakta: *Vybrané otázky onkologie XIII., Galén* 2009;51–2.

Vidlář A, Vostálová J, Študent V, Stejkal D, Ulrichová J, Křen V, Vrbková J, Šimánek V. Chemopreventivní účinek silymarinu a selenu na prostatu (pilotní studie). Výroční konference ČUS ČLS JEP, Praha 2009. Abstrakta: Ces Urol 2009; 13(4):269–332.

Vidlář A, Vostálová J, Študent V, Stejkal D, Ulrichová J, Křen V, Vrbková J, Šimánek V. Rostlinné polyfenoly: účinky na symptomy dolních cest močových (LUTS) a markery onemocnění prostaty. 12. Moravské urologické sympozium, Dlouhé Stráně 2010. Abstrakta: Urol Praxi 2010;11(suppl. A):10.

Šimánek V, Urbaníková J, **Vidlář A**. Fytopřípravky v profylaxi některých urologických onemocnění. IV. Kongres praktického lékařství, Olomouc 2010. Abstrakta: Prakt Lekaren 2010;6(suppl. A):6.

Přednášky/postery přednesené na veřejných odborných fórech

Vidlář A, Grepl M, Hrabec M, Študent V: Možnosti prevence karcinomu prostaty. 10. Moravské urologické sympozium, Zlaté hory 2008.

Vidlář A, Vostálová J, Študent V, Stejkal D, Ulrichová J, Křen V, Vrbková J, Šimánek V. Pilotní studie chemopreventivního účinku silymarinu a selenu na prostatu. 11. Moravské urologické sympozium, Zlaté hory 2009.

Vidlář A, Palíková I. Pilotní klinické studie účinku plodů *Vaccinium macrocarpon* (americké brusinky) na profylaxi onemocnění močového ústrojí. Přednáškový večer spolku lékařů v Olomouci, Olomouc 2010.

Grantová činnost

IGA MZ ČR NR/7840-3

Zvýšení validity profilometrie uretry v diagnostice močové inkontinence.

řešitel: Doc. MUDr. Zát'ura František, Ph.D

spoluřešitel: MUDr. Vidlář Aleš

Užitné vzory

Užitný vzor CZ 21885 U1

Doplňěk stravy s účinkem na symptomy dolních cest močových a zdraví prostaty

Majitel: WALMARK, a.s., Třinec, CZ
UP v Olomouci, CZ
Původce: Reichenbach Richard Ing.
Šimánek Vilím Prof. MUDr. DrSc
Študent Vladimír Doc MUDr. Ph.D
Ulrichová Jitka Prof. RNDr. CSc.
Valentová Kateřina Ing Ph.D
Vidlář Aleš MUDr.
Vostálová Jitka Doc RNDr. Ph.D

Užitný vzor CZ 21886 U1

Doplňěk stravy s účinkem na bakteriální infekce dolních cest močových

Majitel: WALMARK, a.s., Třinec, CZ
UP v Olomouci, CZ
Původce: Reichenbach Richard Ing.
Šimánek Vilím Prof. MUDr. DrSc
Študent Vladimír Doc MUDr. Ph.D
Ulrichová Jitka Prof. RNDr. CSc.
Valentová Kateřina Ing Ph.D
Vidlář Aleš MUDr.
Vostálová Jitka Doc RNDr. Ph.D

Publikace jiné obory

Původní vědecká publikace v recenzovaném časopise s IF

Fiala R, **Vidlar A**, Vrtal R, Belej K, Student V. Porcine small intestinal submucosa (SIS) graft for repair of anterior urethral strictures. Eur Urol 2007;51(6): 1702–8.

Původní vědecké publikace v recenzovaném časopise bez IF

Fiala R, **Vidlář A**, Vrtal R, Študent V, Zát'ura F. Použití štěpu ze submukózy prasečího tenkého střeva v rekonstrukci předních uretrálních striktur. Ces Urol 2005; 9(3):13–5.

Fiala R, **Vidlář A**, Vrtal R, Grepl M, Študent V: Použití submukózy tenkého střeva (SIS) při léčbě předních uretrálních striktur. Ces Urol 2006;10(3):33–8.

Vrtal R, Zát'ura F, Fiala R, **Vidlář A**. Možnosti využití videourodynamiky při detekci VLPP (Valsalva Leak Point Pressure). Ces Urol 2006;10(1):55–8.

Vrtal R, Zát'ura F, Vidlář A. První zkušenosti s užitím Duloxetinu u pacientek se stresovou inkontinencí. Ces Urol 2006;10(1):30–43.

Král M, Študent V, Kurfürstová D, **Vidlář A**, Kučerová L: Gleasonovo skóre v biopsii a po radiakální prostatektomii ve světle změn ISUP 2005 – význam pro urologa. Urol Praxi 2007;8(4):173–8.

Král M, Kurfürstová D, Študent V, **Vidlář A**, Hrabec M: Nomogram predikce up-gradingu Gleasonova skóre v biopsii prostaty. Ces Urol 2007;11(3):159–163.

Král M, Kurfürstová D, Študent V, **Vidlář A**, Hrabec M, Marek D. Gleasonovo skóre v biopsii a po radikální prostatektomii – modifikované hodnocení a jeho klinický význam pro pacienta. Urol Praxi 2007;8(4):173–8.

Pernička J, Šmakal O, Bachleda P, **Vidlář A**. Časné urologické komplikace po transplantacích ledvin. Ces Urol 2004;8(1):5–7.

Študent V, Hrabec M, Král M, Fiala R, **Vidlář A**. – Výskyt LUTS a erektilní dysfunkce v Olomouckém kraji. Urol Praxi 2007;8(2):77–9.

Vidlář A, Hartmann I, Hrabec M, Študent V. Následky pokusu o manuální autokorekci lehkého zakřivení penisu. Urol Praxi 2009;10 (1):39–40.

Přehledné vědecké publikace v recenzovaném časopise bez IF

Študent V, Zát'ura F, Fryšák Z, **Vidlář A.**: Laparoskopická adrenalektomie. Urol list 2005;3(3):77–8.

Vidlář A, Hrabec M, Študent V. Diagnostika a léčba urolitiázy. Med Praxi 2007;4(12):528–530.

Vidlář A, Vrtal R, Študent V. Farmakologická léčba hyperaktivního močového měchýře a urgentní inkontinence Urol Praxi 2007;8(4):158–162.

Vidlář A, Vrtal R, Študent V. Farmakologická léčba hyperaktivního močového měchýře a urgentní inkontinence. Klin Farmakol 2007;21(1):12–4.

Vrtal R, **Vidlář A**, Študent V. Diagnostika a léčba hyperaktivního měchýře. Urol Praxi 2007;8(5):211–6.

Vidlář A, Vrtal R, Študent V. Patofyziologie stresové inkontinence u žen. Urol Praxi 2008;9(3):133–6.

Študent V, Hrabec M, **Vidlář A**, Grepl M. Systém hodnocení erektilní dysfunkce pomocí stupnice EHS. Urol List 2008;6(4): 8–39.

Študent V, Hrabec M, **Vidlář A**. Priapismus. Urol List 2008;6(4): 30–3.

Vrtal R, **Vidlář A**, Grepl M, Král M. Současný pohled na OAB a strategii léčby u mužů. Urol Praxi 2008;9(5):236–41.

Burešová E, **Vidlář A**, Hrabec M, Študent V. Urolitiáza – diagnostika a léčba. Urol Praxi 2010;11(4):211–5.

Burešová E, **Vidlář A**, Študent V. Noční inkontinence moči u dospělých. Urol Praxi 2011;12(1):42–3.

Vidlář A, Burešová E, Hrabec M, Študent V. Urolitiáza – diagnostika a léčba. Med Praxi 2011;8(1):24–6.

Přednášky s publikací abstraktu v časopise s IF

Stejskal D, Fiala R, Vrtal R, Študent V, Karpíšek M, **Vidlář A**. Evaluation of new potential tumor marker for urinary bladder cancer and prostate cancer. Clin Chem Lab Med 2008;46:209–254.

Fiala R, **Vidlář A**, Vrtal R, Zát'ura F, Študent V. Ventrally placed ucal mucosa onlay graft in primary treatment of non-resectable bulbar urethral strictures. 27th. Congress of the Société Internationale d'Urologie (SIU), Hawaii, USA 2004. Abstrakta: BJU Int 2004;94(s2):1–326.

Fiala R, **Vidlář A**, Vrtal R, Zát'ura F, Sherchan R. Favorable results from the use of porcine small intestina submucosa (SIS) in substitution urethroplasty as a primary treatment of urethral strictures. 27th. Congress of the Société Internationale d'Urologie (SIU), Hawaii, USA 2004. Abstrakta: BJU Int 2004;94(s2):1–326.

Fiala R, Stejskal D, **Vidlar A**, Grepl M. Evaluation of five potential tumour markers for urinary bladder cancer – endostatin, midkine, survivin, livin and E-FABP Annual EAU Congress, Paris 2006. Abstrakta: Eur Urol Suppl 2006;5(2):253.

Fiala R, **Vidlar A**, Grepl M, Student V, Belej K, Vrtal R. Small intestinal submucosa (SIS) in the treatment of bulbourethral strictures, Annual EAU Congress, Paris 2006. Abstrakta: Eur Urol Suppl 2006;5(2):46.

Student V, Hrabec M, Hartmann I, **Vidlar A**, Grepl M. Comparison of Laparoscopic and Open Adrenalectomy: A Czech experience. 28th Congress of the Société Internationale d'Urologie, Cape Town, South Africa 2006. Abstrakta: Urology 2006; 68(Suppl 5A):272.

Student V, Hrabec M, **Vidlar A**, Kral M. Soukenikova M., Grepl M. Is there any difference in Gleason score between prostate biopsy and prostatectomy specimen. 28th Congress of the Société Internationale d'Urologie, Cape Town, South Africa 2006. Abstrakta: Urology 2006; 68(Suppl 5A):145.

Študent V, Hrabec M, **Vidlář A**, Král M., Grepl M. The results of the study KAPROS in the region of Olomouc. 28th Congress of the Société Internationale d'Urologie, Cape Town, South Africa 2006. Abstrakta: Urology 2006; 68(Suppl 5A):180–181.

Vrtal R, Zát'ura F, **Vidlář A**, Grepl M. Using external camera and colour filling fluid in VLPP detection with subsequent introital ultrasonography – new possibilities in diagnostics of female stress urinary incontinence. 36th. Meeting of the ICS. Christchurch, New Zealand 2006. Abstrakta: Int Urogynecol J 2006;17(suppl 2).

Vrtal R, **Vidlář A**, Študent V, Zát'ura F. Combination of pelvic ultrasonography and external camera VLPP detection as a very useful algorithm of diagnostics female stress urinary incontinence. 33rd IUGA Annual Meeting, Taipei, Taiwan 2008. Abstrakta: Int Urogynecol J 2008;19(Suppl2):167–327.

Kral M, Kurfurstova M, Hrabec M, Grepl M, **Vidlar A**, Rosinská V, Jamaspishvili T, Kratochvil P, Student V. Active surveillance in prostate cancer – a save option when knowing postoperative staging and grading? A single institution experience from 2003–2009. Central European Meeting EAU, Ljubljana 2009. Abstrakta: Europ Urol Suppl 2009;8(8):567–710.

Fiala R, **Vidlar A**, Vrtal R, Grepl M. Porcine Small Intestinal Submucosa (SIS) in the Treatment of Anterior Urethral Strictures. Annual Scientific Meeting SECC, Glasgow, UK 2009. Abstrakta: BJUI 2009;103(s4):1–57.

Přednášky s publikací abstraktu v časopise bez IF

Fiala R, Štursa M, Belej K, **Vidlář A**, Študent V. Polypropylénová smyčka v terapii ženské stresové inkontinence. XIV. kongres České urologické společnosti JEP a SUS, Hradec Králové 2002. Abstrakta: Ces Urol 2002;6(2):62.

Študent V, Belej K, Fiala R, Zát'ura F, **Vidlář A**, MuchaZ, Vrtal R, Hartmann I. Laterální transperitoneální laparoskopická adrenalektomie. XIV. kongres České urologické společnosti JEP a SUS, Hradec Králové 2002. Abstrakta: Ces Urol 2002;6(2):67.

Študent V, Belej K, Fiala R, Zát'ura F, **Vidlář A**, MuchaZ, Vrtal R, Hartmann I. Laparoskopická radikální nefrektomie. XIV. kongres České urologické společnosti JEP a SUS, Hradec Králové 2002. Abstrakta: Ces Urol 2002;6(2):67.

Študent V, Fiala R, Belej K, Zát'ura F, Mucha Z, Hartmann I, **Vidlář A**. Laparoskopická ureterolitotomie. XIV. kongres České urologické společnosti JEP a SUS, Hradec Králové 2002. Abstrakta: Ces Urol 2002;6(2):70.

Vidlář A, Fiala R, Študent V, Belej K, Zát'ura F. Rozdíl v Gleasonově skóre mezi biopsií prostaty a vyšetření preparátu po radikální prostatektomii. Výroční konference České urologické společnosti ČLS JEP, Uherské Hradiště 2004. Abstrakta: Ces Urol 2004;8(2):25.

Fiala R, **Vidlář A**, Belej K, Zát'ura F, Pernička J. 11. onkologicko-urologické sympozium, Praha 2003. Abstrakta: Vybrané otázky onkologie VII., Galén 2003;21.

Fiala R, **Vidlář A**, Vrtal R, Študent V, Belej K, Zát'ura F. Suprimeatální uretrolýza jako metoda léčby hyperkorekce po operacích inkontinence u žen. Výroční konference České urologické společnosti ČLS JEP, Uherské Hradiště 2004. Abstrakta: Ces Urol 2004;8(2):55.

Študent V, Pernička J, **Vidlář A**, Grepl M. Laparoskopická nefroureterektomie – první zkušenosti. 12. onkologicko-urologické sympozium, Praha 2004. Abstrakta: Vybrané otázky onkologie VIII., Galén 2004;35.

Študent V, Pernička J, **Vidlář A**, Král M. Laparoskopická RANE – 5 let zkušeností. 12. onkologicko-urologické sympozium, Praha 2004. Abstrakta: Vybrané otázky onkologie VIII., Galén 2004;36.

Študent V, Fiala R, **Vidlář A**, Grepl M. První výsledky studie KAPROS v Olomouckém kraji. 13. onkologicko-urologické sympozium, Praha 2005. Vybrané otázky onkologie IX., Galén 2005;17.

Vidlář A, Fiala R., Študent V, Grepl M, Belej K, Hrabec M, Zát'ura F. Výsledky po radikální prostatektomii 1997–2004. 13. onkologicko-urologické sympozium, Praha 2005. Vybrané otázky onkologie IX., Galén 2005;19.

Fiala R, **Vidlář A**, Študent V, Grepl M, Belej K., Hrabec M, Zát'ura F. Jaké jsou rizikové faktory pro vznik inkontinence po radikální prostatektomii. 13. onkologicko-urologické sympozium. Vybrané otázky onkologie IX., Galén 2005;23.

Fiala R, Domes L, **Vidlář A**, Grepl M, Král M. Jaké jsou parametry Haldovy triády u pacientů poprvé vyšetřených u urologa pro LUTS. Výroční konference České urologické společnosti, Praha 2005. Abstrakta: Ces Urol 2005; 9(2):16.

Hrabec M, Fiala R, Študent V, **Vidlář A**, Belej K, Zát'ura F. Radikální cystektomie a močové derivace na urologické klinice FN Olomouc v letech 2003–2004. Výroční konference České urologické společnosti, Praha 2005. Abstrakta: Ces Urol 2005;9(2):18.

Vidlář A, Fiala R, Grepl M, Hrabec M, Študent V, Zát'ura F. Výsledky radikálních prostatektomií v Olomouci (2001–2004). Výroční konference České urologické společnosti. Praha 2005. Abstrakta: Ces Urol 2005;9(2):35.

Fiala R, **Vidlář A**, Študent V, Grepl M, Belej K, Hrabec M, Zát'ura F. Rizikové faktory pro vznik inkontinence po radikální prostatektomii. Výroční konference České urologické společnosti, Praha 2005. Abstrakta: Ces Urol 2005;9(2):38.

Vrtal R, Zát'ura F, Fiala R, **Vidlář A**. Možnosti využití videourodynamiky při detekci VLPP. Výroční konference České urologické společnosti, Praha 2005. Abstrakta: Ces Urol 2005;9(2):40.

Vidlář A, Fiala R, Grepl M, Vrtal R, Študent V, Belej K, Zát'ura F. Rekonstrukce mužské uretry použitím matrix ze submukózy tenkého střeva (SIS) prasete. Výroční konference České urologické společnosti, Praha 2005. Abstrakta: Ces Urol 2005;9(2):52.

Fiala R, **Vidlář A**, Grepl M, Študent V, Vrtal R, Belej K, Zát'ura F. Rizikové faktory pro vznik recidivy po uretroplastice s použitím acelulární matrix. Výroční konference České urologické společnosti, Praha 2005. Abstrakta: Ces Urol 2005;9(2):52.

Študent V, Fiala R, Hrabec M, **Vidlář A**. LUTS a erektilní dysfunkce ve studii KAPROS v Olomouckém kraji. Výroční konference České urologické společnosti, České Budějovice 2006. Abstrakta: Ces Urol 2006;10(2):34.

Vidlář A, Fiala R, Vrtal R, Grepl M, Študent V. Použití submukózy tenkého střeva (SIS) při léčbě uretrálních striktur. Výroční konference České urologické společnosti, České Budějovice 2006. Abstrakta: Ces Urol 2006;10(2):46.

Vrtal R, Fiala R, **Vidlář A**. Řešení panuretrální striktury pomocí SIS matrix. Výroční konference České urologické společnosti, České Budějovice 2006. Abstrakta: Ces Urol.2006;10(2):48.

Vrtal R, Zát'ura F, **Vidlář A**. První zkušenosti s užitím duloxetinu u pacientek se stresovou inkontinencí. Výroční konference České urologické společnosti, České Budějovice 2006. Abstrakta: Ces Urol 2006;10(2):59.

Vidlář A, Hartmann I, Študent V. Následky autoerotické stimulace penisu. 2. Andrologický kongres, Štířín 2007. Abstrakta: Eur Androl Suppl 2007;1(1):45.

Zát'ura F, **Vidlář A**. „Air charged“ profilometrie v hodnocení funkce uretry. Výroční konference SUS, Štrbské pleso 2007. Abstrakta: Urológia 2007;3(2):54.

Král M, Kurfürstová D, Študent V, Kučerová L, **Vidlář A**. Gleasonovo skóre v biopsii a po radikální prostatektomii, klinický dopad ISUP 2005 a vytvoření nomogramů korelace Gleasonova skóre. Výroční konference SUS, Štrbské pleso 2007. Abstrakta: Urológia 2007;3(2):51.

Král M, Hrabec M, Študent V, Soukeníková D, **Vidlář A**, Kučerová L. Gleasonovo skóre v biopsii a po radikální prostatektomii, klinický dopad ISUP 2005 a vytvoření nomogramů korelace Gleasonova skóre. Výroční konference České urologické společnosti, Plzeň 2007. Abstrakta: Ces Urol 2007;11(1):17.

Král M, Študent V, Hrabec M, Grepl M, **Vidlář A**. Nomogramy predikce biologického chování karcinomu prostaty. 15. onkologicko-urologické sympozium, Praha 2007. Abstrakta: Vybrané otázky onkologie XI., Galén 2007;15.

Král M, Študent V, Hrabec M, Marek D, Grepl M, **Vidlář A**. Vliv modifikovaného GS na současnou urologickou praxi. 15. onkologicko-urologické sympozium, Praha 2007. Abstrakta: Vybrané otázky onkologie XI., Galén 2007;20.

Lamla A, Fiala R, Študent V, Hrabec M, **Vidlář A**. Vyhodnocení radikálních cystektomií na Urologické klinice LF UP a FN Olomouc. XXXI. Brněnské onkologické dny, Brno 2007. Abstrakta: Edukační sborník, vydal Masarykův onkologický ústav v Brně, Dataprint Brno 2007;321.

Študent V, Soukeníková D, Král M, Hrabec M, Grepl M, **Vidlář A**, Pernička J. Existuje rozdíl v Gleasonově skóre získaném z jehlové biopsie a definitivním preparátu získaném z radikální prostatektomie? XXXI. Brněnské onkologické dny, Brno 2007. Abstrakta: Edukační sborník, vydal Masarykův onkologický ústav v Brně, Dataprint Brno 2007;326.

Študent V, Grepl M, Král M, Hrabec M, **Vidlář A**, Pernička J. Včasný záchyt karcinomu prostaty (KAPROS II) v Olomouckém regionu – první výsledky. XXXI. Brněnské onkologické dny, Brno 2007. Abstrakta: Edukační sborník, vydal Masarykův onkologický ústav v Brně, Dataprint Brno 2007;329.

Vrtal R, Krčmář M, **Vidlář A**, Halaška M, Tichý T. Korelace mezi ultrazvukem, urodynamikou a histologickým vyšetřením u pacientek s OAB symptomatologií. Výroční konference České urologické společnosti, Hradec Králové 2008. Abstrakta: Ces Urol 2008;12(2):98.

Vrtal R, **Vidlář A**, Rosinská V. Řešení vezikovaginální píštěle po TVT operaci pro stresovou inkontinenci provedené před 5 lety. Výroční konference České urologické společnosti, Hradec Králové 2008. Abstrakta: Ces Urol 2008;12(2):100.

Vidlář A, Vrtal R, Grepl M, Študent V. Výsledky použití submukózy tenkého střeva (SIS) při léčbě uretrálních striktur. Výroční konference České urologické společnosti, Hradec Králové 2008. Abstrakta: Ces Urol 2008; 12(2):106.

Hartmann I, Študent V, Grepl M, Hrabec M, **Vidlář A**. Laparoskopická nefrektomie – zlatý standard? Výroční konference České urologické společnosti, Hradec Králové 2008. Abstrakta: Ces Urol 2008;12(2):116.

Rosinska V, Student V, **Vidlar A**, Hrabec M. Importance of fPSA/tPSA ratio for diagnostic of prostate cancer. 3rd Czech and International Congress of Andrology, Chateau Štířín 2008. Abstrakta: Eur Androl Suppl 2008;2(1):28.

Hrabec M, Hartmann I, **Vidlar A**, Student V. Surgical techniques used in treatment of morbus Peyroni disease. 3rd Czech and International Congress of Andrology, Chateau Štířín 2008. Abstrakta: Eur Androl Suppl 2008;2(1):39.

Študent V, Král M, Hrabec M, Grepl M, **Vidlář A**. Radikální retropubická prostatektomie – náš přístup. XXXI. Brněnské onkologické dny, Brno 2008. Abstrakta: Edukační sborník, vydal Masarykův onkologický ústav v Brně, Dataprint Brno 2008, 162.

Študent V, Král M, Hrabec M, Grepl M, **Vidlář A**. Místo pánevní lymfadenektomie při radikální prostatektomii. XXXI. Brněnské onkologické dny 2008, Brno. Abstrakta: Edukační sborník, vydal Masarykův onkologický ústav v Brně, Dataprint Brno 2008;162.

Král M, Kurfürstová D, Študent V, Grepl M, Hrabec M, **Vidlář A**, Kratochvíl P. Aktivní surveillance u karcinomu prostaty se znalostí pooperační histologie – jde o bezpečnou metodu léčby? Výroční konference České urologické společnosti, Praha 2009. Abstrakta: Ces Urol 2009;13(4):291.

Král M, Grepl M, Hrabec M, **Vidlář A**, Študent V. Možnosti a perspektivy aktivního monitoringu u karcinomu prostaty – naše zkušenosti. 17. onkologicko-urologické sympozium, Praha 2009. Abstrakta: Vybrané otázky onkologie XIII., Galén 2009;101.

Grepl M, Král M, **Vidlář A**, Hrabec M, Študent V. Agresivní karcinom prostaty s nízkým PSA. 17. onkologicko-urologické sympozium, Praha 2009. Abstrakta: Vybrané otázky onkologie XIII., Galén 2009;104–105.

Grepl M, Král M, Hrabec M, **Vidlář A**, Študent V. Vztah objemu prostaty k výsledku biopsie. 17. onkologicko-urologické sympozium, Praha 2009. Abstrakta: Vybrané otázky onkologie XIII., Galén 2009;47–48.

Hrabec M, Grepl M, Král M, **Vidlář A**, Študent V. Význam PSA velocity ve včasné detekci karcinomu prostaty. 17. onkologicko-urologické sympozium, Praha 2009. abstrakta: Vybrané otázky onkologie XIII., Galén 2009;42.

Študent V, Grepl M, Král M, Hrabec M, **Vidlář A**. CAPROS – parametrický klinický registr. 17. onkologicko-urologické sympozium, Praha 2009. Abstrakta: Vybrané otázky onkologie XIII., Galén 2009;79–80.

Študent V, Grepl M, Král M, Hrabec M, Hartmann I, **Vidlář A**. Radikální retropubická prostatektomie – přístup z Pfannenstielova řezu. 16. výroční konference SUS, Bratislava 2009. Abstrakta: Urológia 2009;5(1):8–9.

Grepl M, Rosinská V, Hrabec M, Král M, **Vidlář A**, Študent V. Index volného PSA k celkovému PSA a diagnostika karcinomu prostaty. XXXIII. Brněnské onkologické dny, Brno 2009. Abstrakta: Edukační sborník, Masarykův onkologický ústav v Brně, Dataprint Brno 2009;292.

Hrabec M., Študent V, Grepl M, Král M, **Vidlář A**, Rosinská V. Význam PSA velocity pro včasnou detekci karcinomu prostaty. XXXIII. Brněnské onkologické dny, Brno 2009. Abstrakta: Edukační sborník, Masarykův onkologický ústav v Brně, Dataprint Brno 2009;292.

Grepl M, Hartmann I, Študent V, Hrabec M, Král M, Rosinská V, **Vidlář A**. Detekce karcinomu prostaty při rebiopsii není ovlivněna histologickým nálezem předchozí biopsie. XXXIII. Brněnské onkologické dny, Brno 2009. Abstrakta: Edukační sborník, Masarykův onkologický ústav v Brně, Dataprint Brno 2009;293.

Král M., Rosinská V., Študent V., Hrabec M., Grepl M., **Vidlář A**. Pooperační staging pacientů s karcinomem prostaty splňujících kritéria aktivního monitoringu. XXXIII. Brněnské onkologické dny, Brno 2009. Abstrakta: Edukační sborník, Masarykův onkologický ústav v Brně, Dataprint Brno 2009;295.

Vidlář A. Uroinfekce u žen. IV. Kongres praktického lékařství, Olomouc 2010. Abstrakta: Prakt Lekaren 2010;6(suppl.A):5.

Vidlář A. Infekce močových cest u žen. VIII. Kongres praktických lékařů a sester, Olomouc 2010. Abstrakta: Med Praxi 2010;7(suppl.A):7.

Vidlář A. OAB a nykturie. 12. Moravské urologické sympozium, Dlouhé stráně 2010. Abstrakta: Urol Praxi 2010;11(suppl. A):16.

Vidlar A, Vostalova J, Vacek J, Kosina P, Vrbkova J, Ulrichova J, Student V, Simanek V. The cranberry fruit powder as a prophylactic against recurrent urinary tract infection in women. 15th International Congress PHYTOPHARM, Nuremberg, Germany 2011. Abstrakt: Abstracts book 2011;106–107.

Přednášky/postery přednesené na veřejných odborných fórech

Vidlář A, Fiala R, Študent V, Belej K, Zát'ura F, Pernička J. Rozdíl v Gleasonově skóre mezi biopsií prostaty a vyšetřením preparátu po radikální prostatektomii. kongres Slovenskej urologickej spoločnosti a České urologické společnosti, Bratislava2004.

Vidlář A, Hartmann I, Grepl M, Študent V. Kalcifikace DJ stentu u mladé ženy 10. Moravské urologické sympozium, Zlaté Hory 2008.

Vidlář A. Diagnostika a léčba OAB – současné možnosti. 11. Moravské urologické sympozium, Zlaté Hory 2009.

11 Seznam nejčastěji používaných zkratk

5ARi	inhibitor enzymu 5- α -reduktázy
ALP	alkalická fosfatáza
ALT	alaninaminotransferáza
AOPP	produkty pokročilé oxidace proteinů v plazmě
ApoA1	apolipoprotein A1
ApoB	apolipoprotein B
AST	aspartátaminotransferáza
BMI	body mass index
BHP	benigní hyperplazie prostaty
CAT	kataláza
CFP	lyofilizovaný plod brusinky (cranberry fruit powder)
CRP	C-reaktivní protein
GMT	gama glutamyltransferáza
GPX	glutathionperoxidáza
GSH	glutathion
GSR	glutathionreduktáza
GST	glutathiontransferáza
Hb	hemoglobin
HDL	lipoprotein s vysokou hustotou
Htc	hematokrit
HPFS	Health Professionals Follow-Up Study
ChP	chronická prostatida
IGF-1	insulinu podobný růstový faktor-1 (insulin-like growth factor-1)
IIEF-5	International Index of Erectile Function
IPSS	International Prostate Symptom Score
LD	laktátdehydrogenáza
LDL	lipoprotein s nízkou hustotou
LNCaP	buňky adenokarcinomu prostaty
IPSS	International prostatic symptom score
KP	karcinom prostaty
LUTS	symptomy dolního močového traktu
MDA	malondialdehyd
mRNA	mediátorová RNA
NF- κ B	jaderný faktor κ B
NPC	Nutritional Prevention of Cancer
PCPT	Prostate Cancer Prevention Trial
PLT	trombocyty
PMDA	malondialdehyd v plazmě
PSA	prostatický specifický antigen
PSA _{free}	volná frakce prostatického specifického antigenu
PSA _{tot}	celkový prostatický specifický antigen
Q _{pr}	průměrný průtok
Q _{max}	maximální průtok
QoL	kvalita života
RBC	erytrocyty
REDUCE	REduction by DUtasteride of prostate Cancer Events trial
SHG _{tot}	celkové SH skupiny v plazmě

SELECT	Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial
SM-Se	silymarin-selen
SOD	superoxiddismutáza
TAC	celková antioxidační kapacita
TAG	triacylglyceroly
TNF α	tumor nekrotizující faktor α
TRUS	transrektální ultrasonografie
TST	testosteron
V	objem močového měchýře
V _{rez}	reziduální objem moči po mikci
WBC	leukocyty

12 Seznam tabulek

- Tab. 1 Přehled látek a extraktů s předpokládaným chemopreventivním účinkem.
- Tab. 2 Nejčastější nežádoucí účinky α -blokátorů (Djavan *et al.*, 1999) a inhibitorů 5- α -reduktázy (Wessells *et al.*, 2003).
- Tab. 3 Nejčastěji používané komplexní extrakty léčivých rostlin ve fytopřípravcích pro benigní hyperplazii prostaty.
- Tab. 4 Design studie SELECT.
- Tab. 5 Koncentrace fenolů v PACran[®] Lot No. 90921.
- Tab. 6 Základní demografické a klinické charakteristiky účastníků.
- Tab. 7 Dotazník IPSS včetně a kvality života (QoL) ve skupině placebo a SM-Se.
- Tab. 8 Uroflowmetrické hodnoty ve skupině placebo a SM-Se ve dnech 0 a 180 studie.
- Tab. 9 Hodnoty hematologických parametrů ve skupině placebo a SM-Se ve dnech 0 a 180 studie.
- Tab. 10 Hodnoty biochemických parametrů ve skupině placebo a SM-Se v dnech 0 a 180 studie.
- Tab. 11 Markery oxidačního stresu ve skupině placebo a SM-Se ve dnech 0 a 180 studie.
- Tab. 12 Základní demografické a klinické charakteristiky pacientů.
- Tab. 13 Hodnoty hematologických parametrů ve skupině placebo a SM-Se ve dnech 0 a 180 studie.
- Tab. 14 Hodnoty biochemických parametrů ve skupině placebo a SM-Se v den 0 a den 180 studie.
- Tab. 15 Markery oxidačního stresu ve skupině placebo a SM-Se ve dnech 0 a 180 studie.
- Tab. 16 Základní demografické a klinické charakteristiky ve skupině klikva a kontrola.
- Tab. 17 Dotazník IPSS včetně kvality života (QoL) ve skupině kontrola a klikva.
- Tab. 18 Uroflowmetrické hodnoty ve skupině kontrola a klikva ve dnech 0 a 180 studie.
- Tab. 19 Hodnoty hematologických parametrů ve skupině kontrola a placebo ve dnech 0 a 180 studie.
- Tab. 20 Hodnoty biochemických parametrů ve skupině kontrola a klikva ve dnech 0 a 180 studie.
- Tab. 21 Markery oxidačního stresu ve skupině kontrola a klikva ve dnech 0 a 180 studie.

13 Seznam obrázků

- Obr. 1 Ostropestřec mariánský (*Silybum marianum*).
- Obr. 2 Silybin – diastereoizomery A a B.
- Obr. 3 Signální dráhy aktivované selenem.
- Obr. 4 Plody klikvy velkoplodé.
- Obr. 5 Vliv SM-Se na celkové IPSS skóre ve skupině placebo a SM-Se.
- Obr. 6 Vliv SM-Se na hodnoty Q_{\max} (a, b) a Q_{pr} (c, d) ve skupině placebo a SM-Se.
- Obr. 7 Vliv SM-Se na hodnoty PSA_{tot} ve skupině placebo a SM-Se.
- Obr. 8 Vliv SM-Se na plazmatickou hladinu selenu ve skupině placebo a SM-Se.
- Obr. 9 Vliv SM-Se na hodnoty kvality života (QoL) ve skupině placebo a SM-Se.
- Obr. 10 Vliv SM-Se na plazmatickou hladinu selenu ve skupině placebo a SM-Se.
- Obr. 11 Vliv klikvy velkoplodé na hodnoty Q_{\max} (a, b), Q_{pr} (c, d) a V_{rez} (e, f) ve skupině kontrola a klikva.
- Obr. 12 Vliv klikvy velkoplodé na hodnoty PSA_{tot} a $\text{PSA}_{\text{free}}/\text{PSA}_{\text{tot}}$ ve skupině kontrola a klikva.

14 Prohlášení

Prohlašuji, že jsem dizertační práci vypracoval samostatně a že jsem pravdivě uvedl veškerou literaturu a další informační zdroje, ze kterých jsem čerpal.

Spoluautoři publikací, které se týkají této dizertační práce, souhlasí s uvedením výsledků.

Práce byla podpořena grantem MSM 6198959216.

V Olomouci 30. září 2011

MUDr. Aleš Vidlář