

Příspěvek k léčbě klimakterických potíží

T. Gebauer

Souhrn: Klasická HRT přináší mnoha ženám úlevu, u 10 % žen je však kontraindikována, některé ženy HRT odmítají. Článek popisuje možnosti přírodních přípravků ze sóji, červeného jetele a ploštičniku. Kromě vlastních zkušeností čerpal autor i z článku „Účinnost sóji, červeného jetele a ploštičniku při potlačování symptomů spojených s menopauzou“ autorů: C. Matthai, U.D. Rohr, M. Metka, J.C. Huber, M. Imhof z Univerzity nemocnice Vídeň, oddělení gynekologické endokrinologie a reprodukční medicíny, který vyšel m.j. i v časopise GYNE (2003). Jeho plné znění je na internetu na adrese: <http://sweb.cz/menoflavon/Gyne2003.pdf>.

Klíčová slova: klimakterium - přechod - klimakterické obtíže - alternativa HRT - přírodní léčba - fytoestrogeny - izoflavony - červený jetele

Summary: Classical HRT brings relief to many women, however, for 10% of women it is contraindicated, some women refuse HRT. The article describes the possibilities of natural preparations of soya, red clover and black cohosh. Along with his personal experience the author drew from the article „Efficacy of soy, red clover and black cohosh for the relief of menopausal symptoms“ of the authors: C. Matthai, U.D. Rohr, M. Metka, J.C. Huber, M. Imhof from University hospital of Vienna, the department of gynaecologic endocrinology and reproduction medicine, issued also in GYNE (2003) magazine. Its full version is available on internet on the address: <http://sweb.cz/menoflavon/Gyne2003.pdf>

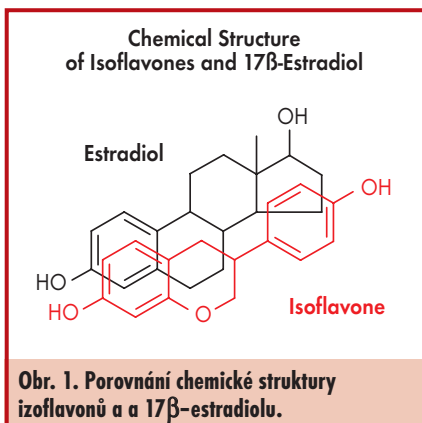
Key words: climacterium - menopause - climacteric problems - alternative to HRT - natural treatment - phytoestrogens - isoflavones - red clover

Úvod

Ve své praxi se snažím aplikovat metody léčby klimakterických potíží používáním přírodních preparátů na bázi izoflavonů. Dvakrát jsem se zúčastnil významné mezinárodní konference o menopauze a andropauze ve Vídni. Podklady k tomuto článku jsem čerpal nejen ve své ordinaci, ale i ze zkušeností svých zahraničních kolegů. Vědecké podklady pak z článků, které vyšly na přelomu roku 2003 a 2004 v německy tištěných odborných časopisech GYNE a FRAUENARTZT (autoři C. Matthai, U.D. Rohr, M. Metka, J.C. Huber, M. Imhof z Univerzity nemocnice Vídeň, oddělení gynekologické endokrinologie a reprodukční medicíny).

Fytoterapie fytoestrogeny vs HRT

I když klasická hormonální substituční terapie (HRT) přináší mnoha ženám úlevu, může mít, jak víme, i jistá rizika. Navíc je kontraindikována u žen po rakovině prsu, dělohy či tromboembolických nemocech, tedy asi u 10 % všech žen.



Po zveřejnění výsledků americké WHI-studie a anglické Million Women Study se objevily otázky, zda tzv. alternativní (přírodní) metody nejsou v porovnání s HRT bezpečnější a účinnější. Mnoho žen má obavu, že užíváním hormonální terapie se u nich zvýší riziko vzniku rakoviny prsu.

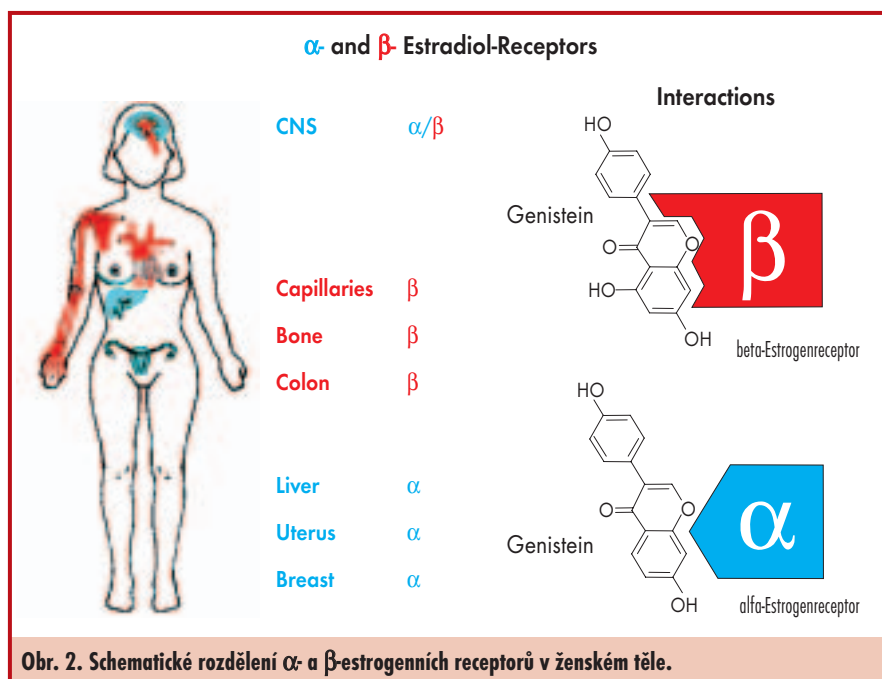
Některé rostliny jsou již odpradávná známy jako látky využívané pro léčbu klimakterických potíží. Zaměřme se na 3 typické zastupce, kteří jsou v alternativní léčbě klimakterických potíží u nás nejpoužívanější: **ploštičník** (*Cimicifuga racemosa*) [1–6], **izoflavony** získávané **ze sóji** [7,8] a z **červeného jetele** [9–11]. Všechny 3 z tzv. fytoestrogenů jsou prověřeny moderními metodami, které potvrzují celou řadu již

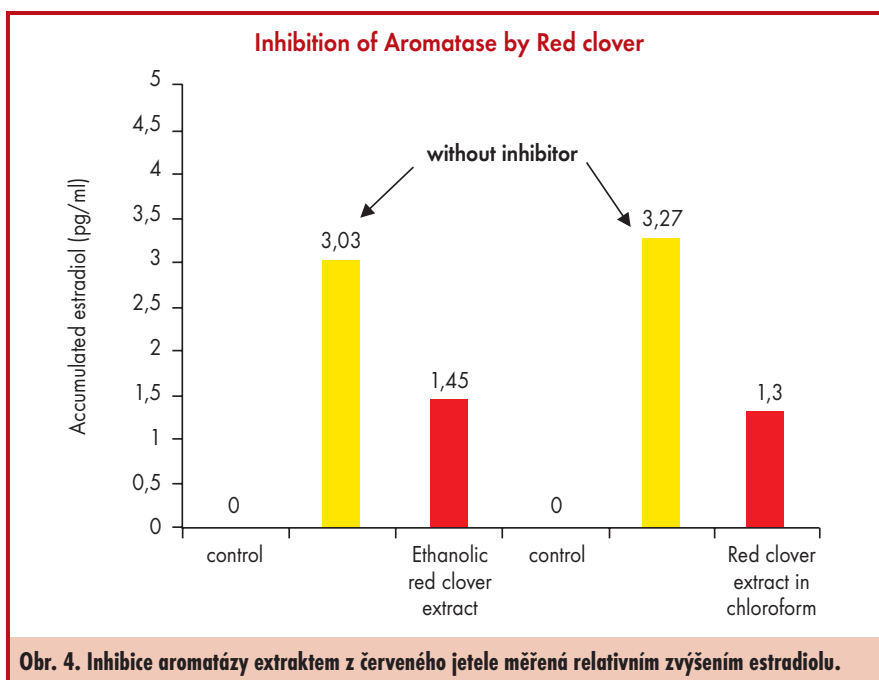
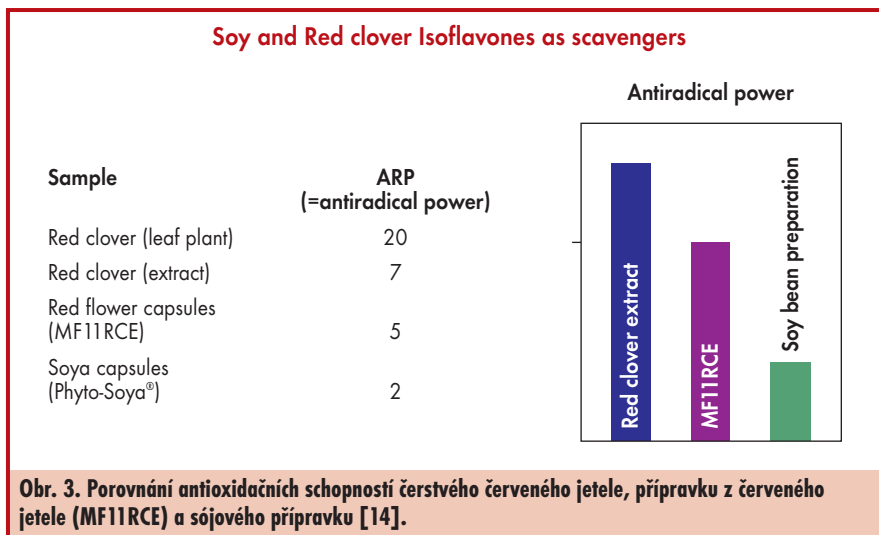
známých skutečností. Nejnovější zprávy o pozitivních výsledcích fytoterapie je navíc staví do nového světla.

My gynekologové bychom o těchto skutečnostech měli vědět, nejen proto, abychom je mohli účinně používat, ale i proto, abychom mohli kvalifikovaně odpovídat svým pacientkám.

1. Izoflavony ze sóji a z červeného jetele

Izoflavony jsou, jak známo, molekuly podobné estrogenům (obr. 1), které se vážou na estrogenní receptory. V rostlinách účinkují jako antioxidanty [13], mj. ochraňují samu rostlinu před agresivním slunečním zářením. To potvrzuje i fakt, že rostliny ve vysokých horách mají vyšší obsah izoflavo-





nů [10]. Extrakt z červeného jetele obsahuje 4 izoflavonoidy (daidzein, genistein, formononetin, biochanin A), zatímco soja, tradiční součást asijské stravy, obsahuje pouze daidzein a genistein, a proto jsou některé její vlastnosti, jako třeba antioxidační aktivita, v porovnání s červeným jetelem nižší (obr. 3) [14].

Existence α -estrogenního receptoru (α -ER) a β -estrogenního receptoru (β -ER) je známa (obr. 2). α -ER najdeme hlavně v prsní a děložní tkáni [9,15], β -ER se nachází hlavně v kostech, v cévách, v prostatě a vyšších centrech CNS. Izoflavony, zejména pak ty z červeného jetele, mají výrazně vyšší afinitu k β -ER než k α -ER, plní konstruktivní ochranu buněk, aniž by vykazovaly schopnosti buněčné proliferace. Tím se výrazně liší od „klasických“ estrogenů.

1.1 Návaly horka

Dlouhodobá konzumace sóji v asijských zemích je spojena se sníženým výskytem návalů horka (v Číně 17 % všech žen, v Evropě až 80 % všech žen) [7]. U krátkodobých, dvojité zaslepených studií, prováděných v západních zemích, nicméně soja nepotvrdila svůj vliv na snížení návalů horka [8,20]. Například ze 149 pacientek s rakovinou prsu zařazených do křížové studie, které dostávaly sóju nebo placebo, pouze 33 % preferovalo sóju, 37 % preferovalo placebo a 31 % žádnou z nich.

K nalezení odpovědi, zda jsou izoflavony z červeného jetele vhodné ke snižování návalů horka, bylo provedeno několik studií. Některé prokázaly efekt [26–30], některé nikoliv [24]. V další studii bylo se stejným

přípravkem dosaženo 75% snížení návalů horka (30 žen, 40 mg izoflavonů denně po dobu 16 týdnů).

Výsledky studie v AKH ve Vídni (Allgemeines Krankenhaus Wien) ukazují, že ke snížení výskytu návalů horka došlo u 44 % žen (placebo u 30 %) [28]. Tyto výsledky byly reprodukovány severoamerickou [30] i jihoamerickou skupinou badatelů [29] a byly podpořeny i holandskou skupinou, která dokazuje snížení návalů horka u 44 % žen (placebo jen 13 %).

Zkušenosti z mé ordinace jsou v tomto smyslu pozitivní, i když některé pacientky musí zpočátku užívat až 80 mg extraktu z červeného jetele denně.

1.2 Prevence rakoviny

Izoflavony, jako genistein, mají zřejmě antikancerogenní schopnosti [17,18].

Studie, které byly provedeny na japonských imigrantech, ukazují, že japonská strava má menší vliv na vznik rakoviny než strava západoevropská [32]. Zvláště pak výskyt hormonálně závislých nádorů, jako jsou například rakovina prsu či prostaty, je v Japonsku nižší, což platí i pro rakovinu tlustého střeva. S touto skutečností jsou často spojovány i sójové izoflavony [35].

V terapii rakoviny jsou nejnověji používány inhibitory aromatázy (bylo již publikováno i v ČR), přičemž enzym aromatáza podporuje lokální tvorbu rakovinného promotéra – estradiolu z testosteronu. Jak je možno vidět z obr. 4, extrakt z červeného jetele vykazuje *in vitro* schopnosti inhibice aromatázy [13]. Tato schopnost potlačovat 17 β -estradiol ve specifických tukových tkáních, jako je např. prsní tkáň (je bohatá na aromatázu), by naznačovala antirakovinný účinek na tumory, jejichž růst závisí na přítomnosti 17 β -estradiolu.

V průběhu poslední menopauzální konference ve Vídni ukázala skupina německých kliniků, že mast s lokální inhibicí aromatázy vyrobená z extraktu z červeného jetele může mít statisticky významný vliv na snížení metastáz u žen s pozitivně estrogeně závislou rakovinou prsu [16].

Dlouhodobá epidemiologická zkoumání sóji ukazují, že užívání izoflavonů způsobuje menší výskyt rakoviny prsu [7].

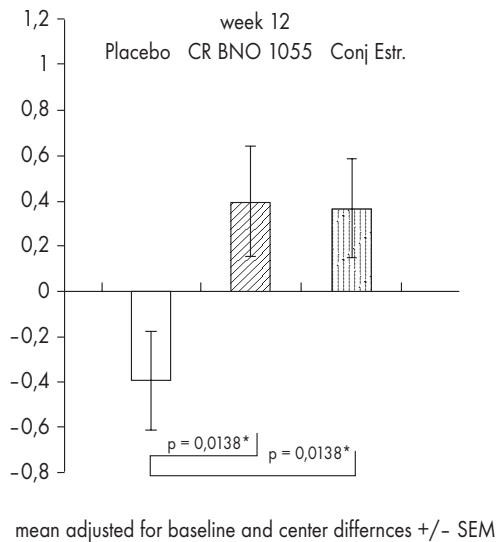
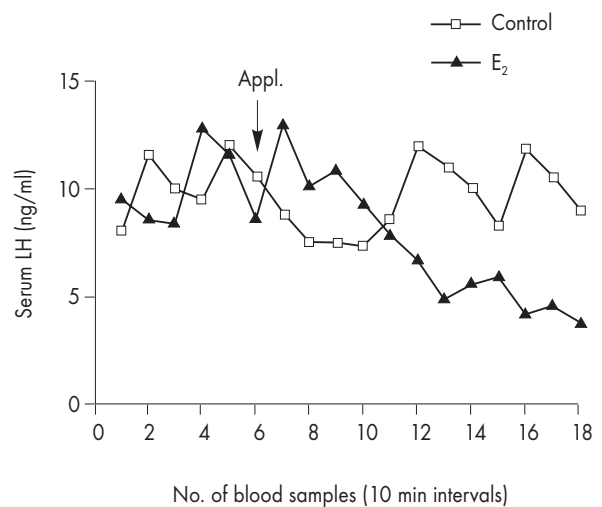
1.3 Prevence osteoporózy

Nízký výskyt osteoporózy u asijské populace se přisuzuje konzumaci sóji [7].

Studie se sójovými produkty, které se prováděly na amerických a západoevropských ženách, ukazují, že krátkodobá konzumace

Bone Turnover Index

log (Bone-spec. alk. Phosphate / CrossLaps changes from baseline)

**Obr. 5. Účinek Cimicifuga racemosa na kosti.****Effects of E₂ (3,5 µg) on the pulsatile LH secretion****Obr. 6. Účinek Cimicifuga racemosa na pulzilitu LH na myším modelu [6].**

sójových produktů, i když ve vysokých dávkách, nezvyšovala hustotu kostní hmoty [23]. U sóji můžeme pozorovat vliv na prevenci osteoporózy jen po dlouhodobém užívání. Dvojitě zaslepená studie na 453 postmenopauzálních ženách, které užívaly po dobu 2 let syntetický izoflavonový přípravek Ipriflavin, ukázala, že ženy, které užívaly *verum*, neměly úbytek kostní hmoty, zatímco ženy užívající placebo měly úbytek kostní hmoty (v jedné studii 1,6 %, ve druhé studii 3,5%) [25]. Metanalýzy stejně jako literatura nicméně ukazují na to, že u zvířat i u lidí jsou pro dlouhodobou prevenci osteoporózy sójové izoflavony vhodné.

Červený jetel má ochranný účinek proti osteoporóze [21], protože kosti obsahují β -ER, kde mohou izoflavony působit (viz výše). Tuto skutečnost by měly potvrdit další studie.

1.4 Ochrana kardiovaskulárního systému

Pozitivní ochranný vliv izoflavonů na kardiovaskulární systém je, myslím, již dobře znám. Díky redox- vlastnostem jsou izoflavony schopny snižovat LDL-oxidaci, a snižovat tak koncentraci LDL-cholesterolu, podobně jako 17β -estradiol, prostřednictvím přímé stimulace hepatických LDL-receptorů [12, 21]. Izoflavony navíc inhibují lipooxygenázu, a snižují tak aterosklerotické riziko.

Americká FDA (Food and Drug Administration) schválila sóju jako látku působící jako prevence koronárních nemocí [33]. Rovněž American Heart Association explicitně doporučuje prevenci pomocí izoflavonů [34]. Cimicifuga zatím taková doporučení nemá.

1.5 Dávkování a bezpečnost

Všeobecně se přijímá, že zejména u červeného jetele postačuje dávka 40 mg extraktu denně. Tato dávka je například dostupná v jedné tobolce komerčně dostupného pří-

Alternativně na klimakterium

menoflavin[®]

40 mg čistých izoflavonů v 1 tobolce

extrakt z červeného jetele

- ✓nehormonální
- ✓účinný
- ✓cenově příznivý

www.menoflavin.cz

pravku Menoflavon®. V některých situacích, zejména pak v počátku terapie je nutné dávky zvýšit až na 80 mg. V případě sójových izoflavonů obvykle dávka 40 mg nepostačuje. Připisují to nižšímu obsahu izoflavonů v příslušném extraktu.

V mé praxi dlouhodobě užívá přípravek Menoflavon® asi 60 pacientek, a ani u jedné se neprojevyly žádné vedlejší účinky či projevy alergií. Zaznamenal jsem jen několik případů bolestí hlavy, problémy však ustoupily při snížení dávky na 40 mg každý druhý den.

Mohu dále potvrdit výsledky studie z AKH ve Vídeň, kde bylo 50 ženám podáváno po dobu 6 měsíců 85 mg extraktu z červeného jetele denně, přičemž nebylo pozorováno žádné významné zvětšení endometria [19].

2. Ploštičník (*Cimicifuga racemosa*)

Je původem ze Severní Ameriky a byl po dlouhá léta používán indiány při gynekologických onemocněních a proti klimakterickým potížím.

V Evropě je cimicifuga známa od 17. století. Od 40. let 20. století je extrakt z cimicifugy používán k léčbě premenstruačních, dysmenoroiických a klimakterických potíží, hlavně pak pro snižování návalů horka a změnám nálady. Doporučená denní dávka je 40 mg, droga je netoxická.

Cimicifuga nevykazuje přímý estrogenní účinek [4], nemění hmotnost uteru, nezpůsobuje zvýšení genetické exprese estrogenu [8], ani exprese růstových faktorů uteru [1]. Při 3měsíční klinické studii na 28 menopauzálních ženách (denní dávka 138 mg extraktu z ploštičníku) s bazálním endometriem nenažila vaginální sonografická analýza významný nárůst tloušťky endometria.

Nicméně výsledky, zda cimicifuga vykazuje slabou vazební afinitu na estrogenní receptor nebo ne, jsou dosti nejasné. Poslední výsledky naznačují, že estrogenní afinita extraktu z ploštičníku opravdu existuje [4].

Zdá se, že některé substance, které ještě nebyly identifikovány, mění amplitudu a frekvenci LH a FSH (obr. 6). To by mohlo vysvětlovat snižování návalů horka změnou pulzního uvolňování FSH a LH [4].

Data představující snížení návalů horka u ploštičníku jsou kontroverzní. Ve studii s pacientkami s rakovinou prsu, publikované v roce 2001, nebyl pozorován rozdíl mezi užíváním ploštičníku a placeba [31]. Dokonce ani práci prof. Wuttkeho z Goettingenu (dostal zvláštní ocenění za zkoumání použití ploštičníku) [1–4] nebylo dosaženo významného snížení návalů horka oproti pla-

cebu [3]. Oproti tomu se zdá, že užívání ploštičníku přece jenom ke snížení návalů horka vede. Potvrzují to i některé studie s přípravkem Menofem®, který je v ČR, zejména na návaly horka, hojně užíván.

U ploštičníku zatím není známa jeho aktivita inhibice aromatázy ani 5- α -reduktázy, jako tomu je u červeného jetele.

Názor, že nevyvolává rakovinu prsu [22], by měl být potvrzen dlouhodobějšími studiemi.

Cimicifuga při experimentech na lidech ukazuje, že její vliv na hustotu kostní hmoty je v porovnání se sójou vyšší (obr. 5) [3].

Závěr

Jak je vidět, některé výsledky jsou slibné, jiné kontroverzní. Nelze však přírodní přípravky v žádném případě zavrhnout. Mají v naší terapeutické škále své místo a jak říká profesor Huber z Vídně, *nejprve bylinky, potom léky a až nakonec nůž...*

Na razantní vystupňovaný klimakterický syndrom je jednoznačně účinnější plně dávkování klasických ERT/HRT s pozvolným ustupováním v dávce v řádu 3–6 měsíců, kdy přidáváme fytoprodukty, a ty pak lze podávat do velmi vysokého věku.

V peri- a časné postmenopauze nic nebrání kombinovat přírodní produkty s klasickými léky, především s gestageny. Velmi dobře poslouží k individualizaci prevence i terapeutického managementu 2. poloviny života.

V současné době je zkoumán vliv přírodních progesteronů. Mužské části populace pak doporučuji i nejnovější český překlad knihy *Muži a stárnutí* od autorského kolektivu – S. Meryn, M. Metka, G. Kindel poskytující zajímavý souhrn aktuálních vědomostí, který se týká každého z nás.

Zdrojový materiál - reference

- Seidlova-Wuttke D, Jarry H, Becker T, Christoffel V, Wuttke W. Pharmacology of Cimicifuga racemosa extract BNO 1055 in rats: bone fat and uterus. Maturitas 2003; 44 (Suppl 1): S39–S50.
- Wuttke W, Jarry H, Becker T, et al. Phytoestrogens: endocrine disrupters or replacement for hormone replacement therapy? Maturitas 2003; 44 (Suppl 1): S9–S20.
- Wuttke W, Seidlova-Wuttke D, Gorkow C. The Cimicifuga preparation BNO 1055 vs conjugated estrogens in a double blind placebo - controlled study: Effects on menopausal symptoms and bone markers. Maturitas 2003; 44 (Suppl 1): S67–S77.
- Jarry H, Metten M, Spengler B, Christoffel V, Wuttke W. In-vitro effects of the cimicifuga racemosa extract BNO 1055. Maturitas 2003; 44 (Suppl 1): S31–S38.
- Munoz GH, Pluchhino S. Cimicifuga racemosa for the treatment of hot flushes in women surviving breast cancer. Maturitas 2003; S59–S65.

- Cultivation of Cimicifuga racemosa (L) nuttal and quality of CR extract BNO 1055. Maturitas 2003; 44 (Suppl 1): S1–S7.

- Foth D. Der Stellenwert von Phytoestrogenen in der Therapie des klimakterischen Syndroms. J Menopause 2003; 14–23.

- Fitzpatrick LA. Soy isoflavones: Hope or Hype? Maturitas 2003; 44 (Suppl 1): S21–S29.

- Beck V, Unterrieder E, Krenn L, Kubelka W, Jungbauer A. Comparison of hormonal activity (estrogen, androgen, and progesterin) of standardized plant extract for large scale use in hormone replacement therapy. J of Steroid Biochem & Molecular Biology 2003; 1831: 1–10.

- Krenn L, Unterrieder I, Rupprechter R. Quantification of isoflavones in red clover by HPLC. Journal of Chromatography 2002; 777: 123–1268.

- Farhan H, Wähälä K, Adlerkreuz H, Cross HS. Isoflavones inhibit catabolism of vitamin D in prostate cancer cells. Journal of Chromatography B 2002; 777: 261–268.

- Wolf AS. Phytoestrogens. J Menopause 1998; 29–35.

- Kroyer G. Evaluation of polyphenols and antioxidative activity in red clover extract 2002 Annual meeting and Food Expo - Anaheim California.

- Wei H, Bowen R, Cai Q, Barnes S, Wang Y. Antioxidant and antipromotional effects of the soybean isoflavone genistein. Proc Soc Exp Biol Med 1995; 208(1): 124–30.

- Dornstauder e et al. Estrogenic activity of two standardized red clover extracts (Menoflavonr) intended for large scale use in hormone replacement therapy. J Steroid Biochem & Molecular Biology 2001; 78: 67–75.

- Matthei et al. Lokale Applikation eines Aromatase-Inhibitor-Gels bei Patientinnen mit estrogenrezeptor-positivem Brustkrebs. Menopause-Kongress Wien Dezember 2002.

- Constantinou AI, Krygier AE, Mehta RR. Genistein induces maturation of cultured human breast cancer cells and prevents tumor growth in nude mice. Am J Clin Nutr 1998; 68 (Suppl 6): 1426S–1430S.

- Salti GI, Grewal S, Mehta RR, Das Gupta TK, Boddie AW jr, Constantinou AI. Genistein induces apoptosis and topoisomerase II-mediated DNA breakage in colon cancer cells. Eur J Cancer 2000; 36(6): 796–802.

- Dixon-Shanies D, Shaikh N. Growth inhibition of human breast cancer cells by herbs and phytoestrogens. Oncol Rep 1999; 6(6): 1383–7.

- Seifert M, Kubista E. Das Dilemma der Hormonersatztherapie nach Brustkrebs. J Menopause 2002; 4: 14–18.

- Clifton-Bligh PB, Baber RJ, Fulcher GR, Nery ML, Moreton T. The effect of isoflavones extracted from red clover (Rimostil) on lipid and bone metabolism. Menopause 2001; 8(4): 259–65.

- Lack of promotion of estrogen-dependent mammary gland tumors in vivo by an isopropanolic Cimicifuga racemosa extract. Cancer Res 2002; 62(12): 3448–52.

- Uesugi T, Fukui Y, Yamori Y. Beneficial effects of soybean isoflavone supplementation on bone metabolism and serum lipids in postmenopausal Japanese women: a four-week study. J Am Coll Nutr 2002; 21(2): 97–102.

- Brynin R. Soy and its isoflavones: a review of their effects on bone density. Altern Med Rev 2002; 7(4): 317–27.

- Rohr UD, Zeppelzauer, Meika M, Huber J, Imhof M. Effects of Red Clover and Cimicifuga racemosa on postmenopausal symptoms: A meta analysis. Manusript in preparation.

26. Moyad MA. The placebo effect and randomized trials: analysis of alternative medicine. *Urol Clin North Am* 2002; 29(1): 135-55.
27. Barber RJ, Templeman C, Morton T, Kelly GE, West L. A randomized placebo controlled trial of an isoflavone supplement and menopausal symptoms in women. *Climacteric* 1999; 2: 85-92.
28. Stonek F, Riedl AM, Metka M, Huber JC. Rotklee - Eine alte Kulturpflanze neu entdeckt. *JATROS* 2001; 5: 2-3.
29. Jeri AR, de Romana C. The effect of isoflavone phytoestrogens in relieving hot flushes in Peruvian post-menopausal women. 9th International Menopause Society World Congress on Menopause 1999.
30. Nachtigal LB, Lagrega L, Nachtigall LE. The effect of isoflavone derived from red clover. *Proceedings of 81st Annual meeting US Endocrine Society 1999 San Diego*.
31. Jacobson JS, Troxel AB, Evans J, Klaus L, Vahdat L, Kinne D, Lo KM, Moore A, Rosenman PJ, Kaufman EL, Neugut AI, Grann VR. Randomized trial of black cohosh for the treatment of hot flashes among women with a history of breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19(10): 2739-45.
32. Nagata C. Ecological studies of the association between soy product intake and mortality from cancer and heart disease in Japan. *Int J Epidem* 2000; 29: 832-6.
33. NAMS. The role of isoflavones in in menopausal health: Consensus opinion of The North American Menopause Society. *Menopause* 2000; 7: 215-29.
34. Erdman JW Jr. AHA Science Advisory: Soy protein and cardiovascular disease: A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the AHA. *Circulation* 2000;102(20): 2555-9.
35. Adlercreutz H, Mazur W, Bartels P, Elooma V et al. Phytoestrogens and Prostate disease. *J Nutr* 2000; 130: 658-659.

MUDr. Tomáš Gebauer

soukromá gynekologická praxe,
Olomouc