

FYTOESTROGENY V GYNEKOLOGICKÉ PRAXI

doc. MUDr. Ivana Oborná, Ph.D., doc. Ing. Helena Fingerová, CSc., RNDr. Jana Březinová, Ph.D.

Gynekologicko-porodnická klinika LF UP a FN, Olomouc

Fytoestrogeny jsou látky rostlinného původu, jejichž struktura a velikost molekuly je podobná estrogenům, a tak mohou různými mechanismy ovlivňovat estrogenní stav organismu. Doporučují se hlavně při léčbě menopauzálních obtíží jako alternativa hormonální substituční léčby. Méně je známo, že fytoestrogeny mohou ovlivňovat farmakokinetiku i dynamiku některých léků indukci či inhibicí jaterních i střevních enzymů. Riziko možných interakcí snižuje podrobná anamnéza. Fytoestrogeny mají i nezanedbatelný antioxidační efekt. Jejich dostatečný příjem v potravě společně s dodržováním zásad zdravého životního stylu může být optimální cestou k zlepšení kvality života zvláště v klimakteriu a postmenopauze.

Klíčová slova: fytoestrogeny, menopauzální příznaky, interakce léky-přírodní látky.

PHYTOESTROGENS IN GYNECOLOGICAL PRACTICE

Phytoestrogens are natural active substances found in numerous plants. They structurally and functionally exhibit estrogen-like biological activity and thus can influence the condition of human organisms. Phytoestrogens are mainly recommended for treatment of climacteric and menopausal symptoms where offer a convenient alternative to HRT. It is not generally known that phytoestrogens can influence pharmacokinetics and pharmacodynamics of some remedies through induction or inhibition of liver and intestine enzymes. Risk of possible interaction can be decreased by the detailed medical history. Phytoestrogens also exhibit indispensable antioxidant qualities. Adequate intake of nutritional phytoestrogens along with healthy lifestyle are the best way to improve quality of life particularly in climacterium and postmenopause.

Key words: phytoestrogens, menopausal symptoms, herb-drug interaction.

Interní Med. 2007; 9(10): 459–461

Úvod

Přes intenzivní zájem laické i odborné veřejnosti nejsou dosud názory na význam fytoestrogenů v ženském lékařství jednoznačné. Fytoestrogeny (FE) jsou látky rostlinného původu, jejichž struktura a velikost molekuly je podobná estrogenům, a tak mohou různými mechanismy ovlivňovat estrogenní stav organismu. Neměli bychom zapomínat, že často působí i jako přírodní antioxidanty, což může být spojeno s řadou dalších příznivých účinků na buněčný metabolismus. Jsou přirozenou složkou některých potravin, na trhu je k dispozici také řada tzv. potravinových doplňků obsahujících zpravidla směsi různých FE, vitaminů či minerálů. Jejich vlivu je tedy ženský organismus vystaven prakticky celoživotně.

Dosud byla největší pozornost lékařů zaměřena na jejich využití v období vyhasínání reprodukčních funkcí v důsledku výrazného poklesu cirkulujících estrogenů, tedy klimakteria a následně postmenopauzy. K typickým příznakům klimakterického syndromu, které mohou významně zhoršit kvalitu života, patří návaly horka, poruchy spánku, noční poty, změny nálad až depresivní stavy či poruchy kognitivních funkcí. K závažným a dlouholetým zdravotním problémům po přechodu patří pak zvýšené riziko osteoporózy i kardiovaskulárních onemocnění. Kauzální léčbu hormonální substituční terapií řada žen z různých důvodů odmítá nebo je u nich kontraindikovaná (5). FE tak představují možnou alternativu k této léčbě. Užití FE je možné i ve fertilním období k úpravě menstruačního cyklu,

ovlivnění primární dysmenorey, mastodynii či premenstruačního syndromu (4).

Méně je však známo, že některé složky potravinových doplňků mohou ovlivňovat farmakokinetiku i farmakodynamiku některých léků indukci či inhibicí jaterních i střevních enzymů. Tyto interakce pak mohou vést i ke vzniku závažných zdravotních komplikací.

Výskyt fytoestrogenů

Dnes je známo více než 300 rostlin, které obsahují fytoestrogeny. Nejrozšířenější FE jsou isoflavony, lignany, kumestany a stilbeny. Téměř všechny druhy ovoce a zeleniny v naší běžné stravě obsahují malá množství řady těchto látek. Hlavním zdrojem isoflavonů jsou sojové boby (genistein, daidzen), v červeném jeteli nacházíme formononetin a biochanin A. Sojové klíčky a vojtěška obsahují kumestrol, v různých semenech a zrnech jsou zastoupeny lignany, v nejvyšší koncentraci se vyskytují ve lněném semínku. Stilben resveratrol nacházíme hlavně ve slupkách hroznů červené vinné révy.

Obsah FE v potravinách je ovlivněn také jejich původem, klimatickými podmínkami, zralostí při sklizni a skladováním (10). Některé rostliny s vysokým obsahem FE jako ploštičník hroznatý, červený jetel, chmel, chaluha bublinatá, andělíka čínská, kozlík, třezalka či topinambur jsou odedávna užívané šamany a přírodními léčiteli. V koncentrované formě jsou FE nyní dostupné v řadě potravinových doplňků, které ale zpravidla nemají garantovaný obsah účinných látek. Na našem trhu je Menofem,

obsahující výtažek z červeného jetele, jediným zástupcem léčiv se stanoveným obsahem fytoestrogenů.

Vedle FE se v přírodě vyskytují i další látky s estrogenním účinkem. Jsou to produkty plísní nazývané mykoestrogeny, jejichž nadměrný výskyt způsobuje značné ekonomické ztráty v zemědělství. S rozvojem industrializace je životní prostředí stále více zatíženo tzv. xenoestrogeny, které vznikají působením člověka. Řadíme sem např. pesticidy včetně DDT a polychlorovaných bifenylů, některé detergenty, umělé hmoty. Xenoestrogen bisfenol A se používá v zubním lékařství, ale je i součástí vnitřního povrchu některých konzerv a PET lahví. Čím je jejich obsah kyslejší, tím více se uvolňuje do potravy (14). Xenoestrogeny řadíme k tzv. endokrinním disruptorům, které mohou zvláště u predisponovaných jedinců výrazně narušovat hormonální rovnováhu. Stoupající výskyt xenoestrogenů v zevním prostředí je dáván dokonce do souvislosti s klesající fertilitou mužů.

Mechanismus působení fytoestrogenů

Struktura a velikost molekuly, podobné endogenním estrogenům, umožňují exogenním estrogenům různé interakce s estrogenními receptory (ER). Podle okolností může být účinek FE agonistický nebo antagonistický (6). Afinita fytoestrogenů k alfa i beta estrogenovým receptorům (ER α i ER β) je až na výjimky 100–1000x nižší než afinita 17 β -estradiolu. Fytoestrogeny obsazují převážně ER β , jejichž

expres je vyšší např. v cévní stěně, kostech, CNS i ledvinách. Agonistický účinek FE na ER β spolu se slabou vazbou na ER α má příznivý účinek na kost, kardiovaskulární systém, lipidový metabolismus a rakovinu prsu (17). V případě rakoviny prsu nespočívá mechanismus účinku FE pouze ve vazbě na ER, ale i v lokální inhibici produkce estrogenů z cirkulujících prekurzorů potlačením aktivity klíčových enzymů: aromatázy, hydroxysteroidních dehydrogenáz, sulfotransferázy i sulfatázy. Inhibice aktivity těchto enzymů ovšem významně závisí na typu a koncentraci FE. Například aktivita aromatázy, klíčového enzymu zodpovědného za konverzi androgenů na estrogény, je významně potlačena flavony, zatímco isoflavony k její inhibici téměř nevedou. Extrakt z červeného jetele, který obsahuje mezi jinými účinnými látkami i isoflavony, inhibuje aktivitu aromatázy v nízkých koncentracích. Pokud je jeho příjem vyšší, naopak její aktivitu zvyšuje (11). Isoflavony např. indukci tvorby vazebné bílkoviny pro sexuální steroidy, SHBG, mohou snižovat biologickou dostupnost endogenních estrogenů (17). V neposlední řadě vazba FE na ER může i významně snižovat interakce s rizikovými xenoestrogény. Poznatky z nedávné doby však upozorňují i na negonomové účinky FE na buněčný metabolismus, které mohou být genotoxické, mutagenní nebo podporující proliferaci některých rakovinných buněk (7).

V klinických studiích byly nejlépe ovlivněny návaly horka a noční poty extraktem z plodů hroznatého, zatímco flavonoidy společně s hyperforinem a hypericinem z třezalky zlepšovaly depresivní symptomatologii (4). Stravě bohaté na sóju a její produkty se připisuje nižší výskyt rakoviny prsu, žaludku i kolorektálního karcinomu u asijské populace. Bylo ovšem prokázáno, že kromě FE zde hrají roli i sojové proteiny, které v kombinaci s FE pozitivně ovlivňují lipidový metabolismus, a tak mohou snižovat riziko kardiovaskulárních chorob (1). Samotné sojové isoflavony tento efekt nemají (12). Sojové produkty je možné použít i k prevenci osteoporózy. Bylo prokázáno, že sojové isoflavony zvyšují hladinu kalcia a aktivitu alkalické fosfatázy, která zasahuje do kostní remodelace (18). To také vedlo ke zvýšení zájmu nejen o FE, ale i o životní styl, protože stravovací zvyklosti západní civilizace jsou naopak spojovány s vyšším výskytem kardiovaskulárních onemocnění, rakoviny prsu, dělohy i ovarií, osteoporózy i klimakterických obtíží.

Kontrolované klinické pokusy však dosud nepřinášejí jednoznačné závěry o pozitivních účincích FE (2). Jedním z důvodů vedle polymorfismu intestinálních enzymů může být skutečnost, že v řadě případů jsou účinnými látkami až metabolity fytoestrogenů, které vznikají působením střevní mikroflóry. Např. až dvě třetiny naší populace nemetabolizují FE daidzen

na účinnější metabolit equol (15). V budoucnosti by bylo jistě vhodné testování polymorfismu intestinálních enzymů u jednotlivých pacientů.

Interakce mezi léčiv a fytoestrogény

Přírodní látky, různé potravinové doplňky či bylinné směsi, které jsou volně dostupné v lékárnách či prodejnách zdravé výživy, dnes používá řada lidí. V USA je to podle studie z roku 1997 více než 40 % dospělých. O užívání těchto doplňků je ale lékař informován v méně než polovině případů. Obliba potravinových doplňků vychází z mylného předpokladu, že vše, co je „přírodní“, je zdravé a bezpečné v jakémkoliv množství. Lékařský výzkum však přináší informace o často závažných interakcích mezi léčiv a těmito látkami (13).

Bylinné produkty obsahují směsi účinných látek, z nichž některé mohou významně ovlivňovat vstřebávání perorálně podávaných léků, a to indukci či inhibici jaterních i střevních enzymů, hlavně enzymatického systému cytochromu P 450 (CYP) a transportního P-glykoproteinu (3). Zvlášť nebezpečné jsou interakce s antikoagulancii, antiarytmiky, cytostatiky či imunosupresivy (8, 9).

K nejvíce prostudovaným patří interakce s třezalkou tečkovanou. Je doporučovaná jako přírodní alternativa antidepressiv, při nespavosti a poruchách nálad při akutním klimakterickém syndromu (4). Fytoestrogeny a další biologicky velmi aktivní látky jako hyperforin a hypericin indukují některé izoenzymy CYP i transportní P-glykoprotein. Může tak docházet k interakcím s léčiv, které jsou jejich prostřednictvím metabolizovány a transportovány, což vede ke snížení nebo zvýšení jejich terapeutického účinku. Například u žen, které užívají kontracepci, bylo popsáno, že současné podávání třezalky vyvolalo nepravidelné krvácení. Může tak být i příčinou selhání antikoncepce vedoucí k nechtěnému těhotenství. Extrakt z třezalky významně snižuje antikoagulační efekt warfarinu indukci CYP enzymů. Obdobný efekt u warfarinu vyvolává sója a produkty z ní připravené, ale mechanismus účinku zde není znám. Naopak u warfarinizovaných pacientů může vést užívání brusinek, které jsou doporučované pro svůj obsah flavonoidů a antibakteriální efekt při infekcích močových cest, ke krvácivým projevům v důsledku inhibice enzymů CYP (3, 8).

Cílené dotazy na užívání potravinových doplňků a herbálních produktů by proto měly předcházet každé preskripci léků tak, aby riziko vzniku těchto interakcí bylo minimální.

Závěr

Přes velké množství publikovaných prací je stále málo kontrolovaných klinických studií, které by jednoznačně prokazovaly benefit FE v terapii většiny

menopauzálních obtíží. Dosud nebylo ani jednoznačně prokázáno, že podávání extraktů z FE má ochranný vliv proti karcinomu prsu, kardiovaskulárním onemocněním či osteoporóze. Důvody lze vidět jednak v širokém spektru dostupných potravinových doplňků, ve kterých na rozdíl od léčiv není garance obsahu účinných látek, a také v individuální genetické výbavě uživatelů.

Využití FE v gynekologii zahrnuje především období klimakteria a postmenopauzy, kdy mohou být potravní doplňky s obsahem FE doporučovány jako alternativa k HRT. S pacientkou je přitom potřebné podrobně probrat, jaké léky a další potravinové doplňky užívá, a zvážit případné riziko možných interakcí.

V dnešní době, kdy žena tráví významnou část života v postmenopauze, je důležité hledat optimální cesty k zlepšení kvality prožívání tohoto období. Potravin s vysokým obsahem FE jako pravidelná složka jídelníčku, nejlépe již od mládí, jak je zřejmé z hodnocení životního stylu asijské populace, by mohly přispět k tomuto cíli. Nejlepšího efektu je pak dosaženo dodržováním zásad zdravého životního stylu včetně pohybových aktivit.

Doporučení pro praxi

- Věnovat více pozornosti individuálnímu přístupu při doporučení jednotlivých komerčních preparátů s ohledem na polymorfismus jaterních a střevních enzymů, polymorfismus estrogenních receptorů, celkový estrogenní habitus pacientky (BMI, rozložení tělesného tuku) a možné interakce mezi léky a přírodními produkty.
- Vybírat z široké nabídky především ty potravinové doplňky, jejichž účinnost byla potvrzena klinickými studiemi.
- Zaměřit se na celková režimová opatření, duševní i pohybovou aktivitu, ovlivnění skladby jídelníčku. Častější užití luštěnin, sóji, rostlinných olejů, čerstvé zeleniny a ovoce zvyšuje příjem FE v optimální kombinaci s potřebnými vitamíny, minerály a dalšími antioxidanty.
- Na základě recentních poznatků (16) doporučovat fytoestrogenové přípravky jen výběrově, a to ženám, které mají typickou vazomotorickou symptomatologii v období klimakteria.

Práce byla podpořena grantem IGA 1A8621-5

doc. MUDr. Ivana Oborná, Ph.D.
Gynekologicko-porodnická klinika LF UP a FN
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
e-mail: obornai@fnol.cz

Literatura

1. Cassidy A, Hooper I. Phytoestrogens and cardiovascular disease. *J Br Menopause Soc.* 2006; 12: 49–56.
2. Davis SR. Phytoestrogens therapy for menopausal symptoms? *BMJ* 2001; 18: 354–355.
3. Izzo AA. Herb-drug interactions: an overview of the clinical evidence. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2004; 19: 1–16.
4. Geller SE, Studee L. Botanical and dietary supplements for menopausal symptoms: what works, what does not. *J. Women's Health* 2005; 14: 634–652.
5. Kaprál A, Fait T. Estrogeny v životním prostředí a jejich význam v klimakterické medicíně. *Prakt. Gynekol.* 2003; 4: 10–13.
6. Lapčík O, Stárka L. Rostlinné estrogeny a menopauza. *Vesmír* 2004; 531–534.
7. Martin JH, Crotty S, Nelson PN. Phytoestrogens: perpetrators or protectors? *Future Oncol.* 2007; 3: 307–318.
8. Meijerman I, Beijnen JH, Schellens JHM. Herb-drug interactions in oncology: focus on mechanism of induction. *Oncologist* 2006; 11: 742–752.
9. Moore LB, Goodwin B, et al. St. John's wort induces hepatic drug metabolism through activation of the pregnane X receptor. *PNAS* 2000; 97: 7500–7502.
10. Moravcová J, Kleinová T. Fytoestrogeny ve výživě – přinášejí užitek nebo riziko? *Chem. Listy* 2002; 96: 282–289.
11. Rice S, Whitehead SA. Phytoestrogens and breast cancer – promoters or protectors? *Endocrin. Relat. Canc.* 2006; 13: 995–1015.
12. Sacks FM, Lichtenstein A, et al. Soy protein, isoflavones, and cardiovascular health. *Circulation* 2006; 113: 1–11.
13. Smolinske SC. Dietary supplement-drug interactions. *JAMWA* 1999; 54: 191–192.
14. Stárka L. Exoestrogeny–hormony z vnějšího prostředí. *Remedia populi.* 1997; 4: 18–20.
15. Takamatsu K, Ohta H. Effects of genetic factors on the response to hormone replacement therapy. *Clin. Calcium* 2002; 12: 389–395.
16. Tempfer CB, Bentz EK et al. Phytoestrogens in clinical practice: a review of the literature. *Fertil Steril* 2007; 87: 1243–1249.
17. Usui T. Pharmaceutical prospects of phytoestrogens. *Endocrine Journal* 2006; 53: 7–20.
18. Vrzáňová M, Heresová J. Xenobiotika jako alternativa hormonální substituce u žen v klimakteriu. *Prakt. Lékařství* 2006; 3: 116–122.