

VOLNĚ PRODEJNÉ PŘÍPRAVKY V GYNEKOLOGII

Kniha vyšla za laskavé podpory společností:



MUDr. Tomáš Fait, Ph.D.
MUDr. Jiří Slíva, Ph.D.
a kolektiv

VOLNĚ PRODEJNÉ PŘÍPRAVKY V GYNEKOLOGII

DŮLEŽITÉ UPOZORNĚNÍ

Autoři i nakladatel vynaložili velkou péči a úsilí, aby všechny informace v knize obsažené týkající se dávkování léků a forem jejich aplikace odpovídaly stavu vědy v okamžiku vydání. Nakladatel však za údaje o použití léků, zejména o jejich indikacích, kontraindikacích, dávkování a aplikačních formách, nenese žádnou odpovědnost, a vylučuje proto jakékoli přímé či nepřímé nároky na úhradu eventuálních škod, které by v souvislosti s aplikací uvedených léků vznikly. Každý uživatel je povinen důsledně se řídit informacemi výrobců léčiv, zejména informací přiloženou ke každému balení léku, který chce aplikovat.

Ochranné obchodní známky (chráněné názvy) léků ani dalších výrobků nejsou v knize zvlášť zdůrazňovány. Z absence označení ochranné známky proto nelze vyvozovat, že v konkrétním případě jde o název nechráněný.

Toto dílo, včetně všech svých částí, je zákonem chráněno. Každé jeho užití mimo úzké hranice zákona je nepřípustné a je trestné. To se týká zejména reprodukování či rozšiřování jakýmkoli způsobem (včetně mechanického, fotografického či elektronického), ale také ukládání v elektronické formě pro účely rešeršní i jiné. K jakémukoli využití díla je proto nutný písemný souhlas nakladatele, který také stanoví přesné podmínky využití díla. Písemný souhlas je nutný i pro případy, ve kterých může být udělen bezplatně.

© Tomáš Fait, Jiří Slíva, 2011

© Maxdorf, 2011

Illustrations © Maxdorf, 2011

Cover illustration © *Cestovní váhy na opium* (Barma – Myanmar), ze sbírky Tomáše Faita, foto Richard Beneš

Vydal MAXDORF s. r. o., nakladatelství odborné literatury, Na Šejdru 247/6a,
142 00 Praha 4, e-mail: info@maxdorf.cz, internet: www.maxdorf.cz

JESSENIUS® je chráněná značka [No. 267113] označující publikace určené odborné zdravotnické veřejnosti.

Odpovědný redaktor: **Ing. Jana Očenášková**

Grafická úprava: **maxdorf • grafické studio**

Sazba: **maxdorf • grafické studio**

Tisk: **Books print s.r.o.**

Printed in the Czech Republic

ISBN 978-80-7345-250-6

AUTOŘI

MUDr. Tomáš Fait, Ph.D., Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a VFN Praha

MUDr. Jiří Slíva, Ph.D., Farmakologické ústavy 2. a 3. LF UK Praha

SPOLUAUTOŘI

MUDr. César Arturo Fernández Bazán, Sub Gerencia de Salerd Municipalidad
Provincial Trujillo, Peru

Mgr. Alice Holubová, Farmaceutický poradce, Komárov

MUDr. Marta Honzík, Farmaceutický poradce, Praha

MUDr. Radka Jarošová, Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a VFN Praha

MUDr. Pavla Koželuhová, Praktický lékař pro děti a dorost, Homeopatická poradna, Plzeň

MUDr. Petr Křepelka, Ph.D., Ústav pro péči o matku a dítě, Praha

MUDr. Karin Malíčková, Klinická imunologie a alergologie – laboratoř, Ústav klinické
biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LF UK a VFN Praha

RNDr. Dana Nováková, Klinika nukleární medicíny a endokrinologie 2. LF UK a FN Motol

PharmDr. Richard Richter, CSc., Farmaceutický poradce, Třebechovice pod Orebem

Mgr. Dita Sál, Ústav dějin lékařství a cizích jazyků 1. LF UK Praha, Institut
integrativní medicíny, Praha

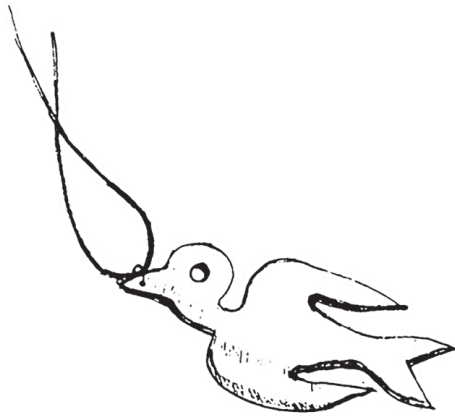
MUDr. Pavel Turčan, Centrum Mediol, s.r.o., Olomouc

MUDr. Petra Vrzáčková, Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a VFN Praha

MUDr. Martin Wald, Chirurgická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

RECENZENT

MUDr. Michal Pohl, Praha



OBSAH

Úvod	9
1 Potravinové doplňky, léčivé přípravky, léky	10
2 Akutní klimakterický syndrom a jeho léčba	12
2.1 Fytoestrogeny – sója, jetel	12
2.2 Plošticník hroznovitý	27
2.3 Včelí produkty	36
2.4 Vitamíny, minerály, stopové prvky a rostlinné extrakty	46
3 Léčba poševní atrofie – kyselina hyaluronová	52
4 Vaginální dysmikrobie	58
4.1 Česnek	71
4.2 Intimní hygiena	73
4.3 Tea tree oil	78
5 Brusinky v léčbě a prevenci urogenitální infekce	82
6 Probiotika	89
6.1 Imunita pochvy	89
6.2 Co jsou probiotika?	91
6.3 Užití probiotik	93
6.4 Probiotika dostupná v lékárnách	96
7 Dysmenorea	99
8 Antikoncepce – benzalkonium chlorid	103
9 Podpora fertility mužů i žen	106
10 Lubrikancia a afrodisiaka	119
10.1 Lubrikační gely	119
10.2 Afrodisiaka	123
11 Systémová enzymoterapie	133
12 Prevence osteoporózy	152
12.1 Vývoj kostní hmoty v průběhu života ženy	152
12.2 Vápník	153
12.3 Vitamin D	158
12.4 Hořčík	159
12.5 Vitamin K	160

13	Prevence a léčba degenerativních kloubních onemocnění	165
13.1	SYSADOA	166
13.2	Kloubní chrupavka a její funkce	167
13.3	Jednotliví zástupci SYSADOA	168
14	Tradiční peruánská medicína	177
15	Tradiční čínská a japonská medicína	180
16	Homeopatika	196
16.1	Základní popis	196
16.2	Praktické využití v graviditě	198
16.3	Praktické využití v gynekologii	203
17	Perikoncepční a těhotenské vitaminy	207
17.1	Obecná pravidla výživy	207
17.2	Kyselina listová	208
17.3	PUFA	212
17.4	Minerály	216
17.5	Ostatní vitaminy	216
18	Podpora kojení	222
19	Imunomodulancia	226
19.1	Základní principy imunitních reakcí na sliznicích genitálu	226
19.2	Imunomodulace a imunonutrice v gynekologii	228
19.3	Kolostrum	246
20	Péče o vlasy a kůži	249
Přehled použitých zkratk		257
Seznam obrázků		260
Rejstřík		261

ÚVOD

O lécích vázaných na předpis jsou lékaři velmi dobře informováni. Již na vysoké škole se učí o mechanismech jejich působení a účinnosti, v rámci celoživotního vzdělávání jsou jim prezentovány novinky v této oblasti a reklama v odborných časopisech se snaží ovlivnit jejich preskripční zvyklosti.

Postavení volně prodejných přípravků je trochu jiné. Samozřejmě jsou mezi nimi známé léky, jejichž dávkování, účinek a bezpečnost umožňuje volný prodej.

Jsou zde však i četné další přípravky vycházející z bylinkářství, tradičních mimoevropských medicínských směrů i „okrajových“ oblastí medicíny. Většinou jsou o nich více informováni případní uživatelé než lékaři.

Naši první cílovou skupinou jsou tedy lékaři. Cílem je, aby mohli doporučit pacientům toužícím po alternativní terapii či doplňkové podporné léčbě racionální alternativy, a současně aby byli schopni odpovědět na otázky pacientů na jimi vybrané přípravky z této oblasti.

Lékárníci jsou v tomto směru daleko více informováni. Poradenství v této oblasti je za tárou každodenní aktivitou. Přesto doufáme, že i oni by v naší knize mohli najít nové pohledy a informace.

Naši ambicí je jistě oslovit i zdravotní sestry. Pacientky v ambulancích často rozmlouvají s nimi déle než s lékařem a některé se svěřují i s otázkami, které lékaři nechtějí sdělovat, ať již ze studu (koitální diskomfort) či z většinou chybné obavy z výsměchu lékaře jejich alternativním, zdánlivě nemedicínským léčebným představám.

Kniha se snaží poprvé o přehled volně prodejných přípravků (OTC) a potravinových doplňků použitelných v komplexní péči o ženu tak, jak je moderní gynekologie koncipována. Přehled o všech dostupných přípravcích v jednotlivých skupinách je velmi obtížné získat. Při výběru konkrétního přípravku se tak v klinické praxi řídíme pověstí výrobce, existencí certifikace obsahu účinných látek a vlastní klinickou zkušeností.

Omlouváme se všem výrobcům a výrobkům, které jsme v rozsáhlé nabídce přehlédli.

Za kolektiv autorů
MUDr. Tomáš Fait, Ph.D.

1 POTRAVINOVÉ DOPLŇKY, LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY, LÉKY

Jiří Slíva

Léčivým přípravkem (lékem) je dle zákona 378/2007 Sb. látka nebo kombinace látek prezentovaná s tím, že má léčebné nebo preventivní vlastnosti v případě onemocnění lidí či zvířat, nebo látka či kombinace látek, kterou lze použít u lidí nebo podat lidem, nebo použít u zvířat či podat zvířatům, a to buď za účelem obnovy, úpravy či ovlivnění fyziologických funkcí prostřednictvím farmakologického, imunologického nebo metabolického účinku, nebo za účelem stanovení lékařské diagnózy. *Léčivou látkou* se rozumí jakákoliv látka bez ohledu na její původ, který může být lidský, živočišný, rostlinný nebo chemický. Léčivý přípravek je registrován Státním ústavem pro kontrolu léčiv, přičemž podkladem pro úspěšnou registraci je předložení studií o účinnosti i bezpečnosti přípravku. Bezpečnost je průběžně vyhodnocována i po následném uvedení na trh v rámci tzv. farmakovigilance. Z obchodního hlediska rozlišujeme přípravky vázané na recept (Rx) a přípravky volně prodejné (OTC, z anglického *over the counter*).

Doplňky stravy (*angl. food supplements* či *dietary supplements*) jsou definovány jako potraviny určené k přímé spotřebě, které se odlišují od potravin pro běžnou spotřebu vysokým obsahem vitaminů, minerálních látek nebo látek s nutričním nebo fyziologickým účinkem a které byly vyrobeny za účelem doplnění běžné stravy spotřebitele na úroveň příznivě ovlivňující jeho zdravotní stav – na jejich obalu ani v propagačních materiálech nesmí být tedy uvedena informace o jejich léčivém účinku, jelikož se nejedná o léčiva. Rovněž jejich registrace neprobíhá prostřednictvím SÚKLu (Státní ústav pro kontrolu léčiv), ale cestou SZÚ (Státní zdravotní ústav), který posoudí zdravotní nezávadnost výrobku a způsob jeho užívání (dávkování, vhodnost pro těhotné a kojící ženy, vhodnost pro děti apod.). Na základě tohoto posudku vydá hlavní hygienik Ministerstva zdravotnictví rozhodnutí o povolení uvedení výrobku na trh. Pro doplňky stravy, které obsahují pouze látky uvedené ve vyhlášce

č. 446/2004 Sb., není třeba žádat Ministerstvo zdravotnictví o povolení, stačí pouze podat oznámení o uvedení na trh. Doplnky stravy musí současně splňovat i veškeré platné normy kladené na potraviny, jejichž dodržování spadá do kompetence SZPI (Státní zemědělská a potravinářská inspekce).

2 AKUTNÍ KLIMAKTERICKÝ SYNDROM A JEHO LÉČBA

2.1 FYTOESTROGENY – SÓJA, JETEL

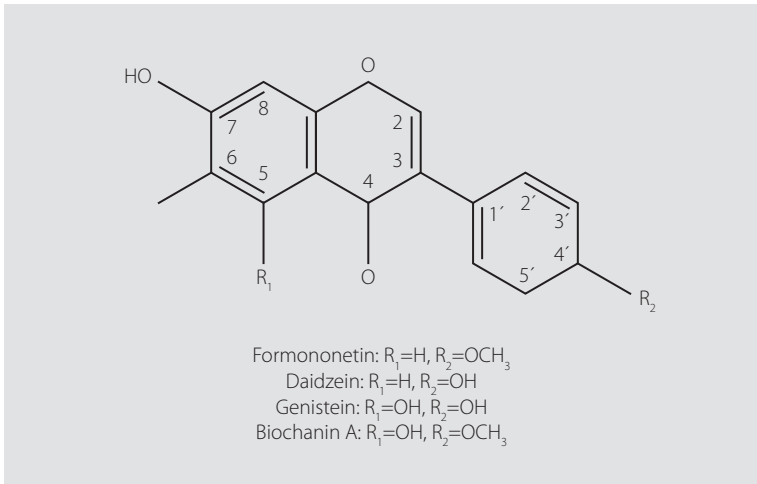
Jiří Slíva

Isoflavony jsou v současné medicíně diskutovány především v souvislosti s jejich využitím v klimakterické medicíně. Přesto se však s jejich užíváním setkáváme i u mužů, a to např. u karcinomu prostaty, byt zde je mnohem častěji zmiňován sójový protein v kombinaci s isoflavony.

2.1.1 Chemické složení sóji a jetele

Sója luštinatá (*Glycine max*) je na obsah různých chemických sloučenin velmi bohatá. Vedle lipidů (61 % činí polynenasycené, 24 % mononenasycené a 15 % nasycené mastné kyseliny), sacharidů a proteinů (cca z 80 % tvořeny 7S globulinem β -conglycininem a 11S globulinem glycininem) jsou sójové boby bohaté i na mikronutrienty, jež zahrnují isoflavony, fytáty, saponiny, fytoosteroly, vitaminy a minerály. Jestliže jsme zmínili proteinovou složku sóji, pak je jistě zajímavý příznivý vliv β -conglycininu, podobně jako fytosterolů, nikoliv však glycininu, na zlepšení lipidogramu, a to za absence fytoestrogenů [1, 2].

Dále bude pojednáno pouze o sójových isoflavonech, kterým je připisována řada příznivých účinků na zdraví lidského organismu. Přibližně 90 % celkového množství isoflavonů je přítomno v kotyledonu a zbylé množství v hypokotylu. Zatímco množství isoflavonů obsažených v kotyledonech může velmi kolísat v závislosti na teplotě v době sběru (klesá úměrně se zvyšující teplotě), koncentrace v hypokotylu zůstávají prakticky neměnné při různých teplotách. Celkový obsah isoflavonů může též velmi kolísat ve vztahu ke konkrétně hodnocenému kultivaru, a to v rozmezí 1160–3090 $\mu\text{g/g}$, či ve vztahu k odlišné pěstitelské lokalitě – 460–1950 $\mu\text{g/g}$ [3]. Vliv má také teplota, přísun vody a živin, přítomnost škůdců a třeba i doba slunečního svitu.

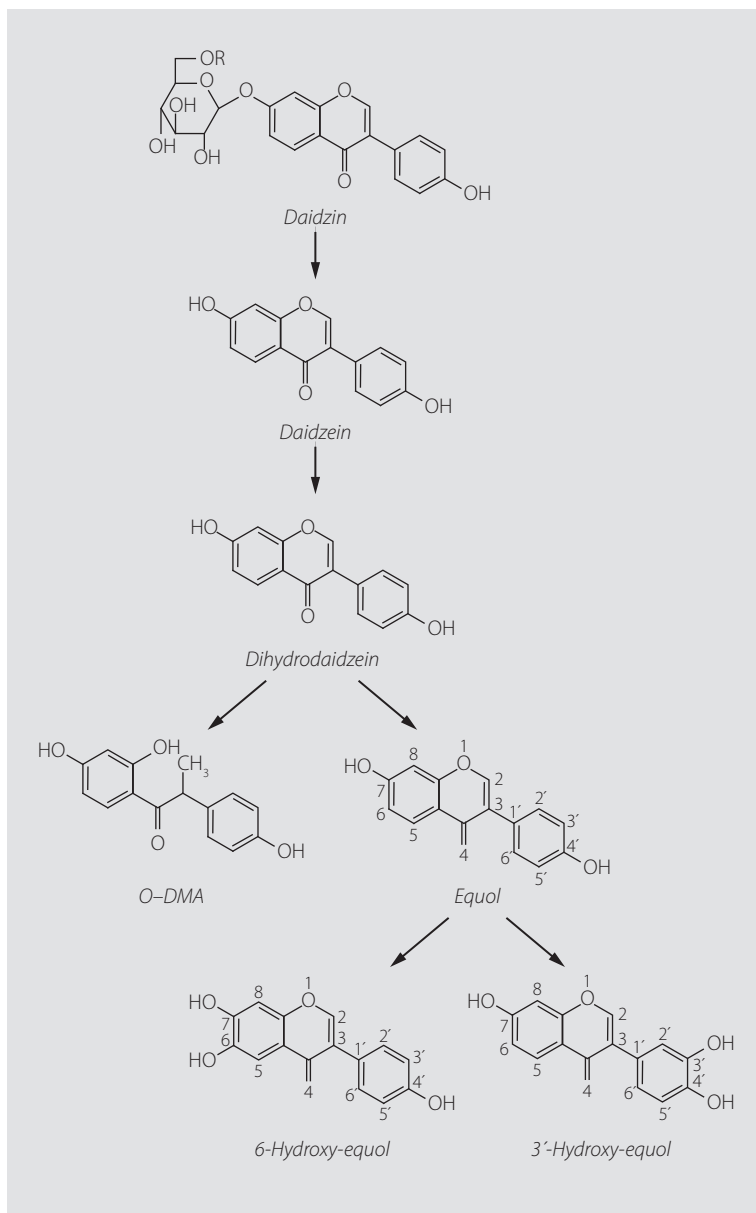


Obr. 2.1 Chemická struktura nejvýznamnějších isoflavonů [62]

Jetel (*Trifolium pratense*) je vedle isoflavonů genisteinu a daidzeinu (mj. obsahuje i biochanin A či formononetin – obr. 2.1) bohatý rovněž na flavonoidy, zejména pak na quercetin, jehož množství se v závislosti na druhu pohybuje v rozmezí 0,05 až 3 mg/g, méně těž např. kamferol. Obsahuje také malé množství kumestanů, ovšem hlavní účinek v mírnění klimakterických potíží je připisován isoflavonům. Antioxidační účinky mají i nenasycené mastné kyseliny, jako jsou kyseliny linolenová, linolová a palmitová.

2.1.2 Metabolismus isoflavonů

V sóji se nacházejí dva hlavní isoflavony, a sice genistein a daidzein, jež jsou přítomny v neaktivní formě β -D-glykosidů označovaných jako genistin a daidzin. Po perorálním užití jsou glykosidy hydrolyzovány bakteriálními β -glukosidázami v tenkém střevě na biologicky účinné aglykony, jež podléhají absorpci. Nicméně daidzein může být dále metabolizován na equol a O-demethylangolensin (O-DMA) (obr. 2.2) a genistein na p-ethylfenol a 4-hydroxyfenyl-2-propionovou kyselinu. Všechny tyto látky s výjimkou poslední zmíněné je pak možné detegovat jak v krvi, tak i v moči. Schopnost přeměny daidzeinu na equol je druhově specifická a zároveň odráží složení střevní flóry (napomoci hydrolyze mohou i některé probiotické bakterie včetně např. rodu *Bifidobacterium* [4]).

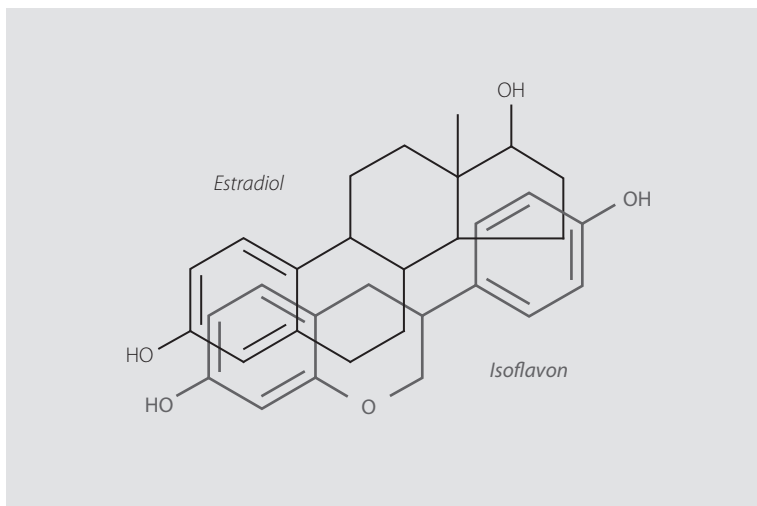


Obr. 2.2 Schéma metabolismu daidzinu [6]

Zatímco např. všichni hlodavci jsou producenty equolu, v lidské populaci se jedná o pouhých 30–50 % [5]. Aglykonické formy se však mohou vstřebávat již v žaludku, duodenu či proximálním jejunu [6].

U osob nekonzumujících sóju se plasmatická koncentrace isoflavonů obvykle pohybuje v řádu nanogramů na litr, avšak při užití stravy bohaté na isoflavony se jejich koncentrace významně zvyšuje, a to až o tři řády. U zdravých jedinců se isoflavony vstřebávají velmi rychle s dosažením vysokých hodnot biologické dostupnosti. Maximálních plasmatických koncentrací tak bývá dosaženo v průběhu 4–7 hodin v případě aglykonů (detegovat v krvi je možné je již po 0,5–2 h); hovoříme-li o jejich glykosidické formě, pak se jedná o 8–11 hodin. Klíčovým krokem pro jejich vstřebání je tedy iniciální hydrolýza glykosidu. Větší aktivitu β -glukosidáz přitom mají osoby s chronicky zvýšenou konzumací sóji [7]. Absorpci však může významně ovlivňovat též složení střevní flóry, složení stravy, příjem stravy či např. střevní pasáž. Isoflavony, které jsou posléze vylučovány žlučí do střeva, podléhají enterohepatální cirkulaci. Biologický poločas daidzeinu je 9,3 a genisteinu 7,1 hodin [6].

Equol se díky přítomnosti chirálního uhlíku ve své molekule může vyskytovat ve dvou biologicky účinných formách, a to jako S-(-)equol a R-(+)equol. S-(-)equol má vysokou afinitu k estrogenovým receptorům ER-beta; oba diastereoizomery modulují účinky androgenů (antagoni-



Obr. 2.3 Chemická struktura estradiolu a isoflavonu

Tabulka 2.1 Relativní vazebná afinita vybraných molekul k estrogenovým receptorům [14]

	ER α	ER β
17 β -estradiol	100	100
Tamoxifen	4	3
Daidzein	0,1	0,5
Genistein	4	87

zace působení dihydrotestosteronu); analogicky působí i samotný genistein [8]. Oba enantiomery se rychle vstřebávají – třebaže se lépe absorbují R forma, v lidském střevě vzniká především S forma [9]. V případě, že jsou oba izomery podány per os ve formě racemátu, absorpce je pomalejší a dosažené plasmatické koncentrace jsou nižší [10, 11].

Schopnost některých osob vytvářet equol tak může být determinující nejenom z hlediska terapeutické účinnosti isoflavonů, ale do určité míry by mohla korelovat i s rizikem nežádoucích účinků. Ukázalo se, že vyšší procento producentek equolu je mezi Hispánkami či u žen s vyšším sklonem k zácpě; překvapivě byla pozorována i korelace s vyšším vzděláním [12]. V loňském roce pak stejný tým autorů doplňuje, že nebyl pozorován vztah mezi fenotypem (tj. equol- či O-DMA-producentka vs. non-producentka) a densitou mléčné žlázy [13]. Za equol-producenta je považován jedinec, jehož plasmatické koncentrace equolu dosahují hodnot > 83 nmol/l; za jasného non-producenta pak osoba s koncentrací < 40 nmol/l (analogické zhodnocení je možné provést rovněž na základě vyšetření moči, kde v případě equol-producenta je množství equolu vyšší než 1000 nmol/l) [6].

2.1.3 Mechanismus účinku

Mechanismus účinku isoflavonů vzhledem k jejich strukturální podobnosti se 17 β -estradiolem (obr. 2.3) spočívá v jejich selektivní vazbě na estrogenové receptory, které modulují. Zatímco genistein, daidzein a equol mají relativně silnou afinitu k estrogenovým receptorům (ER), O-DMA má tuto afinitu velice nízkou, bez schopnosti působit estrogeně (tab. 2.1). Podobně i p-ethylfenol je hormonálně zcela neaktivní [14]. Finální účinek však záleží na mnoha faktorech. Vedle konkrétního typu isoflavonu a jeho dávky hraje významnou roli složení střevní mikroflóry, polymorfismus estrogenových receptorů a cytochromu P450, zejména pak isoformy 19A1 [15].

2.1.4 Preklinické a klinické zkušenosti

■ KLIMAKTERICKÉ POTÍŽE

V odborné literatuře byla publikována řada klinických studií zaměřených na bezpečnost i účinnost přípravků obsahujících isoflavony.

Jednou z nich je multicentrická, otevřená, prospektivní, observační a nerandomizovaná klinická studie (n = 190), ve které byly ženám v období postmenopauzy podávány kapsle obsahující 17,5 mg isoflavonů. Každá žena užívala 2 kapsle denně po dobu 4 měsíců. Ústup od potíží byl zaznamenán u 80,82 % žen. Ke zlepšení došlo i v ostatních sledovaných parametrech (úzkost, poruchy spánku, deprese, pokles libida apod.) a v celkově pozitivním hodnocení léčby. Během léčby nebyly zaznamenány žádné nežádoucí účinky. Slabinou studie je absence kontroly placebem [16].

V multicentrické randomizované, dvojitě zaslepené a placebem kontrolované studii (n = 75) se ženami v přirozeném nebo chirurgicky navozeném klimakteriu s nejméně sedmi návaly horka/den, které po dobu 4 měsíců užívaly placebo a nebo sójové isoflavony v množství 70 mg denně, klesl v aktivně léčené skupině počet návalů o 38 % ve 4. týdnu, o 51 % v 8. týdnu a v 16. týdnu dokonce o 61 % vs. o 21 % u placeba. Zatímco na aktivní léčbu pozitivně reagovalo 65,8 % žen, u placeba se jednalo o 34,2 % (p < 0,005) [17].

Další studie byla randomizovaná a dvojitě zaslepená (n = 80) – podávání 100 mg sójových isoflavonů či placebo po dobu 10 měsíců za sledování výskytu návalů horka. Na konci studie byl zjištěn v aktivně léčené skupině výrazný pokles návalů oproti placebu (p < 0,001), pokles jejich intenzity (p < 0,001), a to za nulových změn mamografie, endometria, pochvy i lipidového profilu [18].

Jak již bylo nastíněno v předchozí studii, nepochybně velmi důležitá je rovněž otázka bezpečnosti, která se zde ukazuje jako velmi příznivá. Předchozí výsledky podporuje i 12měsíční studie, která byla koncipována jako mezinárodní (Francie, Belgie, Španělsko a Austrálie), prospektivní a otevřená, přičemž do ní bylo zapojeno 395 žen v období postmenopauzy. U těchto žen bylo provedeno transvaginální ultrasonografické vyšetření dělohy a biopsie endometria, a to na počátku studie a dále po 12 měsících léčby. Studii úspěšně dokončilo 305 žen. V naprosté většině odebraných vzorků endometria (99,67 %) bylo na konci studie zjištěno atrofické/inaktivní endometrium a pouze v 0,33 % případů endometrium proliferující. Zároveň je třeba říci, že nebyl zjištěn žádný případ

hyperplazie či karcinomu, což svědčí o bezpečnosti podávaného přípravku. Analogicky se během studie nezvýšila ani tloušťka endometria (2,2 mm na počátku, 2,12 na konci). Pouze u 8 žen bylo zaznamenáno během užívání přípravku mírné zakrvácení [19]. Na příznivý bezpečnostní profil poukazuje též recentně publikovaná analýza zabývající se vztahem mezi aplikací isoflavonů a potenciálním rizikem karcinomu prsu [20].

Dostupná metaanalýza studií hodnotících účinky jetele na klimakterické potíže shrnuje výsledky celkem 5 studií, ve kterých byly užity přípravky Promensil v doporučených dávkách 40–80 mg/den (3 studie) či 160 mg/den (1) a nebo Rimostil v denní dávce 57 mg. Ve srovnání s placebem autoři popisují marginální rozdíl ve prospěch účinné látky ve smyslu nižšího výskytu návalů horka v průměru o 1,45/den, a to bez klinicky významného výskytu nežádoucích účinků ve srovnání s placebem [21].

Příznivé zkušenosti jsou popisovány s aplikací vaginálního gelu, kde isoflavonová složka do určité míry imituje nízkodávkovanou estrogenní substituci [22]. V dosud provedených studiích je poukázáno na podporu hydratace epitelu či regenerace jeho buněk [23]. Příznivý vliv na poševní sliznici byl rovněž mj. zjištěn při podávání sójových isoflavonů ve dvojité zaslepené randomizované studii, v rámci které byl vaginální účinek hodnocen pomocí karyopyknotického indexu (KI) a maturace buněk epitelu ($n = 187$). Zatímco u žen užívajících placebo se ani jedna ze sledovaných hodnot oproti výchozím hodnotám významně nezměnila, v případě užití hormonální substituční léčby a méně též diety bohaté na isoflavony došlo v rámci 6měsíčního sledování k signifikantnímu zvýšení maturace i uvedeného indexu – 34,3 (HRT) versus 15,5 (isoflavony) versus 0,7 (placebo), což nasvědčuje pro příznivý vliv takové suplementace v léčbě vaginální atrofie [24].

■ OVLIVNĚNÍ METABOLISMU A KARDIOVASKULÁRNÍ ÚČINKY

V řadě studií je popisován vliv užívání isoflavonů u žen v postmenopauze na lipidogram, ačkoli v příslušných studiích je značná metodická nejednotnost a i výsledky jsou nekonzistentní [25]. I když v dřívějších metaanalýzách byl zaznamenán příznivý vliv sójových isoflavonů na pokles LDL i celkového cholesterolu [26], recentní metaanalýza sledující účinnost 70 mg isoflavonů podávaných po dobu 1–3 měsíců takový účinek nezjistila [27]. Podobný účinek nebyl ani recentně zjištěn u osob významně konzumujících sóju, a to bez ohledu na skutečnost, zdali byly equol-producenty či nikoliv [28]. Nezodpovězená zůstává otázka účinnosti isoflavonů kombinovaných s probiotiky, u kterých byl recentně

popsán příznivý vliv, avšak pouze na animálním modelu [29, 30]. Pro příznivý vliv sójových isoflavonů svědčí závěry i poměrně nedávné experimentální studie, ve které byla hodnocena účinnost tibolonu (1,25 mg/den) a sójových isoflavonů (138 mg/den) samotných nebo v kombinaci. Zatímco u opic byla aplikace tibolonu provázena 14% zvýšením plasmatické hladiny LDL a VLDL, v případě současného podání došlo k signifikantnímu poklesu, a to přibližně o 22 %. Tibolonom léčené opice měly též oproti kontrolní skupině sníženou koncentraci HDL cholesterolu o 48 %, zatímco u kombinované léčby nebyla zaznamenána žádná změna. Ačkoliv analogických výsledků bylo dosaženo i u postmenopauzálních žen, jejich robustnost nebyla tak výrazná – pokles LDL o 10 % a nulová změna HDL [31].

Isoflavony podávané ženám v postmenopauze zvyšují tvorbu adiponektinu [32]. Pouze připomeňme, že se jedná o hormon produkovaný tukovými buňkami s probíhající β -oxidací mastných kyselin, jehož plasmatické hladiny jsou jako nižší zjišťovány u diabetiků 2. typu a u pacientů s obezitou. Předpokládá se proto, že stimulace jeho tvorby by mohla být účinným nástrojem v léčbě obezity, inzulinové rezistence, dyslipidemie či aterosklerózy.

Třebaže v některých dřívějších studiích bylo poukazováno rovněž na možný vliv sójových isoflavonů na pokles hladiny homocysteinu, ve studii Brandaa a kol. se toto nepodařilo prokázat a stejně tak nebyly zjištěny ani jejich antioxidační vlastnosti [33]. To je však v přímém rozporu s výsledky *in vitro* studie, ve které genistein i daidzein působily protektivně proti apoptóze buněk lidského endotelu indukované působením peroxidu vodíku [34]. V roce 2010 se užívání genisteinu v dávce 54 mg/den společně s vitamínem D a kalcium po dobu 3 let ve srovnání s placebem ukázalo být u postmenopauzálních žen velmi účinné ve smyslu nejenom signifikantního snížení hladiny glukosy nalačno, inzulinové rezistence či fibrinogenu, ale i výše zmíněného homocysteinu [35].

Isoflavony rovněž mají schopnost prostřednictvím kináz ERK1/2, PI3-Kinase/Akt či ovlivněním cyklického adenosinmonofosfátu aktivovat endoteliální NO syntázu ve vaskulární stěně. Na úrovni ledvin tak zvyšují perfuzi; popisována je i facilitace vylučování sodíku či nižší aktivita systému renin-angiotensin-aldosteron [36].

■ VLIV NA KŮŽI

Z výsledků některých dosud provedených studií vyplývá příznivý vliv perorálně podávaných sójových isoflavonů ve formě aglykonů

(40 mg/den) na proces stárnutí kůže u žen středního věku [37]. Třebaže podobných výsledků bylo dosaženo rovněž při užívání isoflavonů jetele lučního, teprve v loňském roce byla publikována pilotní studie hodnotící účinky sójových isoflavonů v tomto kontextu u postmenopauzálních žen. Třebaže studie proběhla na 30 ženách s dávkami 100 mg/den po dobu šesti měsíců, ukázalo se, že isoflavony vedly k signifikantnímu zesílení tloušťky epidermis (hodnoceno v gluteální oblasti), a to za snížení papilárního indexu. U většiny žen došlo rovněž k navýšení počtu elastických vláken i množství kolagenu v dermis, ve které byla současně pozorována zvýšená tvorba kapilár [38].

■ VLIV NA KOSTNÍ METABOLISMUS

Jelikož isoflavony působí jako selektivní modulátory estrogenových receptorů s majoritním působením na ER-beta, předpokládá se i jejich příznivý vliv na denzitu kostní hmoty [39]. Ve vztahu k ovlivnění kostního metabolismu je u sójových isoflavonů diskutováno hned několik důležitých funkcí [40]:

- preferenční ovlivnění estrogenových receptorů ER-beta
- zvýšení tvorby OPG (osteoprotegerin) se současnou inhibicí RANKL (ligand pro receptor aktivující nukleární faktor kappa B)
- inhibice tyrosinkináz, tvorby TNF-alfa, IL-1, IL-6, topoisomeráz I a II
- zvýšení aktivity antioxidantních enzymů a nižší tvorba volných radikálů
- indukce apoptózy osteoklastů
- inhibice angiogeneze
- zvýšení intestinální absorpce kalcia
- modulace IGF-1 (inzulinu podobný růstový faktor 1)

V kontextu ovlivnění aktivity cílových buněk lze účinky isoflavonů rozlišit podle působení na osteoblasty a osteoklasty, k čemuž se váže řada preklinických experimentů.

Ovlivnění osteoblastů

V literatuře byla popsána stimulace proliferace, diferenciaci a aktivity osteoblastů prostřednictvím stimulace estrogenových receptorů [41, 42], o čemž svědčí i nárůst transkripčních faktorů Cbfa-1 (core binding factor-1) a BMP-2 (bone morphogenic protein-2), důležitých v diferenciaci osteoblastů z progenitorových buněk [43, 44]. Navíc byla popsána aktivace PPAR (receptory aktivované peroxisomovým proliferátorem), a to PPAR- α , PPAR- β a PPAR- γ [45, 46]. Ukazuje se však, že daidzein

i genistein disponují bifázickým účinkem – zatímco v nízkých koncentracích stimulují diferenciaci osteoblastů, a tedy osteogenezi, ve vysokých koncentracích podporují spíše adipogenezi [47].

Sójové isoflavony ve vazbě se saponiny zvyšují sérovou hladinu gama-karboxylovaného osteokalcinu, jenž má význam pro vazbu hydroxyapatitu do kostní matrix – není však známo, zdali se jedná o účinek isoflavonů samotných nebo spíše saponinů [48]. Popsáno bylo též zvýšení hladiny alkalické fosfatázy při podávání genisteinu [49].

Ovlivnění osteoklastů

Genistein v nízkých dávkách navozuje snížení počtu osteoklastů omezením jejich viability, ve vyšších dávkách zpomaluje diferenciaci progenitorových buněk v osteoklasty. Dlouhodobá suplementace genisteinem u postmenopauzálních žen výrazně snižuje poměr solubilního RANKL/OPG oproti ženám bez takové suplementace, což svědčí právě pro inhibici osteoklastogeneze. Daidzein zvyšuje sekreci OPG a současně podporuje apoptózu progenitorových buněk osteoklastů [50].

Je třeba rozlišovat mezi populačními (ryze observačními) studiemi, ve kterých vysoký příjem sóji v potravě přímo koreluje s nižším výskytem osteoporotických fraktur při srovnání východoasijské a americké populace žen [51], a studiemi intervenčními, jejichž výsledky jsou, alespoň prozatím, dosti heterogenní a ovlivnění kostní denzity (BMD) či kostního minerálu (BMC) je nejednoznačné. Zmiňme zde alespoň dvě nejvýznamnější práce, které se touto problematikou zabývaly. Zatímco jednoletá cílená konzumace stravy bohaté na isoflavony v denním množství 110 mg u jinak zdravých postmenopauzálních žen (n = 237) nevedla k signifikantnímu ovlivnění BMD ani kostního metabolismu [52], 24měsíční užívání genisteinu v dávce 54 mg/den u osteopenických žen v postmenopauze (n = 389) mělo výrazně příznivý vliv na hodnotu BMD [53]. Obě studie přitom byly randomizované, dvojitě zaslepené a placebem kontrolované. Dle některých autorů však existuje předpoklad vyššího účinku u postmenopauzálních žen oproti ženám v premenopauze a u žen s již zřejmým deficitem BMD. Recentní metaanalýza je ke klinicky signifikantnímu vlivu isoflavonů na BMD sice skeptická, nicméně její autoři závěrem možný účinek nevylučují [54]; další analýza přitom příznivý vliv na BMD lumbální páteře jasně popisuje [55]. V jiné práci jsou isoflavony současně zmiňovány jako srovnatelně účinné s hormonální substituční léčbou v prevenci zlomenin obratlů [56].

Tabulka 2.2 Vybrané přípravky s obsahem isoflavonů na trhu v ČR

Přípravek	Složení	Dávkování
Mabelle	1 tbl.: 62,5 mg extrakt lnu setého, 500 mg extrakt jetele lučního	1–2 tbl. denně p.o.
Menoflavon	1 cps.: extrakt <i>Trifolium pratense</i> o obsahu 40 mg isoflavonů	1 cps. denně p.o.
Menoflavon Forte	1 cps.: extrakt <i>Trifolium pratense</i> o obsahu 80 mg isoflavonů	1 cps. denně p.o.
Menoflavon Osteo	1 cps.: extrakt <i>Trifolium pratense</i> o obsahu 50 mg isoflavonů + OSTEO komplex (Ca, Mg, Zn, Cu, vitamin D ₃)	1–2 cps. denně p.o.
MenoMax	1 tbl.: 400 mg extraktu <i>Glycine max</i> s obsahem nejméně 40 mg isoflavonů, 40 mg sójových saponinů, 40 mg esenciálních nenasycených MK, 12 mg lecithinu, 120 mg sójových bílkovin, 56 mg vlákniny, 10 mg vitamínu E, 60 mg oligosacharidů, 1,6 mg kyseliny listové	1 tbl. denně p.o.
Minapent	1 cps.: 150 mg extraktu <i>Trifolium pratense</i> a 2,5 mg <i>Cimicifuga racemosa</i>	1 cps. 2× denně p.o.
Phyto Soya	1 cps.: 17,5 nebo 35 mg sójových isoflavonů	1 cps. 2× denně p.o.
Phyto Soya – vaginální gel	sójové isoflavony	2× týdně intravaginálně
Sarapis Soja	1 tbl.: 24 mg lyofilizované včelí mateří kašičky (odpovídá 72 mg čerstvé), 180 mg květního pylu, 100 mg fermentovaného pylu, 37,5 mg extraktu ze sójových bobů a 25 mg extraktu z červeného jetele	1 cps. 2× denně p.o.
Vagilact	<i>Lactobacillus acidophilus</i> , sójové isoflavonoidy	1 vaginální tableta/10 dnů