DT56a (Femarelle®) – první fytoSERM v léčbě klimakterického syndromu

Doc. MUDr. Tomáš Fait, Ph.D.
Česká menopauzální a andropauzální společnost ČLS JEP
Gynekologicko-porodnická klinika 2. LF UK a FN Motol

Extrakt z fermentované sóji DT56a v preklinických i klinických zkouškách odpovídá definici selektivního modulátoru estrogenních receptorů. V dávce 644 mg denně významně zmírňuje projevy akutního klimakterického syndromu, zlepšuje kostní denzitu i trofiku poševní sliznice bez nežádoucího ovlivnění endometria, metabolických a koagulačních parametrů. Je bezpečnou a účinnou variantou léčby pro ženy s estrogenním deficitem, které nemohou nebo nechtějí použít hormonální léčbu.

Klimakterická medicína v 21. století

Multidisciplinární obor klimakterické medicíny byl do přelomu století zjednodušeně vnímán jako nauka o tom, jak podávat hormonální substituční terapii (HRT). Po publikování výsledků studie Women´s Health Initiative[1] se nejprve ocitl na skoro dekádu v jakési myšlenkové krizi. Zatímco do té doby se hormonální léčba jevila jako optimální řešení nejen akutního, ale i chronického estrogenního deficitu, po zmíněné publikaci, zejména kvůli bulvarizaci jejích výsledků, došlo ke ztrátě důvěry. Přestože byla studie podrobena racionální kritice a reanalýzy výsledků zejména ve věkových kohortách ukázaly bezpečnost a přínos hormonální terapie pro perimenopauzální a časně postmenopauzální ženy[2], laická a částečně i odborná veřejnost byla znejistěna. Pacientky hormonální léčbu nechtějí, lékaři nemají čas a motivaci je přesvědčovat.

Současná koncepce klimakterické medicíny pojímá péči o stárnoucí ženu jako komplex doporučení v oblasti životosprávy, preventivních postupů, přičemž farmakoterapie se stává racionálním doplňkem. V této oblasti mají své místo přípravky ze skupiny fytoestrogenů, které ve formě potravinových doplňků dříve jen vyplňovaly terapeutické vakuum u žen s objektivní či subjektivní nemožností užívat HRT (Hormone replacement therapy). Důkazy účinnosti a bezpečnosti látek ze skupiny fytoestrogenů se nyní začínají opírat o řádně prováděné studie.

Fytoestrogeny jsou nesteroidní rostlinné složky schopné vyvolávat estrogenní efekt.

Nejde jen o kvalitu života

Obecně se uvádělo, že vegetativní symptomy klimakteria snižují kvalitu života, ale neohrožují zdraví. Recentní studie však ukazují, že tyto příznaky jsou významným rizikovým faktorem pro onemocnění kardiovaskulárního systému[3]. Neléčené návaly ovlivňují kvalitu života, narušují spánek a negativně ovlivňují náladu, jsou ale současně rizikovými faktory pro rozvoj hypertenze a endoteliální dysfunkce[4].

Ve studii, do které byl zařazen soubor více než 11 000 žen sledovaných po dobu 14 let, bylo prokázáno dvojnásobné riziko ischemické choroby srdeční u žen s návaly horka. Jako příčinný mechanismus se jeví spojení návalů s vyšším krevním tlakem, změnou lipidového spektra, zvýšením inzulinové resistence a zánětlivých markerů[5]. Na MRI mozku bylo u žen s návaly horka zjištěno větší množství hyperdenzních ložisek v bílé hmotě, což je spojeno s trojnásobným rizikem cévní mozkové příhody a dvojnásobným rizikem demence[6].

Fytoestrogeny

Fytoestrogeny jsou nesteroidní rostlinné složky schopné vyvolávat estrogenní efekt. Obvykle se rozdělují na izoflavony (například daidzein, genistein, biochanin A, for-

mononetin, glycitein), lignany (například secoisolariciresinol diglukosid, matairesinol – prekurzory savčích lignanů enterodiolu a enterolactonu) a kumestany.

Izoflavony mají výrazně vyšší (pětinásobnou) afinitu k estrogennímu receptoru beta než k receptoru alfa. Fytoestrogeny mají asi 10000krát nižší estrogenní efekt než estradiol. To je základ pro jejich vyšší bezpečnost, ale i nižší účinek ve srovnání s HRT. Vedle selektivních estrogenních účinků je jim přičítána i schopnost redukce volných radikálů s teoretickým kanceroprotektivním vlivem mechanismu inhibice tyrozinkináz[7].

Téměř v každém čísle hlavních časopisů zaměřených na klimakterickou medicínu (Menopause, Climacteric) najdeme minimálně jeden článek z oblasti výzkumu fytoestrogenů; studie jsou z velké části relativně malé a výsledky nekonzistentní[8].

Snížení frekvence a síly návalů jako hlavního příznaku akutního klimakterického syndromu se při využívání fytoestrogenů pohybuje nejčastěji kolem 35 %. Účinek placeba bývá v rozmezí 25–30%. Na druhé straně některé studie ukazují efekt fytoestrogenů vyšší než 70 %[9]. Existují řádně postavené studie prokazující ochranný vliv standardizovaného extraktu ze sójových klíčků na kost, přičemž efekt je úměrný dávce, ale i studie s obdobným množstvím sójových izoflavonů bez prokazatelného účinku[10].

Proč kolísá účinek i u řádně vyrobených přípravků by mohl vysvětlit metabolizmus izoflavonů. Hlavní sójové izoflavony, beta-D-glykosidy genistin a daidzin, jsou po požití hydrolyzovány bakteriálními beta-glukosidázami v tenkém střevě na genistein a daidzein, které se vstřebávají do oběhu. Daidzein je dále metabolizován na equol a O-demethylangolensin. Genistein je metabolizován na p-ethylfenol a kyselinu 4hydroxyphenyl-2-propionovou[11]. Schopnost produkovat equol, daná genetickou výbavou jedince a složením jeho střevní flóry, může být základem pro vysvětlení kolísavé účinnosti izoflavonů v nedostatečně velkých studiích[12-14]. Pokud výrobce neužívá standardizované extrakty, může to mít významný vliv na složení i zdroj fytoestrogenů. Obsah fytoestrogenů v sóji, ale i červeném jetelu, se liší dle místa pěstování.

Studie s extraktem DT56a

DT56a je extrakt z fermentované sóji (z takzvaného tempehu). Obsahuje 11 různých složek ze skupiny fytoestrogenů včetně výše zmíněného equolu (Migal Service Laboratories, Analysis Certificate 22282). Díky jejich synergickému efektu funguje DT56a jako selektivní modulátor estrogenních receptorů (SERM) – má estrogenní účinek v cerebrovaskulární a kostní tkáni, ale nikoli v děloze a prsu[15]. Vazba DT56a na estrogenní receptor beta je 100000krát vyšší než na receptor alfa. DT56a také inhibuje aktivitu enzymů a má antioxidační účinky[16].

Ve studii na kastrovaných krysách srovnávající DT56a s estradiolvalerátem byl prokázán srovnatelný vliv na opioidní systém a neurosteroidy allopregnanolon a kyselinu gama-aminobutyrovou, které ovlivňují klimakterický syndrom[17].

V řecké roční prospektivní studii bylo 89 postmenopauzálních žen s akutním klimakterickým syndromem randomizováno na skupinu, které bylo podáváno 644 mg DT56a denně (27 žen), skupinu nízkodávkované HRT (1 mg estradiolu + 0,5 mg norethisteronacetátu, 26 žen) a kontrolní skupinu (36 žen) bez léčby. Podávání DT56a i HRT bylo spojeno s významným ($p < 0.001$) snížením Kuppermanova indexu (-3,98 versus -5,06) proti stavu bez léčby (+1,76) (Tab. 1). Neléčené ženy vykazovaly významné snížení kostní denzity (BMD, bone mineral density) v lumbální páteři dle T-score ($p = 0,001$). U léčených se hodnota BMD významněji neměnila. V žádné ze skupin nedošlo ke změně kostní denzity v krčku kosti stehenní, mamografickém nálezu ani v tloušťce endometria. Ani v lipidovém profilu nedošlo ke změnám[18].

V americké studii provedené na 80 postmenopauzálních žen randomizovaných pro 344 mg nebo 644 mg DT56a došlo v obou skupinách k významnému ($p < 0,01$) poklesu Kuppermanova indexu klimakterických symptomů již po 12 týdnech užívání, přetrvávajícímu po celých 12 měsíců trvání studie. Zlepšení vasomotorických potíží referovalo 76 % žen s nižší dávkou DT56a a 78 % žen s vyšší dávkou. Nedošlo k žádnému ovlivnění hladin pohlavních hormonů ani TSH, ani tloušťky endometria[19].

Ve španělské studii byl 631 ženám s akutními klimakterickými příznaky 4 týdny podáván DT56a. Po 2 i 4 týdnech došlo k významnému snížení počtu návalů horka v 80,7 % i jejich síly u 36 %[20]. V souboru 98 zdravých postmenopauzálních žen byl srovnáván vliv 644 mg a 322 mg DT56a na kostní denzitu při ročním podávání. Kostní minerální denzita (BMD) při dávce 644 mg denně vzrostla v lumbální oblasti o 3,6 % a v krčku kosti stehenní o 2 %, naopak při nižší dávce v obou lokacích klesla o 0,6 %, rozdíl v bederní oblasti byl signifikatní ($p = 0,037$)[21].

Pilotní studie ukazuje příznivý vliv i na vaginální atrofii. Skupině 12 postmenopauzálních žen bylo po 12 týdnů podáváno dvakrát denně 322 mg DT56a perorálně. Všechny ženy udávaly významné zlepšení potíží, došlo ke snížení pH ze 7,2±2,2 na 4,9±1,4 ($p < 0,0001$). Také objektivně se trofika poševní zlepšila – podíl parabazálních buněk klesl ze 100 na 43 %, podíl intermediálních vzrostl z 0 na 47 % a superficiálních z 0 na 10 %. Také hodnocení kvality života dle Utiana UQoL index ukázalo zlepšení ze 75,4±22,7 na 88,9±26,8 ($p < 0,001$) s významnou změnou v sexuální doméně z 6,5±2 na 10,6±3,2 ($p<0,001$)[22].

Bezpečnost DT56a z pohledu rizika tromboembolické nemoci byla sledována v souboru 32 symptomatických postmenopauzálních žen, z nichž 7 mělo prokoagulační poruchy, pokud jde o parametry krevní koagulace. Studie trvala 8 týdnů, účastnice dostávaly 322 mg DT56a dvakrát denně. Při významném zlepšení příznaků nedošlo u žádné z žen ke změně koagulačních poměrů[23]. Testy na tkáňových kulturách prokázaly příznivý vliv DT56a na funkci osteoblastů[24,25] a nulovou stimulaci růstu buněk karcinomu prsu[26]. Všechny studie na tkáňových kulturách, krysím modelu i klinické studie u postmenopauzálních žen ukazují na oprávněné řazení DT56a do skupiny selektivních modulátorů estrogenních receptorů[27].

Zkušenosti z Česka a Slovenska

Také v České a Slovenské republice proběhla multicentrická studie s tímto extraktem. Bylo vybráno 52 gynekologických center z městských i vesnických regionů. Celkem bylo do studie zařazeno 459 žen, z nich 453 studii dokončilo. Jednalo se o ženy s klimakterickým syndromem, s minimálně jedním návalem horka denně a s preferencí nehormonální terapie. Vylučovacím kritériem bylo užívání hormonální léčby v posledních 6 měsících. Pacientky užívaly dvakrát denně 1 tabletu Femarelle® (Se-cure Pharmaceuticals, Israel) s obsahem 322 mg DT56a.

Na počátku a po 5 týdnech studie vyplňovaly ženy (i lékaři) dotazník, pokud jde o počet a sílu návalů, kvalitu spánku, bolesti hlavy, bolesti svalů a kloubů. Kromě toho pacientky vyplňovaly denně dotazník na počet a intenzitu návalů horka. První týden byl referenční, další 4 týdny užívaly hodnocený přípravek. Průměrný věk žen byl 46 ± 5,6 roku, váha 72 ± 13,8 kg, výška 165 ± 6,01 cm. Kuřačky tvořily 17 % souboru. V postmenopauze se nacházelo 66 %

žen, v perimenopauze 34 % žen. Průměrný věk menopauzy byl 49 let, z toho u 26 % šlo o menopauzu po adnexectomii s průměrným věkem 47 ± 4,9 roku, v 74 % o přirozenou menopauzu s nástupem 50 ± 3,2 roku. Průměrný počet návalů před zahájením léčby byl 7 ± 6,9, z toho 37 % žen udávalo maximálně 4 návaly horka denně, 63 % šest a více. Průměrná intenzita návalů byla 3,59 ± 0,86. Sníženou kvalitu spánku udávalo 52 % žen. Významné bolesti kloubů a svalů mělo 51 % respondentek.

V průběhu 4 týdnů terapie došlo k celkovému snížení počtu návalů denně o 48 % ze 7 ± 6,92 na 3,62 ± 4,62 návalu za den. Snížení po jednotlivých týdnech bylo významné ($p < 0,01$) (Graf 1). Stejně tak intenzita návalů se významně snižovala ($p < 0,01$) v jednotlivých týdnech o 9 %, 13 %, 11 % respektive 8 %, tedy průměrně po měsíci o 35 %. Došlo ke snížení počtu anebo intenzity návalů u 85 % žen. Kvalita spánku se zlepšila u 65 % žen, bolesti hlavy se zlepšily nebo výrazně zlepšily u 51 %, bolesti svalů a kloubů u 40 % žen. Kvalita života se zlepšila u 72 % žen. V podskupině žen s více než 7 návaly denně (n = 160) došlo rovněž k významnému ($p < 0,01$) poklesu jak v počtu návalů (z 10,5 na 6), tak v jejich intenzitě (z 3,8 na 2,5). Intenzita poklesla po 2 týdnech o 16 %, po 4 týdnech o 34 %. Počet návalů klesl po 4 týdnech léčby o 43 %. Počet anebo intenzita návalů i v této skupině silnějšího klimakterického syndromu klesla o 86 %.28 Celkem bylo do studie identického designu (POMMSIS) zařazeno 3213 žen; vedle citované španělské a česko-slovenské skupiny také skupiny žen z Ukrajiny, Indie, Bulharska, Litvy, Rumunska, Norska a Švédska. V 85 % docházelo již po 4 týdnech užívání DT56a ke zmírnění návalů horka.

Symptom	Index symptomu
návaly horka	4
zvýšené pocení	2
poruchy spánku	2
podrážděnost	2
deprese	1
poruchy soustředění	1
závratě	1
bolesti hlavy	1
bolesti kloubů	1
bušení srdce	1

Míra obtíží:
silné 3
střední 2
lehké 1
žádné 0

Výsledek je součtem násobků:
index symptomu x míra obtíží

Hodnocení:
> 35 těžký klimakterický syndrom
20-35 střední klimakterický syndrom
15-20 lehký klimakterický syndrom

Tabulka 1. Kuppermanův index.

Femarelle®

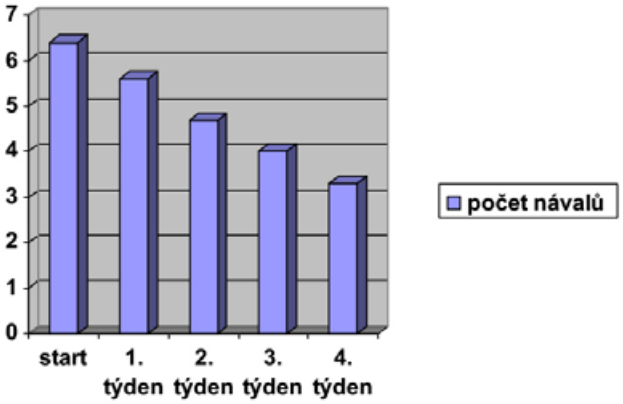
Přípravek Femarelle® obsahuje extrakt z fermentované sóji DT56a. Díky proběhlé fermentaci je v tomto extraktu obsaženo více různých fytoestrogenních složek než v běžném extraktu ze sóji (včetně equolu). Femarelle® je dostupný ve třech variantách obohacených o vitaminy pro ženy v premenopauze (Femarelle® Rejuvenate), perimenopauze (Femarelle® Recharge) a postmenopauze (Femarelle® Unstoppable) (Tab. 2). Další složky potencují vliv na zlepšení spánku, snížení únavy, zlepšení kvality kůže, zlepšení nálady a ochranu kostí a kloubů. V klinické praxi v dávce 644 mg (2 kapsle denně) významně zmírňuje projevy akutního klimakterického syndromu, zlepšuje kostní denzitu i trofiku poševní sliznice bez nežádoucího ovlivnění endometria, metabolických a koagulačních parametrů. ■

Literatura

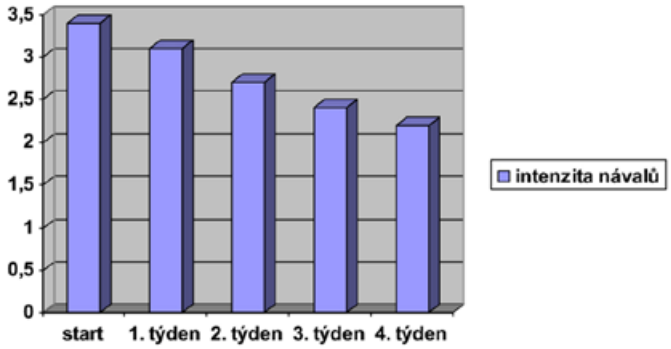
1. Writing Group for Women´s Health Initiative Investigators: Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women´s Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2002;288:321-33.
2. Rossow JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. JAMA 2007;297:1465-77.
3. Biglia N, Cagnacci A, Gambacciani M, et al. Vasomotor symptoms in menopause: a biomarker of cardiovascular disease risk and other chronic diseases? Climacteric 2017;20:306-12.
4. Thurston R, Chang Y, Barinas-Mitchel E, et al. Physiologically assessed hot flashes and endothelial function among midlife women. Menopause 2017;24:886-93.

	DT56a (mg)	Extrakt lnu (mg)	Vitamin B2 (riboflavin) (mg)	Vitamin B7 (D-biotin) (mg)	Vitamin B6 (pyridoxin) (mg)	Vitamin D3 (IU)
Femarelle® Rejuvenate	322	50	1	0,1	0	0
Femarelle® Recharge	322	108	0	0	0,824	0
Femarelle® Unstoppable	322	0	1	0,1	0	400

Tabulka 2. Varianty přípravku Femarelle® - obsah účinných látek v jedné kapsli



Graf 1. Snížení počtu návalů v průběhu léčby (týdenní průměr).



Graf 2. Pokles intenzity návalů (týdenní průměr).

5. Herber-Gast B, Brown WJ, Mishra GD. Hot flushes and night sweats are associated with coronary heart disease risk in midlife: a longitudinal study. BJOG 2015;122:1560-7.
6. Thurston RC, Aizenstein HJ, Derby CA, et al. Menopausal hot flashes and white matter hyperintensities. Menopause 2016;23: 27-32.
7. Parkin DM.: Cancers of the breast, endometrium and ovary: geographic correlations. Eur J Cancer Clin Oncol 1989;25:1917-25.
8. Speroff L, Fritz MA. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. Lippincott Williams Wilkins, 7th edition, Philadelphia 2005.
9. Duncan AM., Phipps WR., Kurzer MS. Phyto-estrogens. Best Practice Research Clin Endocrin Metab 2003;1:253-71.
10. Ye YB, Tang XY, Verbruggen M, Su YX. Soy isoflavones attenuate bone loss in early postmenopausal Chinese women. Eur J Nutr 2006;3:1-8.
11. Slíva J. Sójové isoflavony v nevšedních souvislostech. Klimakterická medicína 2010;15(1):13-7.
12. Yuan JP, Wang JH, Liu X. Metabolism of dietary soy isoflavones to equol by human instestinal microflora. Mol Nutr Food Res 2007;51:765-81.
13. Atkinson C, Newton KM, Bowless EJ, et al. Demographic, anthropometric, and lifestyle factors and dietary intakes in relation to daidzein-metabolizing phenotypes among premenopausal women in USA. Am J Clin Nutr 2008;87:679-87.
14. Raimondi S, Roncaglia L, De Lucia M, et al. Bioconversion of soy isoflavones daidzin and daidzein by Bifidobacterium strains. Appl Microbiol Biotechnol 2009;81:943-50.
15. Somjen D, Yoles I. DT56a creatine kinase activity in vascular tissues of rats. J Endocrinol Invest 2003;26:966-71.
16. Sánchez-Borrego R. Efficacy and safety of a phyto-SERM as an alternative to hormone therapy. Climacteric 2014;3:1-8.
17. Pluchino N, Mertili S, Cubeddu A, et al. Brain region responsiveness to DT56a (Femarelle) administration on allopregnanolone and opioid content in ovariectomized rats. Menopause 2009;16:1037-43.
18. Labos G, Trakakis E, Pliatsika P, et al. Efficacy and safety of DT56a (Femarelle) compared to hormone therapy in Greek postmenopausal women. J Endocrinol Invest 2013;36:521-6.
19. Yoles I, Yogev Y, Frenkel Y, et al. Efficacy and Safety of Standard versus Low Dose of Femarelle (Tofupill) for the Treatment of Menopausal Symptoms. J Clin Exper Obstet Gynecol 2004;31:123-6.
20. Sánchez-Borrego R, Mendoza N, Llaneza P. A prospective study of DT56a (Femarelle®) for the treatment of menopause symptoms. Climacteric 2015;10:1-4.
21. Yoles I, Yogev Y, Frenkel Y, et al. Tofupill/Femarelle (DT56a) - a new phyto-selective estrogen receptor modulator-like substance for the treatment of postmenopausal bone loss. Menopause 2003;10:522-5.
22. Nachtigall M, Naftolin F, Nachtigal R, et al. A prospective study of DT56a (Femarelle) for the treatment of postmenopausal vaginal atrophy. Menopause Book of abstracts of the NAMS 22nd Annual Meeting, 2011:55.
23. Nachtigall M, Jessel R, Flaumenhaft R, et al. The selective estrogen receptor modulator DT56a (Femarelle) does not affect platelet reactivity in normal or thrombophilic postmenopausal women. Menopause 2011;18:285-8.
24. Somjen D, Katzburg S, Sharon O, et al. DT56a (Femarelle); contrary to estradiol-17β; is effective in human derived female osteoblasts in hyperglycemic condition. J Steroid Biochem Mol Biol 2011; 123: 25-9.
25. Somjen D, Katzburg S, Lieberherr M, et al. DT56a stimulates gender-specific human cultured bone cells in-vitro. J Steroid Biochemistry Molecular Biology 2006;98:90-6.
26. Yoles I, Lilling G. Pharmacological Doses of the Natural phyto-SERM DT56a (Femarelle) Have no Effect on MCF-7 Breast Cancer Cell-Line. European J Obstetrics Gynecology Reproductive Biology 2006;130:140-1.
27. Somjen D, Katzburg S, Knoll E, et al. DT56a (Femarelle): a Natural Selective Estrogen Receptor Modulator (SERM). J Steroid Biochemistry Molecular Biology 2007,104:252-8.
28. Fait T, Borovsky M. DT56a in treatment of climacteric syndrome in a Central European population sample. Bratislava Medical Journal 2021;122:301-4.