

Ocena działania i tolerancji preparatu Soyfem u kobiet we wczesnym okresie pomenopauzalnym

Evaluation of the efficacy and tolerance of Soyfem in women in the early menopausal period

Stanisław Stanosz¹, Ewa Puk², Włodzimierz Grobelny¹, Małgorzata Stanosz¹, Agnieszka Kazikowska²

¹Pracownia Menopauzy i Andropauzy Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie;
kierownik Pracowni: prof. dr hab. n. med. Stanisław Stanosz

²Biofarm Sp. z o.o.

Przegląd Menopauzalny 2006; 3: 182–190

Streszczenie

Przeprowadzono randomizowane badania kliniczne przez 12 mies. u 71 kobiet we wczesnym okresie pomenopauzalnym, które stosowały preparat Soyfem firmy Biofarm. Badania biochemiczne przeprowadzone zostały po 3 mies. stosowania preparatu, a biofizyczne po 6 mies. stosowania Soyfemu. Kobiety zostały podzielone losowo na 3 grupy wg randomizowanego doboru badanych do poszczególnych grup, z zastosowaniem metody podwójnej ślepej próby. Badane kobiety otrzymywały doustnie jednakową liczbę tabletek. Grupa I – kontrolna, obejmowała 23 kobiety w wieku 49,5±4,7 roku, które otrzymywały *placebo*, grupę II stanowiło 26 kobiet w wieku 50,8±3,7 roku, które otrzymywały 2 razy 1 tabl. Soyfemu, a grupa III obejmowała 22 kobiety w wieku 50,3±2,5 lat, stosujące 2 razy po 2 tabl. leku. Częstość i natężenie objawów menopauzalnych oceniano testem Kuppermana co 30 dni przez 6 mies., a w II półroczu co 3 mies. Badania kliniczne wykazały, że preparat Soyfem wywiera korzystny wpływ na częstość i natężenie występowania objawów menopauzalnych, które od 3. mies. osiągają wartości znamienne w stosunku do *placebo*, a dolegliwości 10 typów objawów na 13 menopauzalnych, podczas 12-miesięcznej terapii uległy znamiennej obniżeniu.

Słowa kluczowe: okres pomenopauzalny, receptory estrogenowe, izoflawony, genisteina, daidzeina, Soyfem

Summary

Objective: The evaluation of efficacy and tolerance of using Soyfem in women in the early postmenopausal period treated with the drug for 12 months.

Design: 71 women in the early postmenopausal period were randomized and assigned to one of three groups: group I treated with 2 tablets of placebo twice a day (n=23); group II treated with 1 tablet of the Soyfem preparation and 1 tablet of placebo twice a day (n=26; 200 mg of extract, i.e. 52 mg of genistein); group III treated with 2 tablets of the Soyfem preparation twice a day (n=22; 400 mg of extract, i.e. 104 mg of genistein). The frequency and intensity of menopausal signs were evaluated using the Kupperman test every 30 days for 12 months. Statistical analyses of evaluated parameters were made using Statistica PC, StatSoft.

Results: Treatment with the Soyfem preparation leads to a significant decrease of the frequency and intensity of menopausal signs after 3 months of therapy with the higher drug dosage (p<0.02). After 12 months of therapy, a total or an almost total (90-100%) reduction of unpleasant signs in both groups was observed.

Conclusion: This clinical trial showed that the Soyfem preparation has a positive influence on the frequency and intensity of menopausal signs, with a statistically significant reduction of 10 menopausal signs after the 3rd month of the 12-month administration period. Soyfem belongs to effective, well-tolerated medical preparations with a positive safety profile.

Key words: menopausal period, oestrogens receptors, isoflavones: genistein, daidzein, Soyfem

Wstęp

W okresie pomenopauzalnym z powodu stopniowego wygasania czynności jajników i deficytu krążących estrogenów u kobiet rozwija się zespół objawów neurowegetatywnych i zaburzeń metabolicznych. Zastosowanie estrogenoterapii wywiera nie tylko korzystny wpływ na łagodzenie objawów neurowegetatywnych [1], ale również na poprawę schorzeń metabolicznych [2]. Mimo wielu korzyści hormonoterapii, problem stosowania estrogenów u kobiet w okresie okołomenopauzalnym jest nadal kontrowersyjny. Głównym powodem przerywania estrogenoterapii jest lęk przed rozwojem schorzeń nowotworowych, przyrostem masy ciała i występowaniem krwawień w czasie terapii [3]. Ostatnie doniesienia opublikowanych randomizowanych badań HERS (*Heart and Estrogen/Progesteron Replacement Study*) [4], WHI (*Women's Health Initiative*) [5] i MWS (*Million Women Study*) [6] dowiodły, że oprócz dużych korzyści uzyskanych w czasie stosowania estrogenoterapii występuje jednocześnie ryzyko rozwoju nadciśnienia tętniczego, choroby zatorowo-zakrzepowej, udaru mózgu, zawału serca i raka sutka. Wyniki tych badań wywarły niekorzystny wpływ na dalszy rozwój hormonalnej terapii zastępczej i zmianę stanowiska wielu naukowych towarzystw krajowych i zagranicznych w rekomendacji leczenia estrogenami kobiet w okresie okołomenopauzalnym [7]. Równocześnie zwrócono uwagę na większe zainteresowanie terapiami alternatywnymi, głównie preparatami pochodzenia roślinnego, w tym zawierającymi izoflawony sojowe, które łagodzą objawy okresu przekwitania i zapobiegają rozwojowi chorób metabolicznych czy nowotworów.

Przeprowadzone badania epidemiologiczne wskazują na rzadsze występowanie objawów związanych z okresem klimakterium, takich jak uderzenia gorąca u kobiet pochodzących z Azji Wschodniej i Południowo-Wschodniej (u mniej niż 25%), które stosowały dietę bogatą w soję lub jej przetwory, w porównaniu z kobietami z Ameryki Północnej (85%) i Europejkami (70–80%) [8, 9]. Ponadto wśród mieszkanki Azji odnotowano mniej przypadków schorzeń sercowo-naczyniowych, osteoporozy, nowotworów estrogenozależnych niż w krajach zachodnich, co sugeruje, że produkty i preparaty sojowe zmniejszają ryzyko rozwoju tych chorób.

Soja (*Glycine max*) jest rośliną jednoroczną z rodziny motylkowatych, stanowiącą bogate źródło białek, tłuszczów oraz izoflawonów, substancji biologicznie czynnych, zwanych fitoestrogenami. Izoflawony, z uwagi na podobieństwo struktury chemicznej do naturalnych estrogenów, mogą wiązać się z receptorami estrogenowymi (ER), wywołując estrogenową odpowiedź tkankową. W roślinach izoflawony występują w postaci nieaktywnych glikozydów (daidzyna, genistyna i glicytyna), które po spożyciu ulegają biotransformacji pod wpływem jelitowej beta-glikozydazy do aktywnie czynnych aglikonów (daidzeina, genisteina i gliciteina) (ryc. 1), wchodzących w skład preparatu Soyfem [10–13].

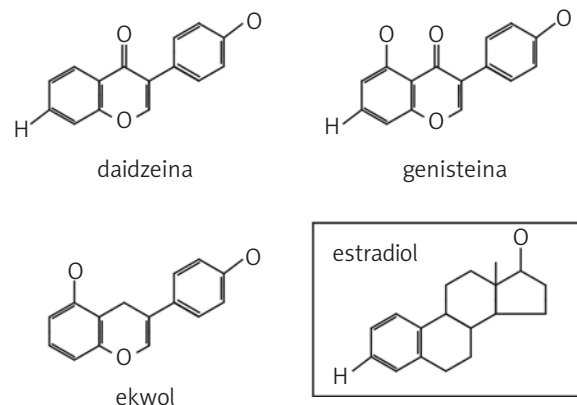
Biologiczne działanie izoflawonów nie jest w pełni wyjaśnione i jest zależne od stężenia naturalnych estrogenów w organizmie. Izoflawony przy wysokich stężeniach działają antagonistycznie w stosunku do receptora estrogenowego, natomiast przy niskich stężeniach wykazują działanie agonistyczne [14]. Biologiczne działanie izoflawonów zależy również od typu receptora estrogenowego i wykazuje 7-krotnie większe powinowactwo do receptora beta-estrogenowego (ER-beta). Rozmieszczenie receptorów ER-beta jest największe w jajniku, prostaty, macicy, pęcherzu moczowym i płucach, natomiast niskie w gruczołach sutkowych i mózgu [15, 16]. Mimo podobnej budowy receptorów alfa i beta, których sekwencja aminokwasowa kodowana jest przez dwa odrębne geny, różnią się one pod względem białkowym. Gen kodujący receptor alfa znajduje się na długim ramieniu chromosomu 6, natomiast dla receptora beta na chromosomie 14. Receptory alfa i beta mają różne funkcje ze względu na rozmieszczenie w tkankach. Receptory estrogenne beta (wykryte w 1996 r.) w guzach nowotworowych stanowią korzystny czynnik leczenia hormonalnego raka piersi. Izoflawony, oprócz wpływu na tkanki drogą receptorową, działają również bezpośrednio na komórkę poprzez kanały jonowe [17].

Cel pracy

Celem niniejszego badania była ocena zależności dawek preparatu Soyfem (200 mg ekstraktu *versus* 400 mg ekstraktu, czyli 52 mg *versus* 104 mg izoflawonów sojowych w przeliczeniu na genisteinę na dobę) na częstość występowania i nasilenia I- i II-rzędowych objawów neurowegetatywnych u kobiet stosujących preparat przez 12 mies.

Materiał i metody

Badaniami klinicznymi, biofizycznymi i biochemicznymi objęto 71 kobiet we wczesnym okresie pomeno-



Ryc. 1. Wzory strukturalne izoflawonów sojowych

pauczalnym, z negatywnym wywiadem chorobowym, które nie wykazały różnic pod względem wieku, rodności i nałogów. Jako kryterium włączenia do badania posłużono się wspólną oceną rutynowego badania lekarskiego, połączonego z wywiadem z pacjentem, wynikiem testu Kuppermana oraz podstawowymi wynikami badań laboratoryjnych krwi i moczu.

W zależności od schematu dawkowania pacjentki przydzielono do trzech grup badawczych:

1. Grupa I kontrolna obejmowała 23 kobiety w wieku 49,5 roku ($\pm 4,7$), średni czas trwania menopauzy wynosił 19,6 mies., otrzymujące 2 razy dziennie po 2 tabl. *placebo* rano i wieczorem.
2. Grupa II obejmowała 26 kobiet w wieku 50,8 roku ($\pm 3,7$), średni czas trwania menopauzy wynosił 17,7 mies., otrzymujące 2 razy dziennie po 1 tabl. preparatu Soyfem i 2 razy dziennie po 1 tabl. *placebo*.
3. Grupa III obejmowała 22 kobiety w wieku 50,8 roku ($\pm 2,5$), średni czas trwania menopauzy wynosił 20,6 mies., otrzymujące 2 razy dziennie po 2 tabl. preparatu Soyfem.

Pacjentki ze wszystkich grup przez cały okres badań przyjmowały w czasie posiłków jednakową liczbę tabletek na dobę.

Obserwacje kliniczne badanych kobiet obejmowały ocenę poprawy jakości życia, częstość występowania i nasilenia objawów menopauzalnych oraz tolerancję preparatu ocenianych testem Kuppermana po 1., 2., 3., 4., 6., 9. i 12. mies. leczenia. Działania niepożądane w jakimkolwiek okresie leczenia rozpatrywano na bieżąco.

Soyfem jest roślinnym produktem leczniczym, zarejestrowanym w Polsce w 2002 r. jako lek wydawany bez

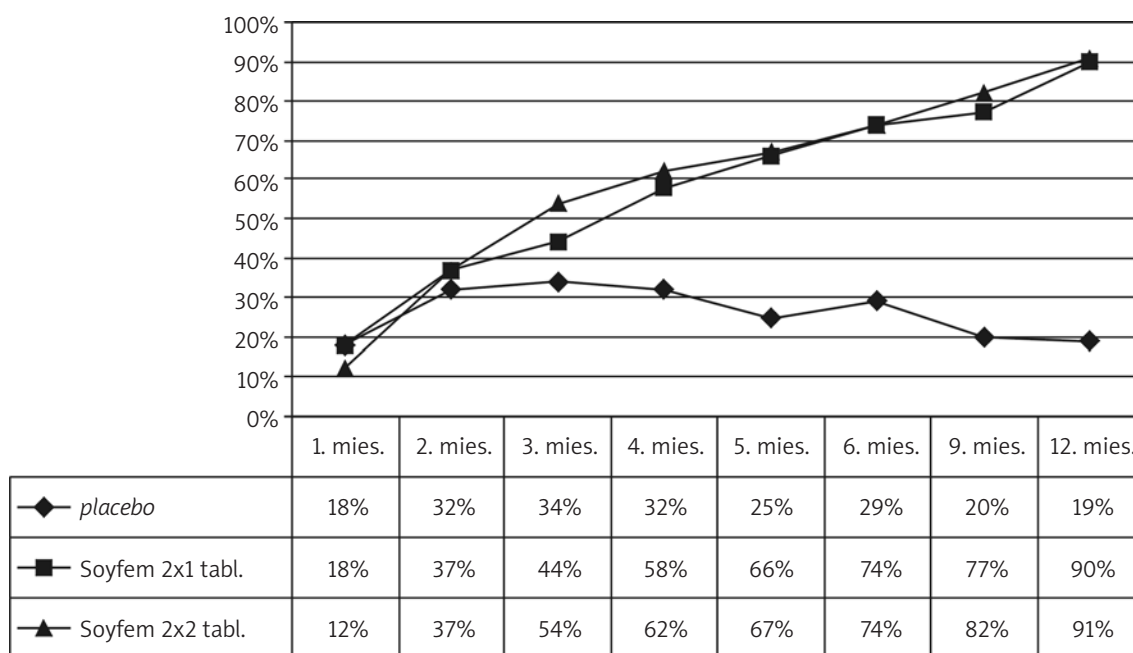
recepty (OTC), zawierający standaryzowany ekstrakt z nasion soi SE-2000 (*Glycine semen max.*) jako substancję leczniczą. Produkt wytwarzany jest w firmie Biofarm Sp. z o.o. w postaci tabletek powlekanych, zawierających 100 mg ekstraktu sojowego (SE-2000), w tym 26 mg izoflawonów w przeliczeniu na genisteinę. Tabletki *placebo* opracowano tak, aby wyglądem i smakiem przypominały badany preparat.

Analizę statystyczną wyników z przeprowadzonych badań przeprowadzono w oparciu o program Statistica PC StatSoft [18], przyjmując za znamienność te wartości, dla których poziom istotności wyniósł $p < 0,05$.

Wyniki

Poprawę jakości życia i zmniejszenie nasilenia dolegliwości I-rzędowych menopauzy wyrażono w procentach i przedstawiono w postaci rycin oraz 4 tabel. Znamienny, postępujący stopień poprawy jakości życia (ryc. 2a) zaobserwowano między grupą I a II (32% poprawy w grupie *placebo* w porównaniu z 58% w grupie badanej) oraz grupą I a III (32% *versus* 62%) w 4. mies. stosowania leku Soyfem ($p < 0,05$). W kolejnych miesiącach podawania preparatu (od 5. do 12. mies.) zmniejszanie nasilenia uległo dalszemu wzrostowi i wyniosło na zakończenie badania 90% dla grupy II i 91% dla grupy III (istotność statystyczna $p < 0,0001$) w porównaniu z 19% w grupie *placebo*.

Do jednych z najbardziej uciążliwych objawów menopauzalnych należą uderzenia gorąca. Przeprowadzone badanie udowodniło zależną od dawki i okresu terapii skuteczność działania leku Soyfem w redukcji nasilenia

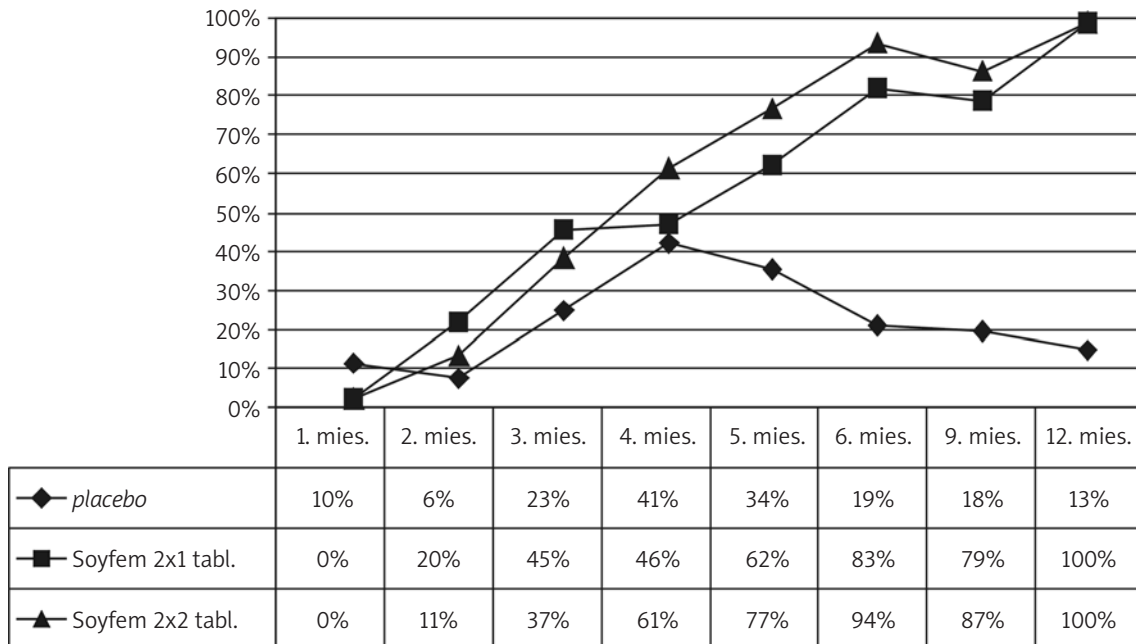


Ryc. 2a. Poprawa jakości życia. Istotność statystyczną ($p < 0,05$) uzyskano pomiędzy grupą I a II oraz I a III w 4. mies. terapii, a w miesiącach od 5. do 12. u kobiet w grupie II i III otrzymano istotność wysoce znamiennej $p < 0,0001$

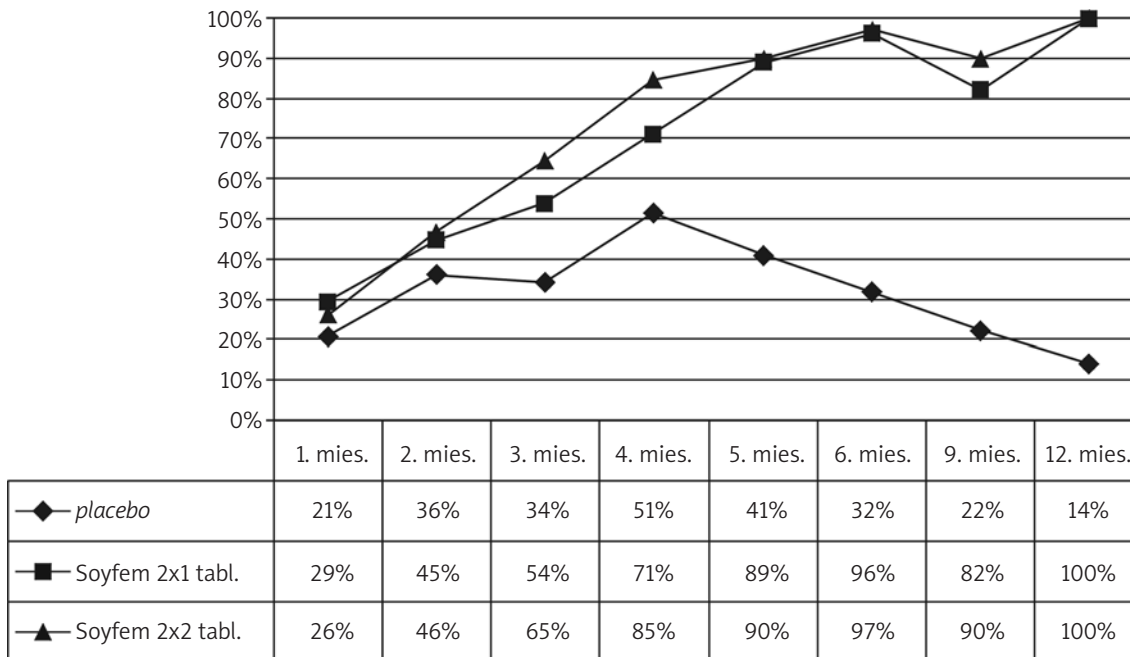
tego symptomu (ryc. 2b). Pierwsze istotnie statystyczne wyniki uzyskano już po 3 mies. terapii, kiedy odnotowano zmniejszenie nasilenia uderzeń gorąca o 45% u kobiet z grupy II i o 37% u kobiet z grupy III w porównaniu z 23% u kobiet z grupy placebo ($p < 0,05$). W 12. mies. terapii w obu grupach badanych zaobserwowano 100-%

redukcję nasilenia w porównaniu z 13% w grupie placebo ($p < 0,0001$).

Analizując liczbę uderzeń gorąca na tydzień (ryc. 2c.) między grupą I a III, wyniki istotnie statystycznie ($p < 0,05$) uzyskano po 3 mies., leczenia (34% versus 65%), a między grupą I a II po 5 mies. leczenia, kiedy re-



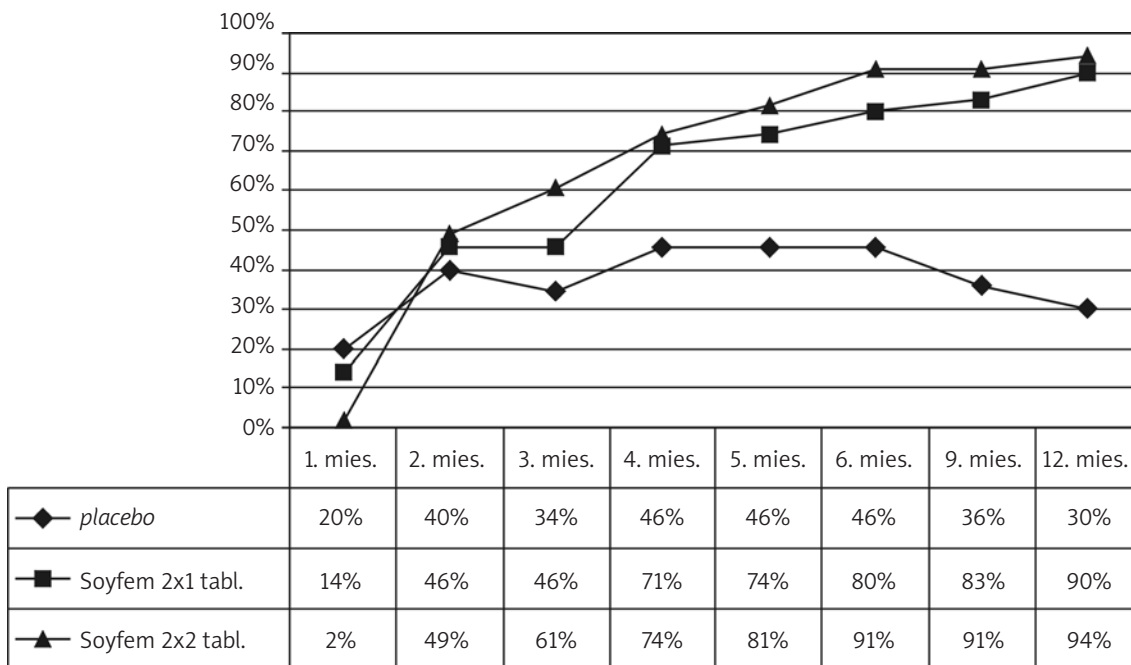
Ryc. 2b. Zmniejszenie nasilenia uderzeń gorąca. Istotność statystyczną ($p < 0,05$) pomiędzy grupą I a II oraz I a III uzyskano po 3. mies. terapii a w miesiącach od 5. do 12. u kobiet w grupie II i III otrzymano istotność wysoce znamiennej $p < 0,0001$



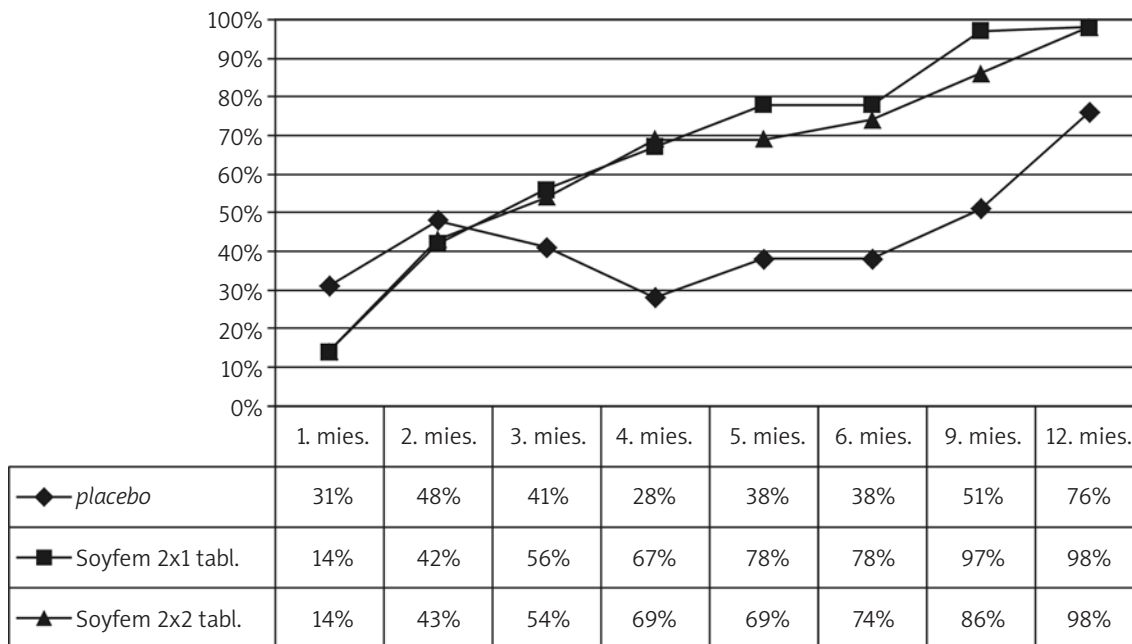
Ryc. 2c. Zmniejszenie liczby uderzeń gorąca na tydzień. Istotność statystyczną ($p < 0,05$) pomiędzy grupą I a II uzyskano w 5. mies. terapii oraz między I a III po 3. mies. terapii, a w miesiącach od 5. do 12. u kobiet w grupie II i III liczba uderzeń zmniejszyła się do zera

dukcja liczby uderzeń gorąca wynosiła 89% w stosunku do 41% u kobiet z grupy placebo. Z kolei po 12 mies. terapii uzyskano analogiczne wyniki do powyższych, czyli całkowite 100-% ustąpienie liczby uderzeń gorąca w obu grupach badanych versus 14% w grupie placebo ($p < 0,0001$).

Na ryc. 2d. przedstawiono zmniejszenie nasilenia nadmiernej potliwości. Po 3. mies. leczenia uzyskano znamienne poprawę w obu grupach badanych, o 46% w grupie II i 61% w grupie III, w porównaniu z grupą placebo – 34% ($p < 0,05$). W okresie od 4. do 12. mies. zaobserwowano postępującą redukcję nasilenia nadmiernej



Ryc. 2d. Zmniejszenie nasilenia nadmiernej potliwości. Istotność statystyczną ($p < 0,01$) uzyskano pomiędzy grupą I a II oraz I a III po 3. mies. terapii, a w miesiącach od 4. do 12. pomiędzy badanymi grupami uzyskano istotność statystycznie znamienne $p < 0,00001$



Ryc. 2e. Zmniejszenie zaburzeń snu. Istotność statystyczną ($p < 0,05$) uzyskano pomiędzy grupą I a II po 5. mies. oraz I a III po 4. mies. terapii, a w miesiącach od 4. do 12. pomiędzy badanymi grupami uzyskano istotność statystycznie znamienne $p < 0,00001$

potliwości u kobiet zażywających preparat Soyfem o 90% w grupie II i 94% w grupie III, w stosunku do 30% w grupie placebo ($p < 0,00001$).

W trakcie terapii preparatem Soyfem zaobserwowano również stopniowe zmniejszenie nasilenia zaburzeń

snu (ryc. 2e.). Pierwsze istotne statystycznie ($p < 0,05$) wyniki zaobserwowano po 5 mies. terapii między grupą I a II (38% versus 78%) i po 4 mies. między grupą I a III (28% versus 69%). Po 12 mies. terapii preparatem Soyfem redukcję zaburzeń o 98% odnotowano u kobiet

Tab. I. Suma wartości I- i II-rzędowych objawów indeksu menopauzalnego Kuppermana w zależności od okresu stosowania preparatu Soyfem

Gr.	Wiek	Liczebność	Okresy stosowania leku								
			baseline	1. mies.	2. mies.	3. mies.	4. mies.	5. mies.	6. mies.	9. mies.	12 mies.
I	49,5±4,7	23	21,7±6,9	17,8±6,9	14,8±7,2	14,3±7,9	14,8±7,7	14,1±7,7	15,5±7,4	17,6± 6,5	17,52±4,34
II	50,8±3,7	26	22,7±5,5	18,7±7,3	12,7±6,04	12,7±6,4	9,6±4,9	7,6±4,6	5,8±4,8	5,4±4,7	2,42±1,84
III	50,8±2,5	22	21,9±6,5	18,3±6,8	13,8±4,9	10,1±7,4	8,4±5,3	7,3±5,7	5,7 ± 4,4	4,0±3,2	1,95±1,40
poziom istotności	I/II	NS	NS	NS	NS	<0,05	<0,01	<0,01	<0,001	<0,0001	
	I/III	NS	NS	NS	NS	<0,05	<0,05	<0,01	<0,001	<0,0001	
	II/III	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	

Tab. II. Wskaźniki Kuppermana I-rzędowych objawów wypadowych w zależności od okresów stosowania Soyfemu

Objawy	Gr.	n	Okresy stosowania leku								
			baseline	1. mies.	2. mies.	3. mies.	4. mies.	5. mies.	6. mies.	9. mies.	12 mies.
uderzenia gorąca	I	23	7,3±3,6	6,6±3,5	6,9±3,6	5,6±3,4	4,3±3,9	4,8±2,3	5,9±3,3	6,01±3,7	5,71±2,33
	II	26	6,9±2,3	6,9±2,4	5,5±3,1	3,8±2,8	3,7±2,5	2,6±2,2	1,2±1,8	1,6±2,3	-
	III	22	7,0±3,4	7,0±3,4	6,2±2,9	4,4±2,0	2,7±2,5	1,6±2,3	0,4±1,1	0,9±1,6	-
	P	I/II	NS	NS	NS	<0,05	<0,05	<0,05	<0,01	<0,001	-
	I/III	NS	NS	NS	<0,05	<0,01	<0,001	<0,001	<0,0002	-	
nadmierne pocenie	I	23	3,5±2,1	2,8±1,7	2,1±1,9	2,3±1,9	1,9±1,4	1,8±1,4	1,9±1,8	2,6±1,6	2,47±1,05
	II	26	3,5±1,2	3,0±1,7	1,9±1,7	1,9±1,5	1,0±1,1	0,9±1,1	0,7±0,9	0,6±0,9	0,38±0,78
	III	22	4,3±1,5	3,1±1,4	2,2±1,2	1,7±1,4	1,1±1,2	0,8±0,9	0,4±1,2	0,4±0,8	0,27±0,68
	P	I/II	NS	NS	NS	<0,01	<0,01	<0,05	<0,05	<0,0001	<0,0002
	I/III	NS	NS	NS	<0,05	<0,01	<0,05	<0,001	<0,0001	<0,0002	
zaburzenia snu	I	23	2,9±1,9	2,0±1,5	1,6±1,3	1,7±1,7	2,1±1,2	1,8±1,2	1,8±1,3	1,5±1,3	0,71±0,93
	II	26	3,6±2,0	3,1±1,9	2,1±1,8	1,6±0,4	1,2±1,6	0,8±1,4	0,8±1,2	0,1±0,5	0,07±0,38
	III	22	3,5±1,2	3,0±2,1	2,0±2,6	1,6±1,8	1,1±1,2	1,1±1,6	0,9±1,4	0,5±0,9	0,09±0,49
	P	I/II	NS	NS	NS	NS	<0,05	<0,01	<0,01	,02	<0,0001
	I/III	NS	NS	NS	NS	<0,01	<0,05	<0,01	,02	<0,00001	
parestezje	I	23	1,3±2,3	0,7±1,1	0,7±1,3	0,4±0,7	0,9±1,3	0,9±1,1	0,7±1,1	1,0±1,2	0,71±0,93
	II	26	1,1±1,3	0,9±1,3	1,0±1,1	0,7±0,9	0,5±1,0	0,2±0,6	0,4±0,9	0,1±0,3	0,11±0,31
	III	22	0,9±1,4	0,8±1,1	0,7±1,0	0,6±1,1	0,3±0,7	0,3±0,7	0,2±0,7	0,1±0,4	0,13±0,34
	P	I/II	NS	NS	NS	NS	NS	<0,05	<0,05	<0,002	<0,0002
	I/III	NS	NS	NS	NS	<0,05	<0,05	<0,01	<0,005	<0,03	

w obu grupach badanych w porównaniu z 76% w grupie *placebo* ($p < 0,00001$).

Poszczególne uzyskane wartości objawów wg indeksu Kuppermana u badanych kobiet zestawiono w tab. I i II.

Ogólne wartości I- i II-rzędowych objawów wg indeksu Kuppermana u kobiet we wczesnym okresie pomenopauzalnym przedstawiono w tab. I. Wynika z niej, że stosowanie preparatu Soyfem przez 3 mies. nie wpłynęło na nasilenie objawów menopauzalnych w porównaniu z grupą *placebo*. Różnice istotne statystycznie zaobserwowano u badanych kobiet od 4. mies. leczenia, kiedy indeks Kuppermana wyniósł odpowiednio 14,8 w grupie *placebo*, 9,6 w grupie II i 8,4 w grupie III (poziom istotności między grupami I a II oraz I a III: $p < 0,05$). Przez kolejny okres leczenia obserwowano stałe obniżanie wartości indeksu, który na zakończenie badania spadł do 2,42 w grupie II i 1,95 w grupie III w porównaniu z wysokim poziomem 17,52 w grupie *placebo* (poziom istotności między grupami badanymi a *placebo* = $p < 0,0001$).

W tab. II przedstawiono średnie wartości I-rzędowych objawów menopauzalnych wg wskaźników Kuppermana analizowanych testem t-Studenta w zależności od okresu stosowania preparatu Soyfem. U kobiet stosujących Soyfem w pierwszych 3 mies. uderzenia gorąca i nadmierne pocenie uległy znacznemu obniżeniu w porównaniu z wynikami z grupy *placebo* (odpowiednio $p < 0,05$ i $p < 0,01$). Natomiast zaburzenia snu i parestezje nie wykazały znamiennych różnic w tym okresie. Jednakże dalsza analiza danych wykazała, że kontynuacja leczenia preparatem Soyfem zmniejszyła nasilenie zaburzeń snu po 4 mies. terapii ($p < 0,05$) i parestezji po 5 mies. ($p < 0,05$). W momencie zakończenia badania (po 12 mies. terapii) odnotowano wysoce istotne statystycznie obniżenie nasilenia powyższych objawów ($p < 0,0002$ w wypadku nadmiernego pocenia i parestezji, $p < 0,00001$ w wypadku zaburzeń snu i uderzeń gorąca).

Częstość występowania objawów wypadowych po 3, 6, 9 i 12 mies. stosowania preparatu w stosunku do wartości grupy *placebo* obrazują odpowiednio tab. III–IV.

Tab. III. Częstość występowania objawów wypadowych po 3 i 6 mies. stosowania preparatu Soyfem

Objawy	Po 3 mies. leczenia									Po 6 mies. leczenia								
	grupa I n=23		grupa II n=26		grupa III n=22		poziom istotności p			grupa I n=23		grupa II n=26		grupa III n=22		poziom istotności p		
	liczba	%	liczba	%	liczba	%	I/II	I/III	II/III	liczba	%	liczba	%	liczba	%	I/II	I/III	II/III
uderzenia gorąca	18	78	19	73	11	50	NS	<0,05	NS	21	91,3	8	34,6	6	23,2	<0,001	<0,001	NS
nadmierne pocenie	16	69	17	65	13	59	NS	<0,02	NS	21	91,3	8	34,6	6	27,2	<0,001	<0,001	NS
zaburzenia snu	12	52	15	58	12	54	NS	NS	NS	20	87,0	10	45,4	7	31,8	<0,001	<0,001	NS
parestezje	8	36	9	35	5	23	NS	NS	NS	12	52,2	9	39,1	6	27,2	NS	<0,08	NS
nastrój depresyjny	6	26	6	23	2	9	NS	<0,02	NS	14	60,9	8	34,6	4	18,2	<0,04	<0,004	NS
zawroty głowy	9	39	7	27	1	4	NS	<0,02	NS	13	56,5	5	19,2	6	27,2	<0,05	<0,05	NS
drażliwość	14	60	10	38	11	50	NS	NS	NS	20	87,0	11	50,0	14	63,6	<0,02	>0,06	NS
bóle stawowe	14	60	16	61	14	64	NS	NS	NS	18	78,3	17	65,4	10	45,4	NS	<0,03	NS
bóle głowy	9	39	9	35	7	32	NS	NS	NS	15	65,2	8	34,6	7	31,8	<0,02	<0,03	NS
kołatanie serca	10	43	10	38	7	32	NS	NS	NS	19	82,6	9	39,3	7	31,8	<0,001	<0,001	NS
uczucie duszności	5	22	8	31	5	23	NS	NS	NS	21	91,3	5	19,2	3	13,6	<0,001	<0,001	NS
zmienność nastrojów	10	43	8	31	10	45	NS	NS	NS	16	69,6	10	45,4	11	50,0	NS	NS	NS
uczucie zmęczenia	14	60	15	58	14	64	NS	<0,02	NS	14	60,9	17	65,4	13	59,1	>0,7	>0,9	NS

Zaobserwowano, że po 3 mies. częstość występowania objawów menopauzalnych w grupie III uległa znacznemu obniżeniu w zakresie uderzeń gorąca ($p < 0,05$), nadmiernej potliwości ($p < 0,02$), nastroju depresyjnego ($p < 0,02$), zawrotów głowy ($p < 0,02$) i uczucia zmęczenia ($p < 0,02$) w porównaniu z grupą *placebo*. Natomiast po 6 mies. stosowania preparatu w porównaniu z grupą *placebo* uzyskano istotne zmniejszenie częstości 10 z 13 badanych objawów menopauzalnych w grupie II i 12 w grupie III. Nie uzyskano poprawy w zakresie parestezji, bólów stawowych i zmienności nastrojów. Po 9 mies. stosowania preparatu Soyfem zaobserwowano u kobiet z obu badanych grup istotne obniżenie częstości występowania i nasilenia I-rzędowych objawów menopauzalnych (tab. IV). Częstość występowania II-rzędowych objawów menopauzalnych uległa istotnej poprawie w zakresie nastroju depresyjnego ($p < 0,001$), drażliwości ($p < 0,01$ – grupa II i $p < 0,001$ – grupa III), bólów głowy ($p < 0,001$), kołatania serca ($p < 0,01$ – grupa II i $p < 0,001$ – grupa III), uczucia duszności ($p < 0,05$ – grupa II i $p < 0,001$ – grupa III).

Dyskusja

Wieloparametrowa ocena właściwości farmakologicznych preparatu Soyfem w oparciu o badania kliniczne [19] i analizy statystyczne wyników badań [18, 20] wykazała, że Soyfem jest preparatem o długim okresie utajonego działania. Przedłużony okres utajonego dzia-

łania może być związany z bardzo złożonym procesem biotransformacyjnym wchodzących w skład preparatu izoflawonów daidzyny, genistyny i glicytyny występujących w roślinach w postaci nieaktywnych glikozydów, głównie jako 7-O-beta-glukopiranozydy, które po spożyciu pod wpływem beta-glikozydazy z flory jelitowej ulegają biotransformacji do aktywnych aglikonów: daidzeiny, genisteiny i glicyteiny [21]. Bakterie jelitowe mogą metabolizować czynne aglikony do wtórnych metabolitów biologicznie aktywnych, które również ulegają wchłanianiu w przewodzie pokarmowym [22]. Genisteina ulega biotransformacji do paraetylofenolu, natomiast daidzeina do ekwolu i O-desymetylangolenzyny. Produkty przemiany fitoestrogenów wydalane są z moczem i kałem [14].

Złożony proces biotransformacji izoflawonów [21, 22] mógł wywierać również późne efekty terapeutyczne w zakresie częstości występowania i nasilenia objawów menopauzalnych, które manifestowały się dopiero w 3. mies. stosowania Soyfemu. W 2. mies. stosowania preparatu obserwuje się jego wpływ na nieznamiennie zmniejszenie częstości występowania I-rzędowych objawów menopauzalnych, natomiast w 3. mies. występuje znamienne zmniejszenie tylko w III grupie kobiet, otrzymujących 2-krotnie większą dawkę. Od 4. mies. stosowania Soyfemu I- i II-rzędowe objawy menopauzalne, niezależnie od dawki stosowanego preparatu ulegały znamiennej poprawie w porównaniu do grupy kontrolnej otrzy-

Tab. IV. Częstość występowania objawów wypadowych po 9. mies. stosowania preparatu Soyfem

Objawy	Występowanie objawów wypadowych								
	grupa I n-23		grupa II n-26		grupa III n-23		poziom istotności p		
	liczba	%	liczba	%	liczba	%	I/II	I/III	II/III
uderzenie gorąca	20	87	8	31	6	27	<0,001	<0,001	NS
nadmierna potliwość	20	87	8	31	5	23	<0,001	<0,001	NS
zaburzenia snu	14	61	8	31	4	18	<0,001	<0,001	NS
parestezje	11	48	2	8	1	4	<0,0001	<0,001	NS
nastój depresyjny	12	52	4	15	4	18	<0,001	<0,001	NS
zawroty głowy	7	30	1	4	3	14	<0,01	NS	NS
drażliwość	17	74	6	23	4	18	<0,01	<0,001	NS
bóle stawowe	7	30	10	38	4	18	NS	NS	NS
bóle głowy	15	65	6	23	6	27	<0,001	<0,001	NS
kołatanie serca	17	74	11	42	7	32	<0,01	<0,001	NS
uczucie duszności	16	69	11	42	7	32	<0,05	<0,001	NS
zmienność nastrojów	9	39	9	35	3	14	NS	0,01	NS
uczucie zmęczenia	6	26	5	19	1	4	NS	NS	NS

mującej *placebo*. Wyniki te są zgodne z doniesieniami innych autorów [23–30], którzy zaobserwowali statystycznie znamienne różnice między grupami badanymi i *placebo* w redukcji częstości i nasilenia uderzeń gorąca i innych kluczowych objawów menopauzalnych.

Brak istotnych różnic w redukcji objawów menopauzalnych między II i III grupą kobiet może być spowodowany małym zakresem stosowanych dawek preparatu. Mechanizm działania Soyfemu w zakresie częstości występowania i nasilenia objawów menopauzalnych nie jest w pełni wyjaśniony. Sugeruje się, że może być spowodowany nie tylko podobieństwem struktury chemicznej izoflawonów do naturalnych estrogenów, ale również konkurencyjnym działaniem izoflawonów i estrogenów naturalnych na miejsca receptorowe w narządach docelowych [15, 16]. Izoflawony mają 7-krotnie większe powinowactwo do ER-beta niż ER-alfa [31]. Również znamienne obniżenie częstości i nasilenia objawów menopauzalnych u kobiet stosujących Soyfem może być spowodowane modulującym wpływem fitoestrogenów na metabolizm monoamin i czynność układu przysadkowo-podwzgórzowego, które odgrywają dużą rolę w rozwoju objawów neurovegetatywnych i homeostazie krążenia [32–35]. Analizy statystyczne wyników badań klinicznych wykazały, że u kobiet z grupy III otrzymujących 2 razy dziennie po 2 tabl. preparatu już w 3. mies. terapii stwierdzono istotne zmniejszenie częstotliwości występowania objawów menopauzalnych w zakresie uderzeń gorąca ($p < 0,05$), nadmiernego pocenia, nastroju depresyjnego, zawrotów głowy i uczucia zmęczenia ($p < 0,02$).

Piśmiennictwo

- Nelson H D. Commonly used types of postmenopausal estrogen for treatment of hot flushes. Scientific review. *JAMA* 2004; 291: 1610-20.
- Cranney A, Guyatt G, Griffith L, et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. IX: Summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002; 23: 570-8.
- Karakoc B, Erenus M. Compliance considerations with hormone replacement therapy. *Menopause* 1998; 5: 102-6.
- Grady D, Herrington D, Bittner V, et al. For the HERS Research Group. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy. Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study Follow-up (HERS II). *JAMA* 2002; 288: 49-57.
- Writing Group for the 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.
- Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362: 419-27.
- Naftolin F, Schneider H P, Sturdee DW. Guidelines for hormone treatment of women in the menopausal transition and beyond. *Climacteric* 2004; 7: 333-7.
- Kass-Annese B. Alternative therapies for menopause. *Clin Obstet Gynecol* 2000; 43: 162-83.
- Boulet MJ, Oddens BJ, Lehert P, et al. Climacteric and menopause in seven south-east Asian countries. *Maturitas* 1994; 19: 157-76.
- Karczmarczuk R. Soja roślinna ze wszech miar użyteczna. *Wiad Ziel* 1999; 61: 6-7.
- Lu Lin SN, Brady JJ, Nagamani M, et al. Altered kinetics and extent of urinary daidzein and genistein excretion in women during chronic exposure. *Nutr Cancer* 1996; 26: 289-302.
- Song TT, Hendrich S, Murphy PA. Estrogenic activity of glycitein, a soy isoflavone. *J Agric Food Chem* 1999; 47: 1607-10.
- Setchell KDR. Absorption and metabolism of soy isoflavones from food to dietary supplements and adults to infants. *J Nutr* 2000; 130: 645S-55S.
- Albertazzi P, Purdie DW. The nature and utility of the phytoestrogens: a review of the evidence. *Maturitas* 2002; 42: 173-85.
- Kuiper GJ, Lemmen JG, Carlsson B, et al. Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor-beta. *Endocrinology* 1998; 139: 4252-63.
- Barkhem T, Carlsson B, Nilsson Y, et al. Differential response of estrogen receptor alpha and estrogen receptor beta to partial estrogen antagonists. *Mol Pharmacol* 1998; 54: 105-12.
- Migliaccio S, Andersen J B. Isoflavones and skeletal health: are these molecules ready for clinical application? *Osteoporosis Int* 2003; 14: 361-8.
- Stanisz A. Przystępny kurs statystyki w oparciu o program Statistica PC. Wyd StatSoft, Kraków 1998.
- Kurzer MS. Phytoestrogen supplement use by women. *J Nutr* 2003; 133: 1983S-6S.
- Kupperman HS, Blatt MHG, Wiesbader H, et al. Comparative clinical evaluation of estrogenic preparations by the menopausal and amenorrheal indices. *J Clin Endocrinol Metab* 1953; 13: 688-703.
- Setchell KD. Phytoestrogens: the biochemistry, physiology, and implications for human health of soy isoflavones. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 1333S-46S.
- Duncan AM, Phipps WR, Kurzer MS. Phyto-oestrogens. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2003; 17: 253-71.
- Duncan AM, Merz BE, Xu X, et al. Soy isoflavones exert modest effects in premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 192-7.
- Tomaszewski J. Fitoestrogeny. W: Jakowicki JA. (red). Klimakterium, hormonalna terapia zastępcza. Poradnik Terapeutyczny Bifolium, Lublin 2001.
- Han KK, Soares JM Jr, Haidar MA, et al. Benefits of soy isoflavone therapeutic regimen on menopausal symptoms. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 389-94.
- Faure ED, Chantre P, Mares P. Effects of standardized soy extract on hot flushes: a multicenter, double blind, randomized, placebo-controlled study. *Menopause* 2002; 9: 329-34.
- Breziński A, Adlercreutz H, Shaoul R, et al. Short-term effects of phytoestrogen-rich diet on postmenopausal women. *Menopause* 1997; 4: 89-94.
- Sammartino A, Di Carlo C, Mandato AB, et al. Effects of genistein on the endometrium: ultrasonographic evaluation. *Gynecol Endocrinol* 2003; 17: 45-9.
- Crisafulli A, Marini H, Bitto A, et al. Effects of genistein on hot flushes in early postmenopausal women: a randomized, double-blind EPT- and placebo-controlled study. *Menopause* 2004; 11: 400-4.
- Nahas E P, Neto JN, De Luca L, et al. Benefits of soy germ isoflavones in postmenopausal women with contraindication for conventional hormone replacement therapy. *Maturitas* 2004; 48: 372-80.
- Kuiper GG, Carlson B, Grandien K, et al. Comparison of the ligand binding specificity and transcript tissue distribution of estrogen receptors alpha and beta. *Endocrinology* 1997; 138: 863-70.
- Stanosz S. Obwodowe monoaminy biogenne i profil hormonalny u kobiet z nadciśnieniem tętniczym w okresie okotoprzekwitaniowym. *Roczniki PAM* 1988; 34: 211-46.
- Silverman AJ, Antunes JL, Ferin M, et al. The distribution of luteinizing hormone releasing (LHRH) in the hypothalamus of the rhesus monkey. Light microscopic studies using immunoperoxidase technique. *Endocrinology* 1977; 101: 134-42.
- Heaulme M, Dray F. Noradrenaline and prostaglandin E2 stimulate LH-RH release from rat median eminence through distinct 1-alpha-adrenergic and PGE2 receptors. *Neuroendocrinology* 1984; 39: 403-7.
- Wardlaw SL, Wehrenberg WB, Ferin M, et al. Effect of sex steroids on beta-endorphin in hypophyseal portal blood. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 55: 877-81.