

Jarosław Woron

Zakład Farmakologii Klinicznej, Katedra Farmakologii, Wydział Lekarski, Uniwersytet Jagielloński *Collegium Medicum*, Kraków
Oddział Kliniczny Anestezjologii i Intensywnej Terapii oraz Gabinet Konsultacyjny Farmakologii Klinicznej, Szpital Uniwersytecki w Krakowie

O lekach flebotropowych praktycznie, czyli rzecz o nowych opcjach terapeutycznych w chorobach naczyń

About phlebotropic drugs in practice, i.e. about new therapeutic options in vascular diseases

Streszczenie

Przewlekła niewydolność żylna (*chronic venous insufficiency* – CVI) jest bardzo rozpowszechnionym schorzeniem naczyń, które dotyka 10–15% mężczyzn i 20–25% kobiet. Szacuje się, że ok. 50% osób w wieku powyżej 50 lat rutynowo poddaje się leczeniu zachowawczemu lub chirurgicznemu z powodu problemów związanych z tą chorobą. W przypadku pacjentów z CVI i chorobą hemoroidalną (*hemorrhoidal disease* – HD), u których występują wielorakie objawy, konieczne jest zastosowanie racjonalnie skojarzonych produktów, co pozwala uzyskać efekt pleiotropowy. W pracy przedstawiono skuteczne i bezpieczne połączenia substancji czynnych umożliwiające redukcję objawów zarówno CVI, jak i HD.

Słowa kluczowe

niewydolność żylna, leczenie, terapia skojarzona

Abstract

Chronic venous insufficiency (CVI) is an extremely common vascular disease that affects 10-15% of men and 20-25% of women. It is estimated that approximately 50% of people over the age of 50 routinely undergo medical or surgical treatment for problems related to this disease. For patients with CVI and hemorrhoidal disease (HD), the multifaceted effects that are responsible for the occurrence of symptoms of these diseases require the pleiotropic effect of rationally associated products. The paper presents effective and safe combinations of active substances leading to the reduction of symptoms of both venous insufficiency and hemorrhoidal disease.

Key words

venous insufficiency, treatment, combination therapy

Wstęp

Przewlekła niewydolność żylna (*chronic venous insufficiency* – CVI) jest bardzo rozpowszechnionym schorzeniem naczyń, które dotyka 10–15% mężczyzn i 20–25% kobiet. Szacuje się, że ok. 50% osób w wieku powyżej 50 lat rutynowo poddaje się leczeniu zachowawczemu lub chirurgicznemu z powodu problemów związanych z tą chorobą. Zaburzenia krążenia żylnego w istotny sposób obniżają komfort życia, dlatego pacjenci poszukują skutecznych metod pozbycia się nieprzyjemnych objawów związanych z CVI i chorobą hemoroidalną (*hemorrhoidal disease* – HD) [1–3]. Przewlekła niewydolność żylna charakteryzuje się uszkodzeniem funkcjonalnym układu żylnego – funkcji powrotu krwi, zwykle jest związana ze współistnieniem żylaków, zakrzepicy żył głębokich lub zmian troficznych skóry, najczęściej kończyn dolnych. W każdym przypadku niewydolności żylnego dochodzi do pojawienia się objawów zastoju żylnego, takich jak: uczucie ciężkości, ból, zaburzenia czucia czy też obrzęki, które w znaczący sposób upośledzają jakość życia.

Zastój krwi prowadzi do wystąpienia pułapki leukocytarnej – uwięzione w zastoju leukocyty wydzielają substancje prozapalne uszkodzające śródbłonek i nasilające objawy niewydolności żylnego. W wyniku toczących się procesów patologicznych dochodzi do upośledzenia funkcji receptorów α -adrenergicznych oraz receptorów układu cholinergicznego, co dodatkowo nasila zastój, zapalenie, obrzęki i objawy subiektywne opisywane przez pacjenta. W zaawansowanych przypadkach klinicznie objawia się to dekompensacją tkanek i pojawieniem się charakterystycznych objawów zastoju. Zastój żylny charakteryzuje się rozszerzeniem naczyń i wzrostem ich przepuszczalności. Procesy te skutkują nadmiernym przesiąkaniem osocza z naczyń, a w konsekwencji powstaniem obrzęku. Początek powolnego i/lub turbulentnego przepływu żylnego wywołuje aktywację komórek śródbłonna z otwarciem kanałów jonowych, redukcją produkcji protekcyjnego tlenu azotu, produkcją cytokin i czynników mitogennych oraz indukcją ekspresji cząsteczek adhezyjnych dla leukocytów. Z przyczyn anatomicznych i funkcjonalnych proces ten rozpoczyna się w okolicy zastawek i może być powodem nacieków leukocytarnych, które indukują degenerację zastawek. Układ limfatyczny również jest zaangażowany w powstawanie objawów CVI. Niektóre zaburzenia wpływające na krążenie żylnego mogą być konsekwencją uszkodzenia naczyń limfatycznych, co

dodatkowo potęguje obrzęk i inne zaburzenia charakterystyczne dla CVI.

Leczenie farmakologiczne

Postępujące wyczerpywanie się tkanek żylnych, typowe dla CVI, można spowolnić za pomocą substancji flebotropowych, przeciwobrzękowych i działających ochronnie na naczynia włosowate, których stosowanie może przynajmniej częściowo zapobiec postępowi choroby, opóźniając lub eliminując potrzebę operacji. Z uwagi na wielowymiarowy obraz zaburzeń występujących u pacjentów z CVI i HD poszukiwane są produkty złożone, zawierające kombinację różnych substancji czynnych, które wzajemnie potencjalizując swoje efekty, przyczyniają się do ograniczenia objawów i spowolnienia patologii charakterystycznych dla zaburzeń krążenia żylnego. Na rynku farmaceutycznym dostępne są produkty oparte na kombinacji wyciągów z ruszczyka kolczastego z innymi substancjami o plejotropowym działaniu flebotropowym. Innym skojarzeniem, które nie tylko pozwala uzyskać wzajemne uzupełnienie, lecz także potencjalizuje efekty wenotropowe poszczególnych składników, jest formuła zawierająca kumarynę, escynę, diosminę, trokserutynę, hesperydynę i winian L-karnityny. Z uwagi na działanie tych substancji może ono być wskazane we wszystkich stanach, w których dochodzi do złożonych zaburzeń krążenia obwodowego, a konsekwencją są objawy niewydolności żylnego. Poszczególne składniki produktu ograniczają uczucie ciężkości i dyskomfortu, redukują zaburzenia czucia oraz obrzęki.

Leczenie farmakologiczne CVI musi się opierać na wielokierunkowym działaniu preparatów złożonych, które przede wszystkim powinny: regulować napięcie ściany naczyniowej, redukować proces zapalny i związane z nim powikłania, zmniejszać obrzęk, ograniczać uszkodzenie śródbłonna naczyniowego, poprawiać kurczliwość mięśniówki gładkiej naczyń [3–5].

Nowe formuły produktów złożonych, opisane powyżej, zawierają składniki poddawane procesom technologicznym w celu poprawy ich biodostępności z przewodu pokarmowego. Diosmina i hesperydyna poddawane są mikronizacji, która zmniejsza rozmiar cząstek składnika aktywnego, aby zwiększyć jego rozpuszczalność i ułatwić wchłanianie z przewodu pokarmowego. Zaletą opisanego skojarzenia jest to, że zawiera naturalne substancje, które łączą efekt flebotoniczny – zwiększenie napięcia naczyniowego, zmniejszenie zastoju i przepuszczal-

ności ściany naczyniowej przy równoczesnej poprawie w zakresie drenażu limfatycznego i funkcji mikrokrążenia. Zawarte w produkcie kasztanowiec i koniczyna wzmacniają efekt flebotoniczny i elastokompresyjny, ponadto wykazują działanie limfokinetyczne, przeciwzapalne i przeciwutleniające, co w konsekwencji zmniejsza obszar uszkodzenia układu naczyniowego. Dla lepszego zrozumienia efektywności takiego skojarzenia warto szczegółowo zaznajomić się z własnościami farmakodynamicznymi poszczególnych składników [3, 5, 6].

Kasztanowiec zwyczajny

Nasiona i kora kasztanowca zawierają saponiny – mieszaninę substancji aktywnych, z których główną jest escyna, a dodatkowo kumarynę i glikozydy triterpenowe, w tym eskulinę.

Escyna jest najważniejszym składnikiem aktywnym i nadaje wyciągom z kasztanowca właściwości przeciwobrzękowe i zwężające naczynia krwionośne. Wyciągi z kasztanowca zmniejszają aktywność elastazy i hialuronidazy, dwóch enzymów, które uszkadzają funkcje śródbłonka naczyń i macierzy zewnątrzkomórkowej, osłabiając ich strukturę. Dzięki zmniejszeniu aktywności tych enzymów naczynia odzyskują swoją normalną elastyczność i przepuszczalność. Wzmocnienie ścian naczyń włosowatych i żył w okolicy odbytu jest racjonalną opcją terapeutyczną w przypadku HD. Jak już wspomniano, głównym składnikiem aktywnym kasztanowca jest escyna, której przypisuje się trzy rodzaje działań farmakodynamicznych: przeciwobrzękowe, przeciwzapalne i tonizujące żyły. Escyna zapobiega obrzękowi i ogranicza go poprzez zmniejszenie przepuszczalności naczyń i łamliwości naczyń włosowatych – w ten sposób redukuje przechodzenie płynu do przestrzeni śródmiąższowej w tkankach. Z jednej strony zmniejsza stan zapalny, a tym samym produkcję elastazy i hialuronidazy przez neutrofile, z drugiej bezpośrednio hamuje oba enzymy, modyfikując ich strukturę, a tym samym wiązanie z proteoglikanami, co zapoczątkowuje mechanizm uszkodzenia ściany naczyniowej. Redukcja degradacji proteoglikanu przez escynę wzmacnia ściany naczyń włosowatych, zmniejszając ich przepuszczalność, co jest definiowane jako wpływ uszczelniający na naczynia. Dodatkowo escyna ogranicza przyleganie neutrofilów do śródbłonka i aktywację leukocytów, hamując w konsekwencji uwalnianie mediatorów stanu zapalnego. Wykazano, że escyna działa tonizująco na żyły poprzez stymulację uwalniania

prostaglandyny F2α w żyłach i uwrażliwienie kanałów wapniowych. Badania eksperymentalne wykazały, że działanie tonizujące żyły jest zależne od dawki i długotrwałe, co w praktyce oznacza, że zaprzestanie przyjmowania escyny nie powoduje zwiotczenia naczyń. Jest to ważne z klinicznego punktu widzenia, ponieważ umożliwia utrzymanie efektu nawet po odstawieniu produktu. Escyna zmniejsza aktywację fosfolipazy A2, która wyzwała produkcję tromboksanów i prozapalnych prostaglandyn, co dodatkowo potwierdza jej działanie przeciwzapalne [6].

Koniczyna słodka (*Melilotus*)

Jednym z najbardziej istotnych składników czynnych wyciągów z koniczyny jest melilotozyd, który jest prekursorem kumaryny. Kumaryna nadaje koniczynie słodkiej wyraźne właściwości fleboprotekcyjne. Efektem jej działania jest poprawa drenażu limfatycznego, który jest niezbędny do zapewnienia powrotu płynów obecnych w przestrzeniach pozakomórkowych do serca. Dodatkowo na poziomie naczyń kumaryna redukuje katabolizm katecholamin, w szczególności adrenaliny, co poprawia kurczliwość naczyń krwionośnych, głównie poprzez wpływ na receptory α-adrenergiczne. Z tego powodu wskazaniami do stosowania wyciągów z koniczyny są zaburzenia krążenia żylnego (CVI, HD) oraz profilaktyka CVI, żyłaków i zakrzepicy.

Oprócz glikozydów kumarynowych, takich jak melilotozyd, umbeliferon i skopoletyna, koniczyna zawiera również flawonoidy – kemferol, kwercetynę – oraz kwasy fenolowe, w szczególności kwas kawowy i jego pochodne. Glikozydy kumarynowe wykazują działanie przeciwobrzękowe i przeciwzapalne, dzięki czemu są skuteczne w przypadku obręzków pochodzenia naczyniowego oraz obrzęku limfatycznego. Wydaje się, że mechanizm działania kumaryny w naczyniach limfatycznych oraz mikrokrążeniu tętnicznym i żylnym jest związany z aktywacją makrofagów, które rozkładają białka obecne w przestrzeniach pozakomórkowych i sprzyjają reabsorpcji wysięku, zmniejszeniem katabolizmu katecholamin i w konsekwencji zwiększeniem napięcia i kurczliwości naczyń, a także działaniem przeciwzapalnym.

Koniczyna wykazuje działanie przeciwobrzękowe i limfokinetyczne zarówno poprzez wpływ na kurczliwość mięśni naczyń limfatycznych, jak i zwiększoną aktywność proteolityczną makrofagów w skórze i tkance podskórnej, co także przyczynia się do usuwania przyczyny obrzęku w tkankach [6].

Diosmina, hesperydyna i rutyna – flawonoidy stosowane w CVI i HD

Flawonoidy odgrywają kluczową rolę we wszystkich stadiach choroby, od początkowych objawów, takich jak telangiektazje, po ból, uczucie ciężkości, swędzenia, obrzęki i skurcze. Wykazują efektywne działanie na naczynia, a także modyfikują proces zapalny. Każdy z flawonoidów stosowanych w CVI i HD ma swój dominujący efekt:

- diosmina najsilniej spośród flawonoidów przywraca napięcie żyłne, ponieważ przedłuża działanie noradrenaliny w ścianie naczyniowej,
- hesperydyna wykazuje silny efekt przeciwzapalny z uwagi na działanie przeciwhistaminowe, przeciwb radykininowe i zmniejszające syntezę prozapalnych prostanoidów,
- rutyna najsilniej spośród flawonoidów zmniejsza nadmierną przepuszczalność naczyń [6].

Diosmina jest glikozydem flawonoidowym, który wykazuje plejotropowe działanie wenotoniczne, powoduje wzrost napięcia naczyń żylnych. Zwiększa to wytrzymałość naczyń i zmniejsza ich przepuszczalność. Diosmina chroni komórki śródbłonka przed niedotlenieniem będącym konsekwencją zastoju. Działanie przeciwobrzękowe realizowane jest poprzez zmniejszenie przepuszczalności i łamliwości naczyń włosowatych oraz zwiększenie drenażu limfatycznego. Dodatkowo diosmina zwiększa napięcie ściany naczyń żylnych poprzez hamowanie aktywności katecholo-O-metylotransferazy (COMT) i w konsekwencji zmniejszenie katabolizmu noradrenaliny w ścianie naczyń żylnych. Co więcej, poprzez zwiększenie wytrzymałości naczyń włosowatych i przywrócenie ich normalnej przepuszczalności zmniejsza procesy patologiczne w przebiegu CVI i HD. Wpływa także na równowagę pomiędzy procesem krzepnięcia a procesem fibrynolizy, zmniejszając w ten sposób degradację rozpuszczalnych monomerów fibryny i chroniąc warstwę śródbłonka naczyniowego przed uszkodzeniem. Zmniejsza dodatkowo przyleganie leukocytów do naczyń włosowatych i obniża poziom w surowicy białek adhezyjnych, które sprzyjają temu przyleganiu. Diosmina wykazuje także działanie przeciwzapalne realizowane poprzez blokowanie aktywności cyklooksygenazy i hamowanie syntezy prostaglandyn i tromboksanu A₂, redukując w ten sposób aktywację leukocytów i produkcję wolnych rodników tlenowych [6].

Hesperydyna jest jednym z charakterystycznych flawonoidów owoców cytrusowych, w których jest skoncentrowana przede wszystkim w skórce i miąż-

szu. Zwykle zalecana dawka wynosi ok. 500 mg na dobę jako uzupełnienie diety w leczeniu łamliwości naczyń włosowatych. Dzielne spożycie hesperydyny z pożywieniem wynosi 50–800 mg w zależności od ilości warzyw i świeżych owoców w diecie [6].

Rutyna należy do grupy rutozydów, które są stosowane w leczeniu obrzęków spowodowanych niewydolnością żylną. Działa na ściany naczyń pojemnościowych, przywracając napięcie okołonaczyniowych włókien elastycznych oraz poprawiając mikrokrążenie. Dodatkowo rutyna zmniejsza sztywność i agregację krwinek czerwonych, co sprzyja przepływowi krwi, przede wszystkim w mikronaczyniach. Mechanizm ten ma szczególne znaczenie u pacjentów z mikroangiopatią cukrzycową [6].

L-karnityna

Karnityno-(3R)-3-hydroksy-4-trimetyloaminobutanian jest krótkołańcuchowym kwasem karboksylowym występującym w tkankach zwierzęcych oraz w niewielkich ilościach w roślinach. Obecność chiralnego węgla w cząsteczce daje początek dwóm lustrzanym izoformom: D-karnitynie i L-karnitynie. Farmakologicznie aktywną postacią występującą w żywności jest L-karnityna (lewokarnityna) [7–9]. W ustroju człowieka karnityna jest syntetyzowana w wątrobie i nerkach z aminokwasów lizyny i metioniny w obecności niektórych kofaktorów, takich jak jony żelaza i witaminy C, B₁ i B₆. Z miejsc syntezy drogą krwi karnityna dociera do tkanek, gdzie ulega wchłanianiu poprzez mechanizm aktywnego transportu. Zapotrzebowanie na karnitynę jest zaspokajane głównie na drodze syntezy endogennej i w mniejszych ilościach z pożywienia.

Czynnikami predysponującymi do wystąpienia zastoju żylnego w wyniku czynnościowej niewydolności pompy mięśniowej w naczyniach żylnych są: wiek powyżej 40 lat, ograniczona ruchomość, otyłość, choroby układu krążenia, długotrwałe unieruchomienie w łóżku, unieruchomienie w gipsie, zmiany postawy i dynamiki chodu, przewlekłe choroby stóp, kolan, bioder i pleców. W sytuacji zmiany pozycji z leżącej na ortostatyczną do żył nóg napływa ok. 500 ml krwi. Skurcz mięśni niezbędny do osiągnięcia pozycji stojącej i wynikający z tego ucisk mięśni nóg na ściany żył zatrzymuje odpływ płynów z naczyń do przestrzeni śródmiąższowej. Podczas skurczu mięśni w żyłach głębokich rozwija się bardzo wysokie ciśnienie – ok. 200 mm Hg. Ciśnienie to otwiera zastawki żył głębokich (krew może płynąć w kierunku serca) i zamyka zastawki żył przeszywających, zapewniając w ten sposób siłę

dośrodkową działającą na krew żylną. Udział pompy mięśni obwodowych w powrocie żylnym jest zatem kluczowy. Szacuje się, że podczas wysiłku fizycznego ok. 30% energii niezbędnej do krążenia pochodzi z pracy mięśni nóg. W warunkach CVI zastawki nie są w stanie utrzymać ciężaru słupa krwi, a zatem za obrzęk odpowiedzialny jest refluks w dół. Między innymi z tego powodu warto pamiętać, aby oddziaływać nie tylko na układ żylny, lecz także na układ mięśniowy. Karnityna (L-karnityna) jest podstawowym kofaktorem pośredniego metabolizmu lipidów. Cząsteczka działa jako nośnik długołańcuchowych kwasów tłuszczowych z cytoplazmy komórkowej do mitochondriów, gdzie w wyniku β -oksydacji służą one do produkcji energii dla komórki magazynowanej w postaci ATP. Kwasy tłuszczowe dostarczają energii wszystkim tkankom z wyjątkiem mózgu, będąc jednocześnie głównym źródłem energii dla serca i mięśni szkieletowych. Dodatkowo L-karnityna poprawia trofizm tkanek podporowych poprzez wzmożoną regenerację nabłonka i zmniejsza agregację krwinek czerwonych oraz powstawanie zakrzepów, umożliwiając w ten sposób przepływ krwi przez naczynia krwionośne. Poprzez regulację funkcji mięśni i śródbłonka L-karnityna poprawia powrót żylny [7–9].

Podsumowanie

U pacjentów z CVI i HD występuje wiele objawów, które wymagają zastosowania produktów zawierających racjonalnie skojarzone substancje, co pozwala uzyskać efekt plejotropowy. W pracy opisano jeden z nich, wskazując na sensowność zastosowanych skojarzeń składników czynnych. Skuteczność tych połączeń potwierdzono w badaniach klinicznych. Warto także pamiętać, że optymalna

skuteczność przy niewielkim ryzyku wystąpienia objawów niepożądanych i interakcji z jednocześnie stosowaną politerapią czyni zasadnym wybór takich produktów u pacjentów z CVI i HD.

Piśmiennictwo

1. Rabe E, Guex J, Puskas A i wsp.; VCP Coordinators. Epidemiology of chronic venous disorders in geographically diverse populations: results from the Vein Consult Program. *Int Angiol* 2012; 31: 105-115.
2. Eberhardt R, Rafaetto J. Chronic venous insufficiency. *Circulation* 2014; 130: 333-346.
3. Jawien A, Grzela T, Ochwat A. Prevalence of chronic venous insufficiency in men and women in Poland: multicentre cross-sectional study in 40,095 patients. *Phlebology* 2003; 18: 110-117.
4. Pannier-Fischer F, Rabe E. Epidemiology of chronic venous diseases. *Hautarzt* 2003; 54: 1037-1044.
5. Lee B, Nicolaides A, Myers K i wsp. Venous hemodynamic changes in lower limb venous disease: the UIP consensus according to scientific evidence. *Int Angiol* 2016; 35: 236-352.
6. Edwards SE, da Costa Rocha I, Williamson EM, Heinrich M. *Phytopharmacy: an Evidence-Based Guide to Herbal Medicinal Products*. John Wiley and Sons Ltd. 2015.
7. Taivassalo T, Haller RG. Exercise and training in mitochondrial myopathies. *Med Sci Sports Exerc* 2005; 37: 2094-2101.
8. Angelini C, Semplicini C. Metabolic myopathies: the challenge of new treatments. *Curr Opin Pharmacol* 2010; 10: 338-345.
9. Scarpelli M, Cotelli MS, Mancuso M i wsp. Current options in the treatment of mitochondrial diseases. *Recent Pat CNS Drug Discov* 2010; 5: 203-209.

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Jarosław Woron
Katedra Farmakologii
Uniwersytet Jagielloński *Collegium Medicum*
ul. Grzegórzecka 16
31-531 Kraków
e-mail: j.woron@medi-pharm.pl;
farmakologiawpraktyce@woron.eu