Terapeutické využití léčivého přípravku Cyclo 3 Fort u stavů s malfunkcí žilní stěny

MUDr. Jiří Slíva, Ph.D.

Ústav farmakologie 3. LF UK, Praha

Patologie žilní stěny se v běžné klinické praxi nejčastěji projevuje jako chronická žilní insuficience (CVI). V rámci konzervativní léčby jsou zde často využívána venofarmaka, velmi často i v jejich vzájemné kombinaci. Předložený text shrnuje stávající poznatky o fixní kombinaci *Rusci extractum*, hesperidinu a vitaminu C v léčivém přípravku Cyclo 3 Fort, a to jak z pohledu mechanismu účinku, tak i zhodnocení vlastní klinické zkušenosti a zakotvení ve stávajících doporučených postupech.

Klíčová slova: chronická žilní nedostatečnost, CVI, venofarmaka, *Ruscus*, hesperidin, kyselina askorbová, Cyclo 3 Fort.

Therapeutic use of Cyclo 3 Fort in conditions with venous wall dysfunction

In routine clinical practice, venous wall pathology is most commonly manifested as chronic venous insufficiency (CVI). Venopharmaceuticals are often used here as part of conservative treatment, very often also in their mutual combination. The presented text summarizes the current knowledge about the fixed combination of *Rusci extractum*, hesperidin and vitamin C in the medicinal product Cyclo 3 Fort, both in terms of the mechanism of action and the evaluation of own clinical experience and anchoring in existing guidelines.

Key words: chronic venous insufficiency, CVI, venopharmacs, *Ruscus*, hesperidin, ascorbic acid, Cyclo 3 Fort.

Úvod

Venofarmaka představují bohatě využívanou lékovou skupinu, nikoliv pouze v léčbě chronické žilní insuficience, jakkoliv tato indikace je nejčastěji využívanou. Své uplatnění nacházejí rovněž v symptomatické léčbě hemoroidů či nejrůznějších patologických stavů provázených otokem na podkladě malfunkce cévní stěny (v oftalmologii jde např. o využívání escinu u centrální serózní chorioretinopatie apod.). Využívány jsou též při úrazových stavech, a to s odkazem zejména na jejich antiedematózní a reologický účinek. Zahrnují poměrně pestroutu paletu látek, mezi které patří mj. i výtažky z listnatce.

Listnatec pichlavý (*Ruscus aculeatus*) je vždyzelený polokeř s listovitě rozšířenými pichlavými větévkami uspořádanými do dvou řad. V úžlabích nepatrných podpůrných listenů vyrůstají přisedlé drobné bělavé květy, z nichž zrají zářivě

červené bobule. Přirozeně se vyskytuje ve středomoří, zemích západní Evropy či jihozápadní Asie. Za účinnou je považován kořen – *Rusci rhizoma*.

Účinnými látkami listnatce jsou steroidní saponiny ruscin a ruscoid s aglykony neoruscogeninem a ruscogeninem (souborně označovány jako ruscogeniny), triterpeny a malé množství éterického oleje. Pro upřesnění uvedme, že označení ruscin není synonymem pro rutin (syn. rutosid), což je sice rovněž přírodní flavonoid, avšak přirozeně se nacházející v routě vonné (*Ruta graveolens*), které vděčí za svůj název (pozn.: bohatě je zastoupen rovněž např. v pohance). Výtažek listnatce je vedle řady doplňků stravy především hlavní účinnou látkou léčivého přípravku Cyclo 3 Fort, a sice ve fixní kombinaci s hesperidinem a kyselinou askorbovou. V souladu s platným SPC je určen k léčbě symptomů souvisejících

s cévní a lymfatickou nedostatečností (pocit těžkých nohou, syndrom neklidných nohou, bolesti, otoky, parestezie DK, křeče v lýtku) a k symptomatické léčbě hemoroidů.

Farmakologické vlastnosti

Účinky *Rusci extractum*

Je zřejmé, že hlavní účinky kombinovaného léčivého přípravku Cyclo 3 Fort spočívají v příznivém ovlivnění cévní stěny. Zaznamenáno bylo zvýšení jejího tonusu, a to jak ve studiích *in vitro*, tak *in vivo*, přičemž tento efekt byl patrný ve srovnatelné míře na cévě zdravé i patologické. Na buněčné úrovni je tento efekt dán jednak přímým agonistickým působením na postsynaptických alfa-adrenergických receptorech hladkých svalových buněk cévní stěny, a také nepřímo prostřednictvím facilitovaného uvolnění nor-

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Jiří Slíva, Ph.D., Jiri.Sliva@lf3.cuni.cz

Ústav farmakologie 3. LF UK, Ruská 87, 100 00 Praha 10

Cit. zkr: Med. praxi 2020; 17(5): 341–344

Článek přijat redakcí: 23. 9. 2020

Článek přijat k publikaci: 19. 10. 2020

adrenalinu do synaptické štěrby. Hesperidin a kyselina askorbová tento účinek ještě dále potencují, přičemž zjišťována je i výrazně snížená kapilární permeabilita. Jednotlivé látky tak navzájem působí výrazně synergicky (1). Vedle účinku venotonického a snížení permeability působí daný výtažek i lymfotonicky (2).

Výtažek listnatce navozoval kontrakci izolovaných kutánních žil psa, a to stimulací alfa-adrenergických receptorů prostřednictvím facilitovaného uvolnění noradrenalinu a následné stimulace hladkých svalových buněk cévní stěny (3); obdobných výsledků bylo dosaženo i s izolovanými arterioly a venulami z tváře křečka (4, 5). Ve stejném modelu, a sice v kombinaci výtažku z listnatce a hesperidinu, byl zaznamenán výrazný pokles cévní permeability vyvolaný vazodilatačně působícím bradykininem, leukotriénem B₄ nebo histaminem (6). Zajímavé je jistě i pozorování zvyšující se intenzity žilní kontrakce navozené listnatcem při místním zahřátí a naopak její snížení při aplikaci chladu (7). Intenzita účinku je tedy přímo úměrná teplotě, což ostatně podporují i výsledky další experimentální studie s kožními cévami u psa, ve které se účinek snižoval úměrně klesající teplotě (8). Daný extrakt dále omezuje aktivaci endoteliálních buněk navozenou hypoxií prostřednictvím snížení intracelulárního množství ATP (9). Tento protektivní účinek na endotel za ischemických podmínek je vysvětlován interakcí s buněčným dýcháním na úrovni mitochondrií (10).

Z posledních let je velice zajímavé srovnání účinnosti *Ruscus extractum* s diosminem ve vztahu k ovlivnění mikrocirkulace u křečka (11). Obě látky byly podávány perorálně žaludeční sondou po dobu dvou týdnů, dvakrát denně. V závislosti na velikosti podané dávky vyvolávaly inhibici zvýšení makromolekulární permeability navozené histaminem nebo ischemií s následnou reperfuzí, přičemž *Ruscus* byl v obou případech účinnější. Ten byl rovněž efektivnější při inhibici počtu rolujících a adheřujících leukocytů k cévní stěně (11).

Účinky hesperidinu

Flavonoid hesperidin, nejhojnější bioflavonoid obsažený v citrusových plodech, je flavanový glykosid (glukosid) složený z molekul flavanonu – hesperetinu a disacharidu – rutinosy. Hesperidin byl dříve společně s rutinem a ostatními flavonoidy označován jako tzv. vitamin P. Účinky hesperidinu jsou často uváděny

pod účinky MPFF, tedy mikronizované purifikované flavonoidní frakce sestávající dominantně z diosminu (90 %) a dalších flavonoidů, včetně hesperidinu. Ostatně diosmin je Evropským lékopisem definován jako směs flavonoidů, přičemž se připouští přesně definovaný obsah nečistot (max. 8,5 %). Jednou z nich je i hesperidin (max. 4 %); zbylými jsou isorhoifolin a linarin (max. 3 % každé), diosmetin (max. 2 %), 6-iododiosmin (max. 0,6 %) a acetoisovanillon (max. 0,5 %) (12).

Četné studie s MPFF poukazují na pozitivní ovlivnění mikrocirkulace a lymfatické drenáže, kapilární filtrace, fragility a permeability či venózního tonu (13, 14). V případě hesperidinu je navíc popisován i pozitivní účinek na složení krevních lipidů – zvýšení HDL za současného snížení celkového cholesterolu (zejména inhibicí 3-hydroxy-3-metylglutaryl-koenzym A reduktázy (*HMG-CoA reduktáza*) a acyl-koenzym A: cholesterol acyltransferázy (*ACAT*)) a triacylglycerolů. Dále je popisován i mírně diuretický účinek rezultující v pokles krevního tlaku (studie s potkanem) (15–18). Experimentální studie dále prokázaly, že hesperidin působí protektivně na endoteliální buňky vystavené hypoxii, zřejmě v důsledku stimulace mitochondriálních enzymů, zejména sukcinát dehydrogenázy. Bylo také zjištěno, že hesperidin zvyšuje hladiny folátu, který má potenciál snižovat plazmatickou koncentraci homocysteinu, čímž se podle literárních údajů snižuje riziko kardiovaskulárních chorob (9). Dále byl prokázán i inhibiční potenciál hesperidinu na aktivitu cyklooxygenáz, čemuž odpovídá snížené množství tvořených prostaglandinů, zejména PGE₂ a inducibilní NO-synthasy (19). Všechny tyto procesy ve výsledku vedou ke snížení distenzibility žilní stěny, urychlenému žilnímu návratu a snížené permeabilitě vlásečnic.

Účinky kyseliny askorbové

Kyselina askorbová je sacharid s antioxidačními vlastnostmi (její L-enantiomer je znám právě jako vitamin C), přičemž její název je historicky odvozen od předpony „a“ vyjadřující zápor a slova „*scorbuticus*“, tedy kurděje. Společně se železem působí jako kofaktor prolylhydroxylázy a lysylhydroxylázy, a je tak esenciální pro syntézu kolagenu, tedy nejvýznamnějšího proteinu mezibuněčné hmoty pojivové tkáně. Ovlivněním aktivity enzymů regulujících transkripci proteinů se nepřímo podílí na endoteliální funkci, proliferaci a přežití jeho buněk. Bylo též zjištěno, že as-

korbát zesiluje bariéru endotelu, čímž významně moduluje propustnost cévní stěny (20).

U hladkých svalových buněk cévní stěny askorbát inhibuje dediferenciaci, nábor a proliferaci v místech poškozené stěny. U makrofágů askorbát snižuje oxidační stres související s jejich aktivací a snižuje absorpci a degradaci oxidovaného LDL-cholesterolu (21).

Komplexní účinek trojkombinace

V kontextu uvedeného lze říci, že komplex zde pojednávaných účinných látek efektivně zvyšuje žilní a lymfatický tonus, protektivně působí na mikrocirkulaci a navíc omezuje zánět. Právě protizánětlivá složka je aktuálně velmi akcentována, neboť se takto zabráni aktivaci endoteliálních buněk vlivem hypoxie a omezí se chemoatrakce a migrace leukocytů (9).

Klinické zkušenosti

Léčivý přípravek Cyclo 3 Fort je v České republice indikován k léčbě symptomů souvisejících s cévní a lymfatickou nedostatečností (pocit těžkých nohou, syndrom neklidných nohou, bolesti, otoky, parestezie DK, křeče v lýtku), a k symptomatické léčbě hemoroidů.

V publikované literatuře je řada studií popisujících možný přínos tohoto přípravku oproti jiným venofarmakům či placebo (22, 23). Publikována byla i monografie shrnující využití Cyclo 3 Fort ve výše uváděných indikacích (24). Z pohledu evidence based medicine lze za nejvýznamnější označit shodu okolností i k danému tématu nejnovější meta-analýzu klinických studií hodnotících vliv této léčby na symptomy provázející CVI. Analyzováno bylo celkem 20 placebem kontrolovaných a dvojitě zaslepených randomizovaných klinických studií a 5 randomizovaných studií s aktivním komparátorem. Napříč všemi studiemi byla účinnost přípravku Cyclo 3 Fort porovnávána oproti výchozímu stavu. Analýzou dat od celkem 10 246 osob byl oproti placebo zaznamenán přínos aktivní léčby ve smyslu signifikantního zlepšení symptomového skóre, tj. pozorován byl pokles intenzity bolesti, výskyt křečí, pocit těžkých nohou i výskyt parestezie. Signifikantně oproti placebo poklesla i žilní kapacita a zmenšil se rozsah edému, respektive zmenšil se obvod lýtky i kotníku (25).

Uvedené výsledky korespondují i se závěry novější analýzy 124 osob s CVI léčených ambulantně. Iniciálně pozorovaná bolest, těžké nohy,

INZERCE