

platných doporučených postupů (2–4). Jak je patrné z tabulky, mikronizovaná purifikovaná flavonoidní frakce obsahující diosmin a hesperidinovou frakci, má v indikaci úpravy příznaků chronické žilní nemoci nejsilnější doporučení pro užití, tj. v kategorii 1, a silný či středně silný průkaz účinku v kategorii A či B. V indikaci hojení žilních ulcerací (v kombinaci s lokální a kompresní léčbou) je uváděna jako jediná účinná léčba (v kategorii IB). Samotný nemikronizovaný či syntetický diosmin má doporučení pro užití jen slabé, stejně tak je velmi slabý průkaz účinku (kategorie 2C).

Jsme tedy v situaci, kdy fixní kombinace mikronizovaného diosminu s hesperidinovou frakcí (MPFF) má nejvyšší doporučení pro užití na základě kvalitních a konzistentních klinických studií, kdežto samotný diosmin, zejména není-li mikronizován, má doporučení pouze na úrovni „možno zvážit použití“. To znamená „bez jasných dokladů o efektu“. Je tedy mezi hesperidinem a diosminem rozdíl ve farmakologickém účinku, který vede k synergistickému působení? Nebo je hesperidin skutečně jen neúčinný „balast“ a veškerý efekt je dán diosminem?

### a) Má hesperidin vlastní farmakodynamický účinek?

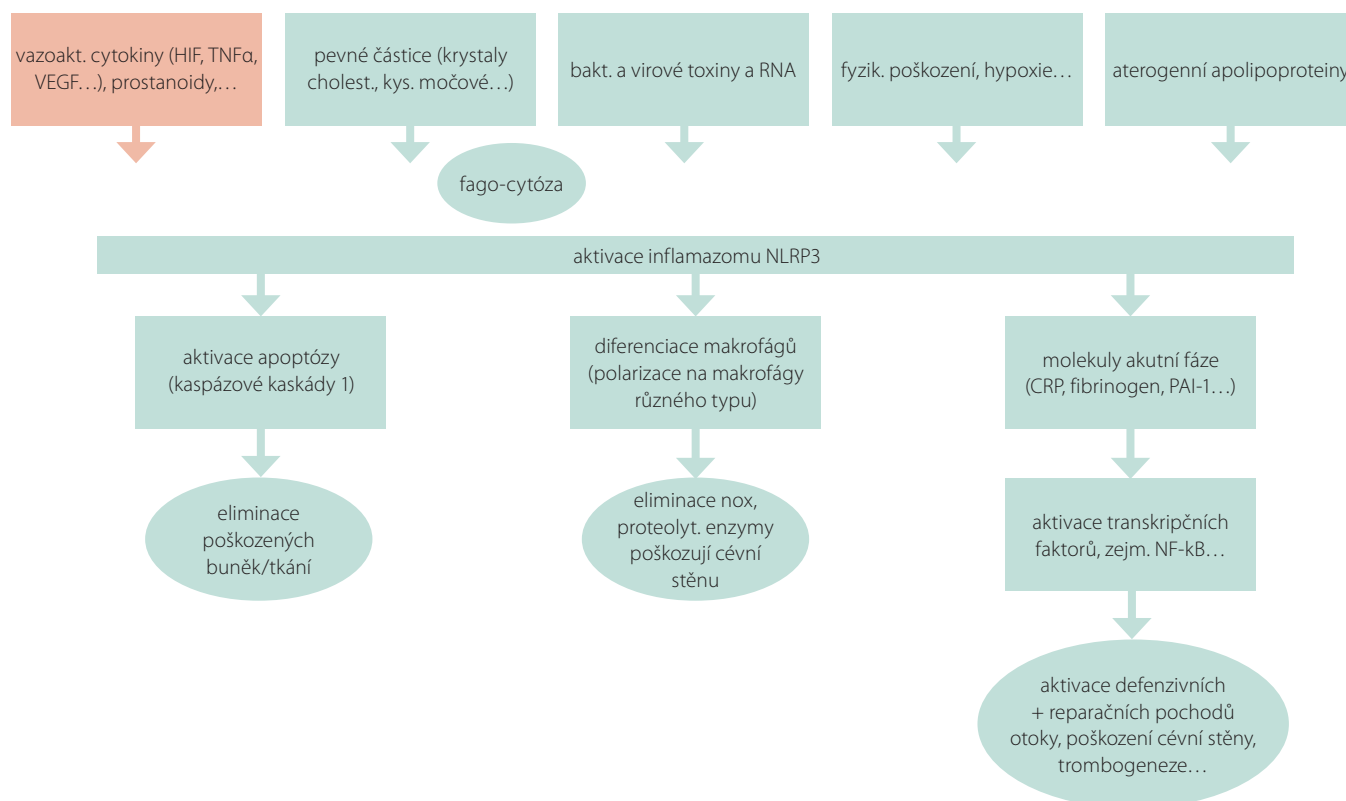
Hesperidin (HSD) a jeho aglykon – hesperetin (HST), jsou dva flavonoidy z citrusů, které do sebe vzájemně přecházejí. Proto je nutno uvažo-

vat, že jejich biologické vlastnosti jsou stejné a označujeme je HSD/HST. Zcela novým poznatkem je významný vliv HSD/HST v inhibici zánětlivých reakcí. Toho je docíleno přímým zásahem do imflamazomové kaskády. Vlastní zánět (tedy zánětlivé reparační pochody) se výrazně podílí na klinických projevech chronické žilní nemoci, resp. žilní insuficience. Regulační cytokiny typu tumor necrosis faktoru  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), interleukinů (zejm. IL1- $\beta$  a IL6) a další působky aktivují „efektory“, tedy proteiny označované jako molekuly akutní fáze. Mezi tyto proteiny patří zejména C-reaktivní protein (CRP), který aktivuje zánětlivou odpověď tkání, tkáňový faktor aktivující mimo jiné trombogenezi (TF – tissue factor), či inhibitor plasminogenového aktivátoru 1 (PAI-1), který tlumí fibrinolýzu (Obr. 1).

Z předloženého obecně přijatého schématu je možno odvodit, že jak potlačení zánětlivé reakce, tak zásah do hemostázy (potlačení trombogeneze a normalizace trombolýzy) má v chronické žilní insuficienci zásadní význam, a sice jak pro mikrocirkulaci a riziko edému tkání, tak pro riziko trombotizace. Doklady o inhibici regulačních cytokinů (interleukinů i TNF $\alpha$ ) a nejdůležitějšího efektoru zánětlivé kaskády – CRP – po podání hesperidinu je doložen jak daty experimentálními, tak klinickými studiemi.

Experimentální studie dokládají, že hesperidin inhibuje jak řadu cytokinů (zejm. TNF $\alpha$  a interleukiny 1 a 6), tak vazoadhezivních molekul (selektin, intercelulární či vaskulární adhezní molekuly ICAM, resp. VCAM). Tyto

**Obr. 1.** Význam aktivace zánětlivé kaskády (inflamazomu NLRP3) v etiopatogenezi chronické žilní insuficience. Celá řada nox – hypoxie, vzestup žilního tlaku, infekce, aterogenní lipoproteiny (resp. jejich apolipoproteiny) či poškození cévní stěny s uvolněním cytokinů, prostanooidů a dalších mediátorů vede k aktivaci obecné reakce na poškození – k aktivaci inflamazomu NLRP3. Dochází k aktivaci apoptotické kaskády, která na jedné straně odstraní poškozené buňky, nicméně může vést k úbytku buněčných elementů v cévní stěně. Aktivace a diferenciace makrofágů vede mimo jiné k uvolnění řady proteáz, elastáz a kolagenáz, které pak žilní stěnu přímo poškodí. Poslední reakcí je aktivace molekul akutní fáze, zejména C-reaktivního proteinu. Ten, vedle toho, že aktivuje komplement a umožní opsonizaci bakterií, dále propaguje zánětlivou reakci a poškozuje endotelie i ostatní složky žilní stěny. Fibrinogen a inhibitor plasminogenového aktivátoru 1 pak mají protrombotický efekt. Aktivace mitotické reakce, zejména nukleárního transkripčního faktoru  $\kappa$ B, iniciuje přestavbu žilní stěny. Výsledkem je pak oslabení žilní stěny, varikózní přeměna, tortuozita a trombotická pohotovost.



Vysvětlivky: HIF – hypoxií indukovaný faktor, VEGF – vaskulární endotelální růstový faktor, TNF $\alpha$  – tumor necrosis faktor  $\alpha$ , CRP – C-reaktivní protein, PAI-1 – inhibitor plasminogenového aktivátoru, NF $\kappa$ B – nukleární transkripční faktor  $\kappa$ B