

molekuly výrazně ovlivňují expresi biologicky vysoce aktivních glykosaminoglykanů, významné složky endoteliálního povrchu. Jejich přítomnost (jako heparany a dermatany) je nutná k zachování nesmáčivosti endotelu (antitrombotické působení), k regulaci proliferace buněčných složek cévní stěny (reparace defektů) a k zajištění defenzivních pochodů (např. obrana proti infekci či metastazování nádorů).

Podobně hesperidin tlumí celou řadu regulačních mechanismů počínaje nukleárním transkripčním faktorem spouštějícím celou kaskádu imflamazomu – tj. faktorem NF- κ B, tlumí expresi inducibilní NO-syntázy (iNOS) v místě zánětlivé reakce a inhibuje prozánětlivou cyklooxygenázu 2. typu (COX-2) a snižuje expresi prozánětlivých kináz typu MAPK (mitogen-activated protein kinases). Dominantní klinický význam má zřejmě inhibice COX-2, enzymu syntetizujícího vazodilatační prozánětlivé prostaglandiny, které vedle aktivace imflamazomu aktivují též bolestivé podněty. Následné snížení nabídky molekul akutní fáze, konkrétně CRP, vede k potlačení zánětu na více úrovních (5–8). Jednotlivá místa působení jsou uvedena na Obr. 2.

Platnost těchto pozorování u člověka byla potvrzena v klinických studiích provedených na zdravé populaci i v subpopulacích, kdy jsou molekuly akutní fáze aktivované (9). Takovými populacemi jsou diabetici, nemocní s aterosklerotickou příhodou či s metabolickým syndromem (10–12). Doklad o tom, že se jedná skutečně o efekt hesperidinu, byl podán ve studii, kdy změny sledovaných zánětlivých cytokinů významně korelovaly s plazmatickou hladinou hesperidinu (13).

Můžeme tedy uzavřít, že hesperidin má vlastní farmakodynamický účinek, konkrétně *snižuje nežádoucí zánětlivou reakci provázející žilní insuficienci a nepřímo zasahuje též do aktivace hemostázy a fibrinolýzy.*

b) Jaký je farmakodynamický efekt monokomponentního diosminu?

Též druhý biologicky aktivní flavonoid – diosmin – má celou řadu farmakodynamických účinků. Účinek diosminu je převážně zprostředkovaný jeho metabolitem – aglykonem diosmetinem. Jak v experimentu, tak v klinických studiích byl doložen protizánětlivý, antitrombotický účinek. Dále doložen antiexudativní efekt vedoucí k resorpci případných edémů tkáně (14–16).

Effekt MPFF, tedy kombinace diosmin/hesperidinová frakce, dokládá řada studií, často studií velmi kvalitních. Naproti tomu monokomponentnímu diosminu dosud velká pozornost věnována nebyla. Není dostupná žádná in extenso publikovaná studie, která by srovnávala účinek diosminu proti placebo. Jediná studie s názvem EDEN byla v r. 2013 přednesena pouze ve formě přednášky a in extenso nebyly výsledky studie dosud publikovány (17). Tato dvojitě zaslepená, randomizovaná studie sledovala efekt diosminu 600 mg 1x denně (tedy v dávce nižší, než je doporučena) na ústup „bolestivých potíží“ u téměř 400 nemocných s chronickou žilní nedostatečností. Primárním cílem byla změna bolesti měřená na vizuální analogové škále pro hodnocení bolesti venózní etiologie. Výsledky neukázaly statisticky významný rozdíl v účinnosti ve srovnání s placebem. Nutno však zdůraznit, že v této studii byl diosmin poddáván a léčba trvala jen 28 dnů, tedy nelze říci, že léčba byla prováděna lege artis. Hodnota studie je tak malá.

Druhou studií je recentně publikovaná práce, bohužel nekontrovaná, která sledovala efekt diosminu v dávce 2x 600 mg na cytoky-

účastníci se zánětlivé kaskády – imflamazomu a na řadu růstových faktorů (18). Po tříměsíční léčbě u 35 nemocných s žilní insuficiencí došlo k významnému poklesu tumor necrosis factor α (TNF α), vascular endothelial growth faktoru (VEGF-A a VEGF-C), fibroblast growth faktoru 2 (FGF2) a interleukinu 6 (IL-6). Ze subjektivních ukazatelů došlo k mírné redukci otoků dolních končetin (obvod kotníku poklesl z 31,5 cm na 29 cm) a asi polovina nemocných udávala zmírnění bolestí. I přes absenci kontrolní skupiny je, podobně jako u hesperidinu, doložen protizánětlivý účinek diosminu, pokles koncentrace sledovaných markerů zánětu byl skutečně významný. Např. v případě TNF α klesla koncentrace na 30 % výchozích hodnot. Naproti tomu efekt na klinické parametry, s ohledem na otevřenou a nekontrovanou studii, přesvědčivý není. Místa působení jednotlivých faktorů uvedena na Obr. 2.

Shrneme-li, pak je dobře doložen protizánětlivý a protektivní efekt diosminu při standardním dávkování, nicméně nelze říci, že by byl doložen efekt na otoky a bolestivé příznaky provázející chronickou žilní insuficienci.

c) Liší se efekt samotného diosminu od diosminu v kombinaci s hesperidinovou frakcí (MPFF)?

Tato otázka je významná, v řadě případů jsme svědky, že teprve kombinace dvou léčiv vede k validnímu efektu.

Experimentální studie sice nemusí odpovídat klinické praxi, nicméně většina dokladů o farmakologických účincích léčiv je získána v laboratořích v pracích na zvířeti. Dostupná je práce na křečcích, kde autoři porovnávali antiexudativní efekt samotného diosminu a efekt jednotlivých složek MPFF (diosminu, hesperidinu, isorhoifolinu a linarinu). Experimentálně sledovaný efekt odráží klíčový efekt klinický. Závěrem článku autoři shrnují výsledek: „Hesperidin, linarin a isorhoifolin, každý samostatně měl antiexudativní účinek větší než diosmin. Mikronizovaná purifikovaná flavonoidní frakce snižuje permeabilitu více než kterákoli ze složek podaných samostatně a lze předpokládat, že flavonoidy obsažené v MPFF mají synergistický účinek“ (19).

Jsou dostupné tři studie porovnávající diosmin proti kombinaci diosminu s hesperidinovou frakcí (MPFF), všechny z devadesátých let minulého století. Jediná, zcela nedávná studie, bohužel nebyla dosud zveřejněna, byť uběhly téměř dva roky od ukončení. Jak tomu bývá v podobných případech, příčinou zprodnění mohou být rozpaky nad získanými výsledky. Podívejme se však na výsledky dosavadních studií.

První dvojitě zaslepená randomizovaná studie zahrnovala 90 pacientů s chronickou žilní insuficiencí (20). Jedné podskupině pacientů byl podáván nemikronizovaný diosmin v dávkách 1 000 mg denně a druhé podskupině pacientů byla podávána MPFF v dávkách 1 000 mg denně, a to po dobu průměrně 28 dnů. Byly sledovány „funkční klinické příznaky“, tj. pocit tíhy, bolesti aj. v dolních končetinách, údaj o edému získán měřením obvodu kotníku, průtokové parametry získány pletysmografickým vyšetřením s 20, 40 a 60 mm Hg žilní okluzí. Vedle účinnosti byla sledována též tolerance terapie. Podávání MPFF bylo v hodnocení parametru „zmenšení obvodu kotníku“ i v objektivně zjištěných hodnotách žilní perfuze při pletysmografii statisticky významně účinnější než podávání diosminu, stejně tak byla lepší spokojenost účastníků studie s efektem léčby měřené ústupem potíží. Všechny uvedené ukazatele byly při léčbě MPFF (proti nemikronizovanému