

Interakcie venoaktívnych rastlinných metabolitov

Doc. PharmDr. Szilvia Czigle, PhD., Mgr. Jaroslav Tóth, PhD.

Univerzita Komenského v Bratislave, Farmaceutická fakulta, Katedra farmakognózie a botaniky

Terapia chronickej žilovej choroby (CVD) a chronickej vénovej insuficiencie (CHVI) je komplexná: úprava životosprávy, liečebná rehabilitácia, kompresívna liečba, sklerotizácia, operácia a užívanie venofarmák. Venotoniká – prírodné (extrakty alebo izoláty), semisyntetické a syntetické – sa používajú v každom štádiu ochorenia. V literatúre sa však vyskytujú údaje, ktoré upozorňujú na nebezpečenstvo možných interakcií venoaktívnych látok nielen s liečivami, ale aj s inými liečivými rastlinami.

Kľúčové slová: CVD, CHVI, venotoniká, flavonoidy, saponíny, extrakty, interakcia

Interactions of venotonic herbal metabolites

The therapy of chronic venous disease (CVD) and chronic venous insufficiency (CHVI) is complex: life regimen adjustment, rehabilitation, compression bandages, sclerotherapy, surgery and medication with venotonics. Venotonics – herbal medicines (extracts and isolated compounds), semi-synthetics and synthetics – are used in every disease stadium. Literature data leads to concerns on interactions of venotonics with medicinal mass products and herbal medicines, or medicinal plants as well.

Key words: CVD, CHVI, venotonics, flavonoids, saponins, extracts, interaction

Prakt. lekár., 2019;9(3):130-136

Úvod

Chronická žilová choroba (CVD) patrí medzi najčastejšie chronické ochorenia, ktoré postihujú 40 až 60 % žien a 15 až 30 % mužov. Na Slovensku sú varixy dolných končatín prítomné u 60,5 % žien, pričom kmeňové varixy u 14,4 %, retikulárne varixy u 15,4 % a metličky u 30,7 %. Ochorenie má vplyv nielen na samotného pacienta (zníženie kvality života), ale aj na celú spoločnosť. Ide tak o priame (diagnostika, liečba) a nepriame náklady (znížená pracovná schopnosť) pre spoločnosť (1).

Chronická žilová choroba (CVD) zahŕňa všetky ochorenia či anomálie žilového systému dolných končatín s chronickým priebehom (1).

Chronická vénová insuficiencia (CHVI) je termín, ktorý sa používa len pre závažné formy choroby, pri ktorých vzniká vénová hypertenzia v žilovom systéme, prejavujúca sa opuchom končatiny, trofickými kožnými zmenami a vredom predkolenia (1). Etiopatogenéza CVD je znázornená na obrázku 1 (2, 3).

Príznaky: dilatované žily, tzv. krčové žily, bolesť, edém, hyperpigmentácia, vred predkolenia (4).

Widmerova klasifikácia CHVI (1978):

1. stupeň: strapcovité, rozšírené žily, *corona phlebectatica*, edém;
2. stupeň: trofické kožné zmeny – lipodermatoskleróza, biela atrofia;

3. floridný alebo zahojený vred predkolenia (5).

Od roku 1995 sa celosvetovo používa **klasifikácia chronických žilových ochorení CEAP** (klinická/Clinical – etiologická/Etiology – anatomická/Anatomical – patofyziologická/Pathophysiology). V roku 2004 sa táto klasifikácia modifikovala (1, 5). Presná klasifikácia ochorenia je nevyhnutná pre racionálnu liečbu pacienta.

Objektívne klinické znaky tvoria základ **klinickej klasifikácie** CVD (tabuľka 1): C1, C2, C3, C4a, C4b, C5, C6. Pri asymptomatickom priebehu sa dopĺňa o písmeno „a“. V prípade prítomnosti subjektívnych ťažkostí sa klasifikácia

dopĺňa o písmeno „s“. Zhoršenie subjektívnych príznakov nastáva najmä na konci dňa, pri dlhom stoji, v sede; naopak, príznaky ustupujú v ľahu a pri chôdzi; ďalšie zhoršenie je možné teplom (kúpele) a podľa hormonálneho stavu (pred menštruáciou, počas gravidity, pri hormonálnej liečbe) (5).


Etiologicky rozoznávame kongenitálne, primárne a sekundárne príčiny (tabuľka 2) CVD, 70 až 90 % ochorení je primárnych.

Podľa **anatomickej lokalizácie** sa CVD rozdeľuje na povrchovú, hĺbkovú a spojovaciu (tabuľka 3). Môže byť zasiahnutý jeden, dva alebo aj všetky tri žilové systémy. Povrchová venózna cho-

Obrázok 1. Etiopatogenéza CVD (podľa 3)



Tabuľka 1. Klinická klasifikácia CVD systémom CEAP – klinické prejavy (podľa 1, 3, 5)

C1	C2	C3	C4a	C4b	C5	C6
						
teleangiektázie	kŕčové žily	edém	hyperpigmentácie alebo ekzém	lipodermatoskleróza alebo biela atrofia	kožné zmeny (idem) + zhojený ulcus	ulcus cruris

Pozn.: Objektívna klasifikácia sa ďalej dopĺňa o subjektívne hodnotenie priebehu ochorenia: a = asymptomatická forma, s = symptomatická forma (pocit „ťažkých nôh“, únava dolných končatín, pocit napätia a opúchania, pocit horúčavy, svrbenie kože, kŕče v lýtkach, bolesti nôh)

roba je charakterizovaná anatomickými a patofyziologickými abnormalitami (porušená stena žily, insuficientné chlopne, dilatácia žily, reflux krvi) v povrchovom žilovom systéme, hĺbková žilová choroba je charakterizovaná anatomickými a patofyziologickými abnormalitami v hĺbkových žilách a choroba spojovacieho systému je charakterizovaná anatomickými a patofyziologickými abnormalitami v perforujúcich (spojovacích) žilách. Uvedené tri typy CVD/CHVI sa môžu vyskytovať izolovane, alebo súčasne (1, 5).

Patofyziologicky možno CVD rozdeliť na 4 skupiny (tabuľka 4). Primárne ochorenie je dôsledkom patologickeho refluxu. Pri posttrombotickom zohráva svoju úlohu reflux a obštrukcia (1, 5, 6).

Rizikové faktory CVD

- Neovplyvniteľné: vek, pohlavie, gravidita, genetické faktory (varixy, ulcus cruris, tromboembólia v rodinnej anamnéze);
- ovplyvniteľné: obezita, práca v stoji, ploché nohy, sedavý spôsob života, tesné oblečenie, nedostatok vlákniny;
- stravovacie návyky, fajčenie, liečba (napr. hormonálna) (2).

Úprava životospŕavy

- Kontrola hmotnosti;
- pravidelná športová aktivita (plávanie, bicyklovanie, chôdza) denne aspoň 30 minút;
- vyhýbať sa dlhému státiu, sedeniu alebo noseniu ťažkých bremien;
- zníženie konzumácie alkoholu, kávy, fajčenia;
- strava bohatá na vlákninu a vitamín C, dostatok tekutín;

Tabuľka 2. Klinická klasifikácia CVD systémom CEAP – etiológia ochorenia (podľa 1, 3, 5)

Ec	Ep	Es	En
kongenitálna	primárna	sekundárna	neidentifikovaná
		posttrombotická (hĺbková trombóza) poúrazová (strelná, bodná) iná	

Ec – klinická klasifikácia CVD systémom CEAP – etiológia ochorenia: kongenitálna, En – klinická klasifikácia CVD systémom CEAP – etiológia ochorenia: neidentifikovaná, Ep – klinická klasifikácia CVD systémom CEAP – etiológia ochorenia: primárna, Es – klinická klasifikácia CVD systémom CEAP – etiológia ochorenia: sekundárna

Tabuľka 3. Klinická klasifikácia CVD systémom CEAP – anatomická lokalizácia (podľa 1, 3, 5)

As	Ad	Ap	An
povrchové žily	hĺbkové žily	spojovacie/ perforujúce žily	neidentifikovaná lokalizácia

Ad – klinická klasifikácia CVD systémom CEAP – anatomická lokalizácia: hĺbkové žily, An – klinická klasifikácia CVD systémom CEAP – anatomická lokalizácia: neidentifikovaná lokalizácia, Ap – klinická klasifikácia CVD systémom CEAP – anatomická lokalizácia: spojovacie/perforujúce žily, As – klinická klasifikácia CVD systémom CEAP – anatomická lokalizácia: povrchové žily

Tabuľka 4. Klinická klasifikácia CVD systémom CEAP – patofyziológia ochorenia (podľa 1, 3, 5)

Pr	Po	Pr, o	Pn
reflux	obštrukcia	reflux + obštrukcia	neidentifikovaná

Pn – klinická klasifikácia CVD systémom CEAP – patofyziológia ochorenia: neidentifikovaná, Po – klinická klasifikácia CVD systémom CEAP – patofyziológia ochorenia: obštrukcia, Pr – klinická klasifikácia CVD systémom CEAP – patofyziológia ochorenia: reflux, Pr, o – klinická klasifikácia CVD systémom CEAP – patofyziológia ochorenia: reflux + obštrukcia

- nenosiť obtiahnuté oblečenie, škrtiace ponožky a podkolenky;
- nenosiť topánky bez podpätku alebo s príliš vysokým podpätkom (optimálna výška podpätku je 3 – 5 cm);
- polohovanie končatín počas oddychu;
- vyhýbať sa prehriatiu na slnku, prekurým priestorom;
- obmedziť kúpanie sa v horúcej vode, obmedziť návštevy sauny (1).

Terapia CVD a CHVI

Terapia chronickej žilovej choroby (CVD) a chronickej vénovej insuficiencie (CHVI) prešla v posledných rokoch značnými zmenami. Postupne sa redukoval sortiment venofarmák, ktoré mohol

preskribovať lekár. Rovnako zmeny postupne nastali aj v oblasti zdravotníckych pomôcok určených na podpornú liečbu (zdravotné pančuchy, pančuchové nohavice, návleky a iné pomôcky na kompresívnu liečbu) v dôsledku sledovania nákladovej efektívnosti vynaloženia prostriedkov verejného zdravotného poistenia (7, 8, 9). Na súčasný trend užívania venofarmák má čoraz väčší vplyv lekárnik. Vo verejnej lekárni, v priestore pre diskretný rozhovor, má lekárnik možnosť neverejnej konzultácie s pacientom. Jej výsledkom je návrh rôznych možností liečby a voľba najvhodnejšej alternatívy pre pacienta. Súčasná sieť verejných lekární je dobrá a poskytuje pacientom

Tabuľka 5. Liečba CHVI podľa klinického štádia CEAP (podľa 1)

	Ovplyvnenie rizikových faktorov	Kompresívna liečba	Farmakoterapia (venofarmaká)	Skleroterapia	Chirurgická liečba	Liečebná rehabilitácia
C0s	+++	+	++	-	-	+
C1a	+++	+	-	+++	-	+
C1s	+++	++	++	++	-	+
C2a	+++	++	+	++	++	++
C2s	+++	++	+++	++	+++	++
C3a, s	+++	+++	+++	+	++	+++
C4a, s	+++	++	++	++	+++	+++
C5a, s	+++	++	++	++	+++	+++
C6a, s	+++	++	+++	++	++	+++

Obrázok 2. Liečebná rehabilitácia – cvičenia pre zdravé nohy (podľa 15)

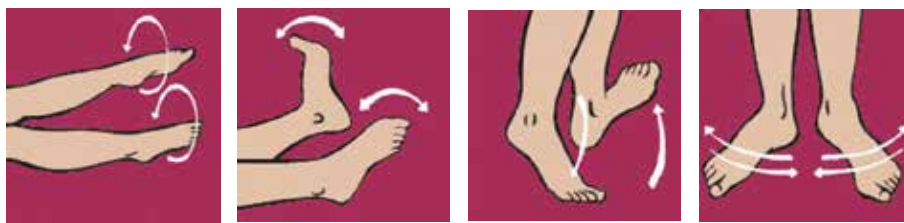


Krúžte nohami ako pri bicyklovaní (opakujte cvik 15 – 20-krát)

Kmitajte nohami ako pri strihaní (opakujte cvik 15 – 20-krát)

Chodte po pätách

Vyťahujte sa na špičky



Krúžte oboma nohami v malých kruhoch jedným, potom opačným smerom 10-krát

Striedavo pomaly napínajte chodidlá smerom dopredu a naspäť (opakujte 20-krát)

Prenášajte svoju hmotnosť zo špičky na pätu a späť

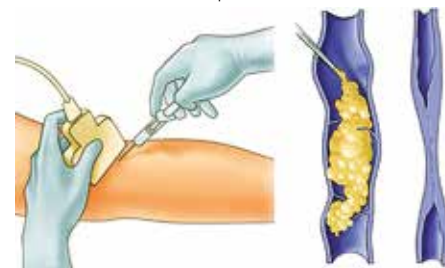
Špičky chodidiel striedavo spojte a odkloňte

v prípade konzultácie liečby možnosť rýchleho kontaktu s lekárnikom, bez predchádzajúceho objednania a v dlhších otváracích hodinách. Hlavným cieľom lekárnika bolo a stále zostáva zlepšenie kvality života pacientov (10, 11).

Terapia CVD a CHVI je komplexná (tabuľka 5). Okrem úpravy životosprávy, pravidelnej liečebnej rehabilitácie (obrázok 2) je dôležitá kompresívna liečba (=

podpora žilového návratu) (tabuľka 6). Venoaktívne lieky, venofarmaká (tabuľka 7) – prírodné (rastlinné lieky alebo tradičné rastlinné lieky, ako aj izoláty), semisyntetické a syntetické – sa používajú v každom štádiu ochorenia. Z flavonoidov – izolát rutin sa absorbuje z 5 až 10 %, polosyntetický derivát, oxerutín 10 % a troxerutín 45 %; zmes diosmínu a hesperidínu 60 %. V niektorých štádiách

Obrázok 3. Skleroterapia



ochorenia sa používa sklerotizácia (obrázok 3) a chirurgická liečba. Často jednoznačné klinické dôkazy účinnosti liečby chýbajú (1, 2, 4, 6, 12, 13, 14, 15, 16, 17).

Mechanizmus účinku venoaktívnych liekov – venofarmak – je komplexný, často ide o venoprotektívny účinok, ktorý je spojený s protizápalovým účinkom (inhibíciou COX – cyklooxygenáza, LOX – lipoxigenáza), účinnok na úrovni mikrocirkulácie (zvýšením deformability erytrocytov), zároveň sa znižuje kapilárna permeabilita, lámavosť kapilár a zvyšuje sa kapilárna rezistencia. Zlepšenie mikrocirkulácie pozitívne ovplyvňuje aj lymfatickú drenáž. Protizápalová aktivita zahŕňa inhibíciu uvoľňovania histamínu zo žirných buniek a zároveň supresívny účinok na proliferáciu T-buniek, syntézu IL-2 (interleukín) a sekréciu IgA, IgG a IgM (imu-

Tabuľka 6. Výber liečebných kompresívnych pančúch a návlekov (podľa 14)

	večerný opuch varikóza tele-angiektázie	kŕčové žily bez komplikácie	kŕčové žily s komplikáciami	po skleroterapii	po chirurgickej liečbe	vredy predkolenia (po re-sorpčii edému)	zmeny na pokožke	žilová nedosta-ťnosť počas gravidity	prevencia hlbokaj žilovej trombózy	hlboká žilová trombóza	posttrombotický syndróm	lymfedém
10 – 15 mmHg	++	++						++	++			
15 – 20 mmHg		++	+	++	++			++	++			
20 – 36 mmHg			++	+	++	++	++	+		++	++	
> 36 mmHg							+				+	++

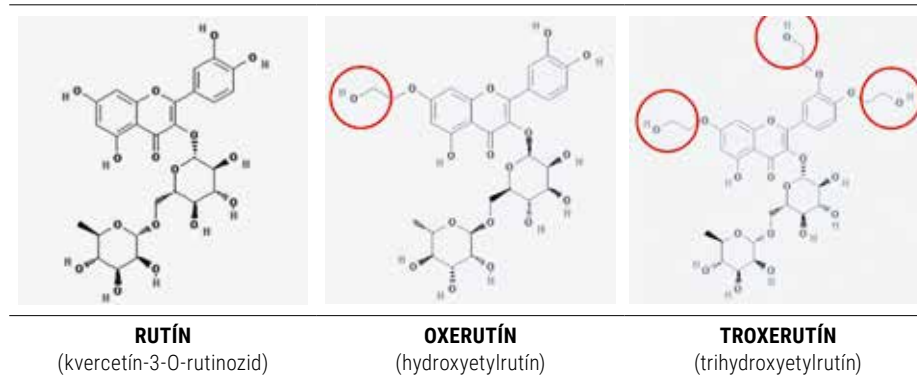
Tabuľka 7. Klasifikácia venoaktívnych liekov, venofarmák (1, 2, 4, 5, 16, 17, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34)

Pôvod	Liečivo	
prírodný	flavonoidy	
	rutín	
	diosmín	
	hesperidín	
	MPPF*	
	saponíny	escín
	rastlinné lieky alebo tradičné rastlinné lieky	Ginkgonis folium
		Hippocastani cortex
		Hippocastani semen
		Meliloti herba
Myrtilli fructus recens		
Rosmarini aetheroleum		
Rosmarini folium		
Rusci radix		
Vitis viniferae folium		
semisyntetický	oxerutín	
	troxerutín	
	tribenozid	
syntetický	kalcium dobezilát	
	heptaminol	
	naftazón	
	dietylamín	

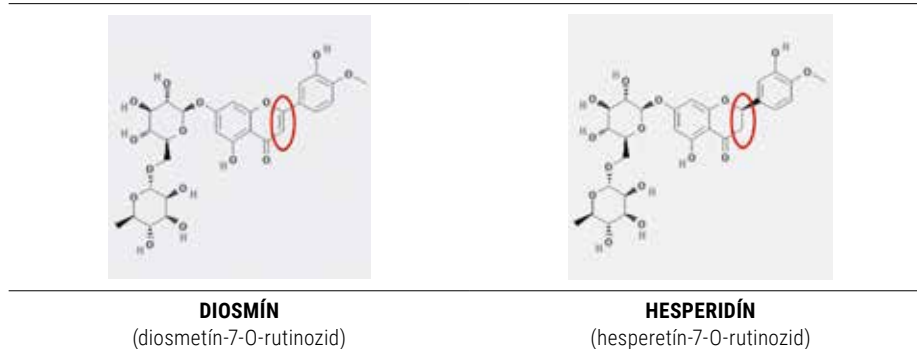
Pozn.: *MPPF – čistená mikronizovaná flavonoidná frakcia: diosmínu a hesperidínu (9 : 1)

noglobulíny), ale aj ovplyvnenie aktivity krvných doštičiek, eozinofilov, neutrofilov, bazofilov, makrofágov a monocytov; nastáva aj inhibícia PLA₂ (fosfolipáza A2), COX-1 a LOX, inhibícia produkcie IL-1 β , IL-6 (interleukíny) a TNF- α , zníženie tvorby NO prostredníctvom zníženia aktivity iNOS (indukovateľná NO syntáza) a potlačenia jej expzie v rôznych typoch buniek. Táto protizápalová aktivita prispieva k inhibícii vzniku reaktívnych foriem kyslíka a následného oxidačného poškodenia cievnych stien, preto flavonoidy, triesloviny pôsobia aj venoprotektívne, venotonicky. K tomuto účinku prispieva aj aktivácia CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) a následná kaskáda procesov, ktorej výsledkom je zlepšená funkcia endotelu ciev. Mierny vazodilatačný účinok flavonoidov sa vysvetľuje relaxáciou hladkého svalstva ciev prostredníctvom inhibície proteínkinázy C a fosfodiesterázy, zvýšením dostupnosti bradykinínu na bradykinínových receptoroch B₂ a s tým spojeným zvýšením produkcie NO, PGE₂ a PGI₂ (prostaglandíny E₂,

Obrázok 4. Flavonoly – deriváty kvercetínu



Obrázok 5. Flavóny – deriváty diosmetínu, flavanóny – deriváty hesperetínu



I₂). K účinku prispieva aj pokles vtoku vápnika inhibíciou L-typu vápnikových kanálov a aktivácia napäťovo riadených draslíkových kanálov. Kumaríny majú antiédémový a antiflogistický účinok (inhibícia aktívacie NF- κ B, inhibícia COX-1, 5-LOX, inhibícia produkcie TNF- α (tumor nekrotizujúci faktor α) a tvorby NO (antioxidačný účinok). Venoprotektívny účinok ginkolidov spočíva v inhibícii iNOS, čím ochraňujú cievne steny pred nadbytočným NO, majú antioxidačný účinok, sú inhibitory PAF (faktor aktivujúci trombocyty). Protizápalový účinok ginkolidov je vyvolaný aktiváciou pregnánového receptora X a znížením expzie E-selektínu. Triterpénové a steroidné saponíny majú antiflogistický účinok. Venotonický účinok steroidných spirostánových sapogenínov je vyvolaný inhibíciou elastázy, blokádou aktívacie NF- κ B (nuclear factor κ light-chain-enhancer of activated B cells) a inhibíciou ICAM-1. Mechanizmus venotonického účinku escínu je založený na inhibícii hyaluronidázy, ako aj na vzniku pórov v plazmatickej membráne buniek hladkého svalstva, ktorými vnika vápnik do vnútra buniek, čo vyvoláva kontrakciu ciev. Tie sú ale pri dlhodobom pôsobení escínu negované blokádou signálnych dráh α -adrenergických receptorov a angiotenzínu

II, čo vedie k vazokonstrikcii. Na venotonickom pôsobení steroidných spirostánových saponínov sa podieľa nielen blokáda aktívacie NF- κ B, ale aj inhibícia ICAM-1 (medzibunková adhezívna molekula-1) (18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25).

Pri sklerotizácii ide o nechirurgické ošetrenie varixov alebo hemoroidov. Cieľom tejto terapie je vyradenie postihnutého úseku žily z krvného obehu, teda odstránenie varikózne zmenenej žily. Po aplikácii sklerotizačnej látky (laumakrogol/polidokanol) dochádza k poškodeniu endotelu, k trombotizácii a v okolí žily k fibrotizácii, následne sa ošetrená žila obliteruje. Okrem toho má terapia slabý antikoagulačný efekt preukázateľný *in vitro* a lokálny anestetický účinok. Pomocou následne priloženého kompresívneho obvazu na dolnú končatinu sa žilové steny stlačia k sebe, čo bráni rekanalizácii organizovaného trombu. Postupne nastáva požadovaná premena na fibrózny jazvovitý pruh a následne aj sklerotizácia. Úspech sklerotizačnej liečby výrazne závisí od tejto následnej kompresívnej liečby (2 – 7 dní) (20).

Od 90. rokov 20. storočia sa klinické farmakologické vedomosti prehodnocujú na základe systému nazvaného Sackettom termínom medicína založená na dôkazoch, v pôvodnom

Obrázok 6. *Ginkgo biloba*Obrázok 7. *Aesculus hippocastanum*Obrázok 8. *Melilotus officinalis*Obrázok 9. *Vaccinium myrtillus*Obrázok 10. *Rosmarinus officinalis*Obrázok 11. *Ruscus aculeatus*Obrázok 12. *Vitis vinifera*

anglickom znení *Evidence based medicine*. Filozofiou takejto medicíny je, aby terapia bola individuálna, šitá pacientovi na mieru. Počas terapie by lekár mal využiť svoje klinické skúsenosti a vedomosti, aplikovať najlepšie overené vedecké dôkazy o účinnosti liečiv. V kategórii A sú jasné dôkazy a prínosy výrazne prevyšujú riziká (kalcium dobezilát, MPFF, oxerutín). Escín a *Rusci aculeati radice extractum* je zaradený do druhého najvyššieho stupňa vedeckých dôkazov B, tiež existujú určité klinické dôkazy, ktoré potvrdzujú, že prínosy terapie prevyšujú jej riziká. V kategórii C sú dôkazy na prijateľnej vedeckej úrovni, ale nie je možné vyvodzovať univerzálne závery a je potrebné individuálne posúdiť pomer prínosov a rizík (diosmín, troxerutín, kumaríny, *Ginkgonis extractum siccum raffinatum et quantificatum/EGb 761*). Štandardizovaný extrakt ginka je zatiaľ klasifikovaný v kategórii C, týka sa to ale len ovplyvnenia pocitu ťažkých nôh

a studených rúk. V kategórii B je rovnaký extrakt zaradený pri liečbe demencie, k tejto diagnóze sa viaže aj stanovisko Európskej liekovej agentúry (EMA) (26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34).

Výbor pre tradičné rastlinné lieky v rámci Európskej liekovej agentúry (HMPC/EMA, *Committee on Herbal Medicinal Products/European Medicines Agency*) v súčasnosti vypracováva monografie o rastlinných liekoch. V oblasti terapeutickú indikáciu sa v monografiách uvádzajú závery na dvoch úrovniach klinických dôkazov vyplývajúcich z EBM: WEU (*well-established medicinal use* – dobre zaužívané liečebné použitie, s klinickým dôkazom účinnosti) alebo TU (*traditional medicinal use* – tradičné liečebné použitie, bez klinických dôkazov účinnosti):

- **Ginkgonis folium** (list ginka), *Ginkgo biloba* L. (ginko dvojlaločné), Ginkgoaceae (obrázok 6):
 - dobre zaužívané liečebné použitie (WEU): **zlepšenie kognitívnych funkcií, zlepšenie kvality života pacientov s ľahkou demenciou,**
 - tradičné liečebné použitie (TU): **mierne poruchy periférneho preruvenie (ťažké nohy, studené ruky)** (26).
- **Hippocastani cortex** (semeno pagaštanu konského), *Aesculus hippocastanum* L. (pagaštan konský), Sapindaceae (obrázok 7):

- tradičné liečebné použitie (TU): **pocit ťažkých nôh (spojený s poruchou venózneho cirkulácie)** (27).
- **Hippocastani semen** (semeno pagaštanu konského), *Aesculus hippocastanum* L. (pagaštan konský), Sapindaceae (obrázok 7):
 - dobre zaužívané liečebné použitie (WEU): **chronická žilová choroba (opuch nôh, varixy, pocit ťažoby, unavené nohy, svrbenie, pocit tlaku, kŕče v lýtkach),**
 - tradičné liečebné použitie (TU): **pocit ťažkých nôh (spojený s poruchou venózneho cirkulácie), modriny, edém dolných končatín** (28).
- **Meliloti herba** (vňať komonice), *Melilotus officinalis* (L.) Lam. (komonica lekárska), Fabaceae (obrázok 8):
 - tradičné liečebné použitie (TU): **na zmiernenie pocitu ťažkých nôh spôsobeného ľahšími komplikáciami žilového obehu, na ošetrovanie modrín, na ošetrovanie pokožky po poštípaní hmyzom, na ošetrovanie vyvrtnutých kĺbov** (29).
- **Myrtilli fructus recens** (čerstvý plod čučoriedky), *Vaccinium myr-*

Tabuľka 8. Klinicky významné interakcie liečiv s venofarmakami (flavonoidmi) (35, 36, 37, 38, 39, 40)

ATC skupina	Farmakologická skupina	Liečivo	Interakcie venofarmák s liečivami		Následok interakcie
			farmakokinetické	farmakodynamické	
D06BB	antivirotiká	aciklovir	↓ P-gp ↓ absorpcie (kvercetín)		pomalší nástup účinku
N05B	anxiolytiká	midazolam	↓ CYP3A4, CYP2C9 ↓ absorpcie (naringín)	agonista benzodiazepínových receptorov (hesperidín, baikalín)	aditívny anxiolytický účinok
R06A	antihistaminiká na systémové použitie	fexofenadín	↓ OATP1A2 (hesperidín, naringín) ↓ CYP3A4 (kvercetín, naringín)		↓ biologickej dostupnosti ↓ AUC o 25 % ↓ AUC o 45 %; resp. 55 – 68 %
A07AA	antibiotiká	neomycín, streptomycín		↓ BCRP (baikalín, chryzín)	↓ AUC o 76 %
B01A	antikoagulancia	warfarín	antiagregačný účinok (kvercetín, apigenín)		↑ účinku riziko krvácania!!!
B01A	antitrombotiká	klopidrogel	antiagregačný účinok (kvercetín, apigenín)	sumácia účinku	↑ antiagregačného účinku, riziko krvácania!!!
N06B	psychostimulancia	kofeín	↓ CYP1A2, CYP3A4 (naringín)		↑ účinku kofeínu ↑ TK
C08D	blokátory vápnikového vstupu	diltiazem felodipín nimodipín verapamil	↓ CYP3A4, CYP1A2 ↓ P-gp ↓ absorpcie (naringín, morín, kvercetín)		pomalší nástup účinku
L04A	imunosupresíva	cyklosporín	↓ P-gp ↓ CYP3A4 (kvercetín)		↓ AUC o 16 – 46 % ↓ hladiny cyklosporínu ↓ renálnej toxicity
C01A	srdcové glykozidy	digoxín	↓ CYP3A4 ↓ P-gp (kempferol)		↓ AUC o 2,7 %
C09B	inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín	enalapril	↓ P-gp (kempferol, naringenín)		↓ AUC o 18 – 38 %
L01C	rastlinné alkaloidy a iné prírodné liečivá	etopozid	↓ absorpcie ↓ CYP3A4 (morín)		↓ hladiny etopozidu

Pozn.: ↓ – zníženie, ↑ – zvýšenie, AUC – plocha pod krivkou, OATP1A2 – polypeptid transportujúci organické anióny
V tabuľke sú uvedené aj ďalšie flavonoidy, ktoré sa ako venofarmaká nevyužívajú.

tillus L. (brusnica čučoriedková), Vacciniaceae (obrázok 9):

- tradičné liečebné použitie (TU): **na zmiernenie pocitu ťažkých nôh spôsobeného ľahšími komplikáciami žilového obehu, pri symptomatickej liečbe lámavosti vlások** (30).

• **Rosmarini aetheroleum** (silica rozmarínu)/**Rosmarini folium** (list rozmarínu), *Rosmarinus officinalis* L. (rozmarín officinalis), Lamiaceae (obrázok 10):

- tradičné liečebné použitie (TU): **pri menších poruchách periférneho prekrvenia, na zmiernenie slabších bolestí kĺbov, na zmiernenie slabších bolestí svalov a pri dyspepsii a slabších žalúdočivo-črevných ťažkostiach** (31, 32).

• **Rusci radix** (koreň listnatca trnitého), *Ruscus aculeatus* L. (listnatec trnitý), Asparagaceae (obrázok 11):

- dobre zaužívané liečebné použitie (WEU): **chronická žilová choroba (opuch nôh, varixy, pocit ťažoby, unavené nohy, svrbenie, pocit tlaku, krče v lýtkach),**

- tradičné liečebné použitie (TU): **pocit ťažkých nôh (spojený s poruchou venózneho cirkulácie), svrbenie a pálenie okolo konečníka** (33).

• **Vitis viniferae folium** (list viniča hrozňorodého), *Vitis vinifera* L. var. *tinctoria* (vinič hrozňorodý), Vitaceae (obrázok 12):

- dobre zaužívané liečebné použitie (WEU): **chronická žilová choroba (opuch nôh, varixy, pocit ťažoby, unavené nohy, svrbenie, pocit tlaku, krče v lýtkach),**

- tradičné liečebné použitie (TU): **pocit ťažkých nôh (spojený s poruchou venózneho cirkulácie), svrbenie a pálenie okolo konečníka, fragilita kapilár** (34).

Interakcie s venofarmakami

Interakcie sa odohrávajú predovšetkým na farmakokinetickej úrovni. Flavonoidy sú inhibítorom CYP3A4, CYP2C9 a CYP2D6, ďalej inhibítorom P-gp (P-glykoproteín) a inhibítorom transportného systému OATP-B (transportný systém) (tabuľka 8). Escín je inhibítorom CYP1A2, CYP2D6 a CYP3A4 (izoenzymy cytochrómu P450) a je inhibítorom P-gp (tabuľka 9) (19, 35, 36, 37, 38, 39, 40).

Podakovanie: Práca bola vypracovaná v rámci projektov APVV-15-0308, VEGA 2/0115/19 a VEGA 1/0359/18.

Literatúra

- Štvrtinová V, Šefránek V, Foltán V, Makara P. Štandardný diagnostický a terapeutický postup. 61. list racionálnej farmakoterapie. Racionálna diagnostika a liečba chronickej žilovej choroby. Bratislava: Herba; 2014;17(7-8):1-8.
- Perrin M, Ramelet AA. Pharmacological treatment of primary chronic venous disease: rationale, results and unanswered questions. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2011;41:117-125.

Tabuľka 9. Klinicky významné interakcie liečiv s venofarmakami (saponíny, * β -escín) (35, 36, 37, 38, 39, 40)

ATC skupina	Farmakologická skupina	Liečivo	Interakcie venofarmák s liečivami		Následok interakcie
			farmakokinetické	farmakodynamické	
A10B	antidiabetiká s výnimkou inzulínov	rosiglitazón	↓ CYP2C8, CYP3A4 ↓ P-gp		↑ biologickej dostupnosti
B01A	antikoagulanciá	warfarín	↓ CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4		klinicky menej významné interakcie
C01A	srdcové glykozidy	digoxín	↓ CYP3A4 ↓ P-gp		klinicky menej významné interakcie
C01B	antiarytmiká, skupina I a III	chinidín	↓ CYP3A4 ↓ P-gp		↑ biologickej dostupnosti
C10A	liečivá znižujúce cholesterol a triacylglyceroly, samotné	atorvastatín lovastatín simvastatín	↓ CYP3A4 ↓ OATP1A2		predĺženie účinku ↑ NÚL
J05A	priamo pôsobiace antivirotiká	saquinavir	↓ CYP3A4		predĺženie účinku ↑ NÚL
L01C	rastlinné alkaloidy a iné prírodné liečivá	paklitaxel	↓ CYP3A4, CYP2C8 ↓ P-gp		↑ AUC o 70 – 90 %
L01X	iné cytostatiká	irinotekán topotekán		↓ BCRP	↓ NÚL
L02B	antagonisty hormónov a príbuzné liečivá	tamoxifén	↓ CYP3A4		↓ AUC o 29 – 60 %
P01B	antimalariká	chinín	↓ CYP3A4 ↓ P-gp		↑ biologickej dostupnosti

Poznámka: ↓ – zníženie, ↑ – zvýšenie, BCRP – breast cancer resistance protein, NÚL – nežiaduce účinky liekov

* β -Escín a kryptoescín sú triterpénové saponíny, ich zmes 4 : 6 je α -escín. β -Escín je zmesou escínu 1a, 1b, 2a a 2b. Aglykón β -escínu je protoescigenín a baringtenol.

3. Džupina A. Diagnostika a liečba chronickej žilovej insuficiencie so zameraním na edém a lymfedém. *Via Practica*. 2005;9:348-350.

4. Comerota AJ. Chronic venous disease guidelines and daily clinical practice. *Medicographia*. 2011;33(3):230-331.

5. Štvrtinová V. Prevencia a liečba chronickej venózneho insuficiencie. *Via practica*. 2009;6(10):383-387.

6. Štvrtinová V. Venofarmaká v liečbe chronickej žilovej insuficiencie. *Via practica*. 2005;2(9):337-341.

7. Mináriková D, Foltán V, Malovecká I. Zdravotnícke pomôcky: Legislatíva a regulácia. 1. vydanie. Martin: Osveťa; 2015:222s.

8. Malovecká I, Mináriková D, Foltán V. Zdravotnícke pomôcky – vybrané úlohy. Výdaj zdravotníckych pomôcok na lekárske poukaz. 1. vydanie. Bratislava: Farmaceutická fakulta UK; 2015:230s.

9. Malovecká I, Vidrová J, Mináriková D, Foltán V. Spending of medical devices in Slovakia. *Acta Facultatis Pharmaceuticae Universitatis Comeniana*. 2014;61(2):35-41.

10. Malovecká I, Szűcs G, Fazekas T. Verejné lekáreň na Slovensku v rokoch 1998 – 2014. *Farmaceutický obzor*. 2016;85(3):51-57.

11. Mináriková D, Malovecká I, Foltán V. Consumer satisfaction with pharmaceutical care in Slovak community pharmacies. *Acta Facultatis Pharmaceuticae Universitatis Comeniana*. 2015;62(1):25-30.

12. Hofírek I. Chronická žilná nedostatečnosť a venofarmaka. *Interní medicína pro praxi*. 2009;11(6):288-290.

13. Rusnáková H. Venofarmaká v klinickej praxi. *Dermatológia pre prax*. 2012;6(3):129-131.

14. Karetová D, Muchová I. Kompresivní léčba žilných chorob. *Remedia*. 2008;18(2):155-159.

15. Cviky na zlepšenie krvného obehu v žilách [online]. Available from: <www.zily.sk>.

16. Katsenis K. Micronized purified flavonoid fraction (MPFF): A review of its pharmacological effects, therapeutic efficacy and benefits in the management of chronic venous insufficiency. *Current Vascular Pharmacology*. 2005;3:1-9.

17. Olszewski W. Clinical efficacy of micronized purified flavonoid fraction (MPFF) in edema. *Angiology*. 2000;51(1):25-29.

18. Nagy M, Grančai D, Mučaji P. Farmakológia. Biogén-za prírodných látok. 1. vydanie. Martin: Osveťa; 2011:238s.

19. Nagy M, Mučaji P, Grančai D. Farmakológia. Biologicky aktívne rastlinné metabolity a ich zdroje. 2. vydanie. Bratislava: Herba; 2017:399s.

20. *Remedia Compendium*. 4. vydanie. Praha: Panax; 2009:946s.

21. Ritter J, Flower R, Henderson G, Kong Loke Y, MacEwan D, Rang H. Rang & Dale's Pharmacology. 9th Edition. Edinburgh: Elsevier; 2019:808s.

22. Gyires K, Fürst Zs, Ferdinandy P, et al. Farmakológia és klinikai farmakológia. Budapest: Medicina Könyvkiadó; 2017:1079s.

23. Švíhovec J, et al. Farmakologie, Praha: Grada; 2018:965s.

24. Martinková J, et al. Farmakologie pro studenty zdravotnických oborů. Praha: Grada; 2018:520s.

25. Hoffbrand AV, Moss PAH, Pettit JE. A hematológia alapjai. Budapest: Medicina Könyvkiadó; 2011:396s.

26. European Union herbal monograph on *Ginkgo biloba* L., folium. EMA/HMPC/321097/2012.

27. Community herbal monograph on *Aesculus hippocastanum* L., cortex. EMA/HMPC/354156/2011.

28. Community herbal monograph on *Aesculus hippocastanum* L., semen. EMA/HMPC/225319/2008.

29. Community herbal monograph on *Meililotus officinalis* (L.) Lam., herba. EMA/HMPC/354177/2007.

30. European Union herbal monograph on *Vaccinium myrtillus* L., fructus recens. EMA/HMPC/375808/2014.

31. Community herbal monograph on *Rosmarinus officinalis* L., aetheroleum. EMA/HMPC/235453/2009 EMA.

32. Community herbal monograph on *Rosmarinus officinalis* L., folium. EMA/HMPC/13633/2009.

33. Community herbal monograph on *Ruscus aculeatus* L., rhizoma. EMA/HMPC/261938/2007.

34. Community herbal monograph on *Vitis vinifera* L., folium. EMA/HMPC/16635/2009.

35. Stockley I H. Stockley's Drug Interactions. 6th Edition. London: Pharmaceutical Press; 2002:1080p.

36. Williamson E, Driver S, Baxter K. Stockley's Herbal Medicines Interactions. 1st Edition. London: Pharmaceutical Press; 2009:423p.

37. Williamson E, Driver S, Baxter K. Stockley's Herbal Medicines Interactions. 2nd Edition. London: Pharmaceutical Press; 2013:512p.

38. Mezey G. Gyógyszeres interakciók. Budapest: B + V Lap-és Könyvkiadó; 2000:392p.

39. Natural Medicines Comprehensive Database. 11th Edition. USA: Therapeutic Research Faculty; 2009:2323p.

40. Czige Sz, Tóth J. Fytofarmaká a potraviny – klinicky významné interakcie pre všeobecných lekárov. Bratislava: Dr. Josef Raabe Slovensko; 2016:148p.

Doc. PharmDr. Szilvia Czige, PhD.

Univerzita Komenského v Bratislave
Farmaceutická fakulta, Katedra farmakognózie a botaniky
Odbojárov 10, 832 32 Bratislava
czige@fpharm.uniba.sk

