

Fixní kombinace Cyclo 3 Fort v léčbě CVI

Jiří Slíva

Ústavy farmakologie 2. a 3. LF UK, Praha

Venofarmaka jsou oblíbenou skupinou látek využívanou dominantně u chronické žilní nedostatečnosti, a to společně s dalšími opatřeními, především kompresivní léčbou. Článek se zaměřuje na shrnutí dostupných informací o přípravku Cyclo 3 Fort, a to jak z hlediska preklinického (tj. především dokumentace mechanismu působení), tak i z hlediska klinického.

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

A fixed combination Cyclo 3 Fort in the treatment of CVI

Cyclo 3 Fort fixed combination in the treatment of chronic venous insufficiency

Venoactive drugs are a popular group of drugs which have been mostly used in the treatment of chronic venous insufficiency, along with other therapeutic approaches, especially compressive treatment. The article focuses on a review of available data on the Cyclo 3 Fort formulation, both from preclinical (i.e. especially documentation of the mechanism of action) and clinical point of view.

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

Klin Farmakol Farm 2015; 29(1): 39–42

Úvod

Venofarmaka jsou skupinou látek primárně využívanou jako doplňková léčba akutních nebo manifestujících se komplikací chronické žilní nedostatečnosti, hemoroidů a dále při úrazových stavech, kde se využívá zejména jejich antiedematózního a reologického efektu. Jejich další možnou indikací je zvýšená fragilita kapilár u mikroangiopatie doprovázející různá onemocnění. I když tyto látky disponují širokým spektrem účinků, indikace jsou většinou specifické.

Ačkoliv venofarmaka mají společné účinky, jako je protizánětlivý účinek, zvýšení žilního tonu, snížení propustnosti kapilár, ovlivnění lymfatické drenáže a další, rozdělují se na základě jejich původu na:

- *přírodní* – diosmin, hesperidin, escin, rutosid,
- *semisyntetické* – tribenosid, oxerutin, troxerutin,
- *syntetické* – kalcium dobesilas.

Dle mezinárodního konsenzu z roku 2005 je nověji uplatňováno dělení venofarmak do 4 základních kategorií, a sice na benzopyrony, saponiny, rostlinné extrakty a syntetická léčiva.

Benzopyrony jsou dále členěny na: 1) alfa-benzopyrony, ke kterým řadíme kumarin, využívaný zejména v léčbě lymfedému, často s troxerutinem, ovšem jeho limitací pro širší užití je riziko hepatotoxicity; 2) gama-benzopyrony (syn. flavonoidy) zahrnující níže uváděný antioxidačně působící diosmin a jeho deriváty (MPFF), rutosidy (oxerutin a troxerutin) a hesperidin. Saponiny zahrnují escin a výtažky listnatce trnitého (*Ruscus aculeatus*). Z rost-

linných extraktů, s výjimkou již uvedených, dále uvedme anthocyany z brusnice borůvky (*Vaccinium myrtillus* L.), proanthocyanidoly v zrnkách bílého vína (*Vitis vinifera*), semínka sosny přímořské (*Maritime pine*) s obsahem picnogenolu. Využívány jsou ale i výtažky jinanu dvojlaločného (*Ginkgo biloba*), vilínu virginského (*Hamamelis virginiana*) a další.

Léčivý přípravek Cyclo 3 Fort je fixní kombinací výtažku z kořene *Ruscus aculeatus* (150 mg), hesperidinu (150 mg) a kyseliny askorbové (100 mg). Byť zejména v léčbě CVI je kladen důraz na adekvátně volenou kompresivní terapii, není pravdou, že by venofarmaka nedisponovala důkazy o své účinnosti. Ba naopak, účinky každé z těchto látek jsou diskutovány v řadě preklinických i klinických studií.

Mechanismus působení a preklinické zkušenosti

Hlavní účinky kombinovaného léčivého přípravku Cyclo 3 Fort spočívají v příznivém ovlivnění stěny cévní. 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 stěny cévní, jednak nepřímo prostřednictvím facilitovaného uvolnění noradrenalinu do synaptické štěrbiny. Zbylé látky hesperidin a kyselina askorbová tento příznivý účinek na cévy 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 stěny cévní (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, leukotrienem 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 endotelálních 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).

Flavonoid hesperidin, nejhojnější bioflavonoid obsažený v citrusových plodech, je flavanový glykosid (glukosid) složený z molekul flavanonu – hesperitinu a disacharidu – rutinózy. 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 z 90 % diosminu a z 10 % hesperidinu. Diosmin je syntetizován z hesperidinu izolovaného ze slupek pomerančů a rozdíl mezi oběma látkami spočívá pouze v absenci jedné dvojné vazby v molekule hesperidinu.

Četné studie poukazují na pozitivní ovlivnění mikrocirkulace a lymfatické drenáže, kapilární filtrace, fragility a permeability či venózního tonu (11, 12). Diosmin na modelu izolované dolní duté žíly prodlužuje dobu trvání kontrakce navozené noradrenalinem, snižuje syntézu prostaglandinů PGE_2 a $\text{PGF}_{2\alpha}$ a tromboxanů A_2 a B_2 (13, 14). Dále snižuje tvorbu a uvolňování volných kyslíkových radikálů polymorfonukleárními leukocyty, přičemž zároveň působí i jako tzv. scavenger, tedy „zhášeč“ těchto reaktivních forem. Na zvířecím modelu byl popsán inhibiční účinek na aktivaci komplementu či redukce plazmatické hladiny glukózy (13). MPFF (100 mg/kg, p.o.) u potkana statisticky významně snižovala stupeň ADP-indukované agregace destiček ($p < 0,05$) a zvyšovala stupeň jejich disagregace ($p < 0,05$). Zároveň byla pozorována inhibice kolagenem indukované agregace ($p < 0,001$) a kolagenem stimulovaná disagregace ($p < 0,01$). Navíc byla pozorována i snížená interakce mezi fibrinogenem a ADP-stimulovanými trombocyty (15). Při měření rychlosti průtoku krve v kapilárách bylo zjištěno, že MPFF tento průtok významně urychluje, což je dáno jednak zvýšenou deformabilitou erytrocytů, jednak v důsledku umocněného Fahraeus-Lindqvistova efektu (známého též jako tzv. sigma efekt) (16). Ve studiích s pacienty trpícími CVI, kteří byli léčeni diosminem/hesperidinem byla po 60denním užívání zjištěna nižší koncentrace markerů aktivace endoteliálních buněk – ICAM-1 (Intercellular Adhesion Molecule-1), VCAM-1 (Vascular Cell Adhesion Molecule-1), laktoferinu a von Willebrandova faktoru (17). 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 resultující v pokles krevního tlaku (studie s potkany) (18–21). Experimentální studie dále prokázaly, že hesperidin působí protektivně na endoteliální buňky vystavené hypoxii, zejména v důsledku stimulace mitochondriálních enzymů, zejména sukcinát dehydrogenázy. Bylo také zjištěno, že hesperidin zvyšuje hladiny fo-

látu, 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 PGE_2 a indukibilní NO-synthasy (22). Všechny tyto procesy ve výsledku vedou ke snížení žilního odporu, distenzibility žilní stěny, urychlenému žilnímu návratu a snížené permeabilitě vlásečnic.

Klinické zkušenosti

Léčivý přípravek Cyclo 3 Fort je v České republice indikován k léčbě symptomů souvisejících s cévní a lymfatickou nedostatečností, k symptomatické léčbě hemoroidů a za účelem ovlivnění intenzity metrorrhagií při užívání hormonálních kontraceptiv nebo u žen se zavedeným nitroděložním tělískem.

V publikované literatuře je několik studií popisujících možný přínos tohoto přípravku oproti jiným venofarmakům či placebo (23, 24). Publikována byla i monografie shrnující využití Cyclo 3 Fort ve výše uváděných indikacích (25). Z pohledu evidence based medicine lze za nejvýznamnější označit shodou 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 signifi-

kantního zlepšení symptomového skóre, tj. pozorován byl pokles intenzity bolesti, výskyt křečů, pocit těžkých nohou i výskyt parestézie. Signifikantně oproti placebo poklesla i žilní kapacita a zmenšil se rozsah edému, respektive zmenšil se obvod lýtky i kotníku (26).

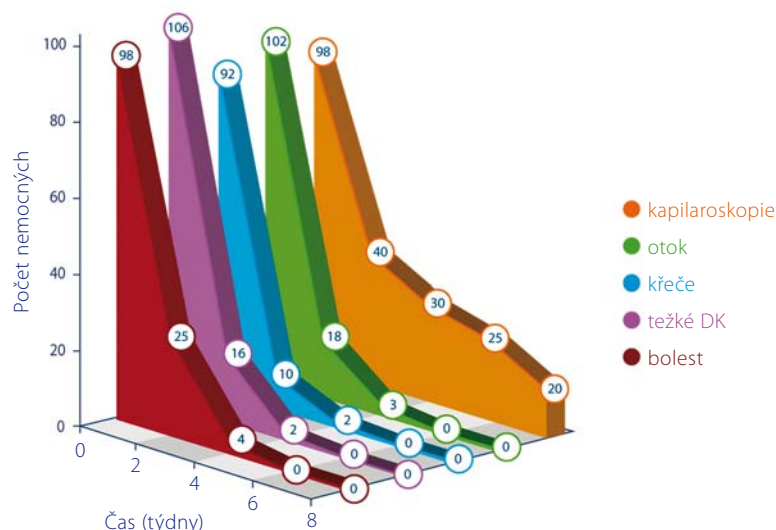
Uvedené výsledky korespondují i se závěry novější analýzy 124 osob s CVI léčených ambulantně. Iniciálně pozorovaná bolest, těžké nohy, křeče a otoky s odstupem dvou týdnů poklesly z původní četnosti 79 %, 85 %, 74 % a 82 % na 20 %, 12 %, 8 % a 14 % (obrázek 1) (27). Pozorované zlepšení symptomů přitom úzce koreluje i s pletysmografickým nálezem (28).

Příznivý vliv užívání kombinovaného přípravku byl následně zaznamenán i v mexické studii QUALITY zahrnující 917 nemocných. Vedle příznivého ovlivnění symptomů zde však autoři navíc poukazují na signifikantní zlepšení kvality života nemocných (29).

Závěr

Venofarmaka jsou z hlediska kontraindikací a nežádoucích účinků považována za veskrze bezpečné přípravky. Většinou jedinou kontraindikací vzhledem k nedostatku dat představuje gravidita, případně i věk pacienta. Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří nevolnost, vzácně pak zvracení, bolesti hlavy nebo břicha apod. Přípravek Cyclo 3 Fort je kombinací dvou venofarmak a antioxidačně působící kyseliny askorbové, která vzhledem ke své roli při syntéze kolagenu může dále podporovat účinky hesperidinu a výtažku listnatce. Účinnost této fixní kombinace je dokumentována několika studiemi a metaanalýzou, a to nejenom na úrovni ovlivnění symptomového skóre, ale i objektivního nálezu a ovlivnění kvality života.

Obrázek 1. Zaznamenaná terapeutická účinnost Cyclo 3 Fort u nemocných s CVI (upraveno dle (27))



Literatura

1. Thebault JJ. [Effects of a phlebotonic agent]. *Fortschr.Med* 1983; 101: 1206–1212.
2. Domange JR, Bougaret S, Yubero L. Pharmacological studies of Cyclo 3 Fort and its constituents (Ruscus extract, hesperidin methyl chalcone, ascorbic acid): an up to date review. *Clinical Hemorheology* 1994; 14: S7–S13.
3. Marcelon G, Verbeuren TJ, Laressergues H, Vanhoutte PM. Effect of Ruscus aculeatus on isolated canine cutaneous veins. *Gen. Pharmacol* 1983; 14: 103–106.
4. Bouskela E, Cyrino FZ, Marcelon G. Effects of Ruscus extract on the internal diameter of arterioles and venules of the hamster cheek pouch microcirculation. *J Cardiovasc. Pharmacol* 1993; 22: 221–224.
5. Svensjo E, Bouskela E, Cyrino FZ, Bougaret S. Antipermeability effects of Cyclo 3 Fort in hamsters with moderate diabetes. *Clin Hemorheol.Microcirc.* 1997; 17: 385–388.
6. Bouskela E, Cyrino FZ, Marcelon G. Inhibitory effect of the Ruscus extract and of the flavonoid hesperidine methylchalcone on increased microvascular permeability induced by various agents in the hamster cheek pouch. *J Cardiovasc. Pharmacol* 1993; 22: 225–230.
7. Marcelon G, Vanhoutte PM. Venotonic effect of Ruscus under variable temperature conditions in vitro. *Phlebology* 1988; 3: 51–54.
8. Rubanyi G, Marcelon G, Vanhoutte PM. Effect of temperature on the responsiveness of cutaneous veins to the extract of Ruscus aculeatus. *Gen. Pharmacol* 1984; 15: 431–434.
9. Bouaziz N, Michiels C, Janssens D, et al. Effect of Ruscus extract and hesperidin methylchalcone on hypoxia-induced activation of endothelial cells. *Int. Angiol.* 1999; 18: 306–312.
10. Janssens D, Delaive E, Houbion A, Eliaers F, Remacle J, Michiels C. Effect of venotropic drugs on the respiratory activity of isolated mitochondria and in endothelial cells. *Br.J Pharmacol* 2000; 130: 1513–1524.
11. Bouskela E, Donyo KA. Effects of oral administration of purified micronized flavonoid fraction on increased microvascular permeability induced by various agents and on ischemia/reperfusion in the hamster cheek pouch. *Angiology* 1997; 48: 391–399.
12. Geroulakos G, Nicolaides AN. Controlled studies of Daflon 500 mg in chronic venous insufficiency. *Angiology* 1994; 45: 549–553.
13. Jean T, Bodinier MC. Mediators involved in inflammation: effects of Daflon 500 mg on their release. *Angiology* 1994; 45: 554–559.
14. Labrid C. Pharmacologic properties of Daflon 500 mg. *Angiology* 1994; 45: 524–530.
15. McGregor L, Bellangeon M, Chignier E, Lerond L, Roussele C, McGregor JL. Effect of a micronized purified flavonoid fraction on in vivo platelet functions in the rat. *Thromb. Res* 1999; 94: 235–240.
16. Allegra C, Bartolo M, Jr., Carioti B, Cassiani D. An original microhaemorheological approach to the pharmacological effects of Daflon 500 mg in severe chronic venous insufficiency. *Int J. Microcirc. Clin Exp* 1995; 15 Suppl 1: 50–54.
17. Shoab SS, Porter J, Scurr JH, Coleridge-Smith PD. Endothelial activation response to oral micronised flavonoid therapy in patients with chronic venous disease – a prospective study. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 1999; 17: 313–318.
18. Galati EM, Trovato A, Kirjavainen S, Forestieri AM, Rossitto A, Monforte MT. Biological effects of hesperidin, a Citrus flavonoid. (Note III): antihypertensive and diuretic activity in rat. *Farmaco* 1996; 51: 219–221.
19. Monforte MT, Trovato A, Kirjavainen S, Forestieri AM, Galati EM, Lo Curto RB. Biological effects of hesperidin, a Citrus flavonoid. (note II): hypolipidemic activity on experimental hypercholesterolemia in rat. *Farmaco* 1995; 50: 595–599.
20. Ohtsuki K, Abe A, Mitsuzumi H, et al. Effects of long-term administration of hesperidin and glucosyl hesperidin to spontaneously hypertensive rats. *J.Nutr.Sci Vitaminol. (Tokyo)* 2002; 48: 420–422.
21. Park YB, Do KM, Bok SH, Lee MK, Jeong TS, Choi MS. Interactive effect of hesperidin and vitamin E supplements on cholesterol metabolism in high cholesterol-fed rats. *Int J. Vitam. Nutr. Res* 2001; 71: 36–44.
22. Sakata K, Hirose Y, Qiao Z, Tanaka T, Mori H. Inhibition of inducible isoforms of cyclooxygenase and nitric oxide synthase by flavonoid hesperidin in mouse macrophage cell line. *Cancer Lett.* 2003; 199: 139–145.
23. Vanscheidt W, Jost V, Wolna P, et al. Efficacy and safety of a Butcher's broom preparation (Ruscus aculeatus L. extract) compared to placebo in patients suffering from chronic venous insufficiency. *Arzneimittelforschung.* 2002; 52: 243–250.
24. Beltramino R, Penenory A, Buceta AM. An open-label, randomised multicentre study comparing the efficacy and safety of CYCLO 3 FORT versus hydroxyethyl rutoside in chronic venous lymphatic insufficiency. *Int.Angiol.* 1999; 18: 337–342.
25. Ruscus aculeatus (butcher's broom). Monograph. *Altern. Med Rev.* 2001; 6: 608–612.
26. Boyle P, Diehm C, Robertson C. Meta-analysis of clinical trials of Cyclo 3 Fort in the treatment of chronic venous insufficiency. *Int. Angiol.* 2003; 22: 250–262.
27. Aguilar Peralta GR, Arevalo GJ, Llamas Macias FJ, Navarro Ceja VH, Mendoza Cisneros SA, Martinez Macias CG. Clinical and capillaroscopic evaluation in the treatment of chronic venous insufficiency with Ruscus aculeatus, hesperidin methylchalcone and ascorbic acid in venous insufficiency treatment of ambulatory patients. *Int.Angiol.* 2007; 26: 378–384.
28. Allaert FA, Hugue C, Cazaubon M, Renaudin JM, Clavel T, Escourrou P. Correlation between improvement in functional signs and plethysmographic parameters during venoactive treatment (Cyclo 3 Fort). *Int.Angiol.* 2011; 30: 272–277.
29. Guex JJ, Enriquez Vega DM, Avril L, Boussetta S, Taieb C. Assessment of quality of life in Mexican patients suffering from chronic venous disorder – impact of oral Ruscus aculeatus-hesperidin-methyl-chalcone-ascorbic acid treatment – ,QUALITY Study'. *Phlebology.* 2009; 24: 157–165.

Článek přijat redakcí: 5. 11. 2014

Článek přijat k publikaci: 1. 12. 2014

MUDr. Jiří Slíva, Ph.D.

Ústavy farmakologie 2. a 3. LF UK, Praha

Ruská 87, 100 00 Praha 10

jiri.sliva@lf3.cuni.cz
