

Αντιμετώπιση της χρόνιας φλεβικής ανεπάρκειας με εκχυλίσματα περιέχοντα ταννίνες από τα φυτικά είδη *Vitis vinifera*, *Hamamelis virginiana*, *Pinus pinaster*, *Vaccinium myrtillus*

Ευθυμία Πιτσή, Φωτεινή Ν. Λάμαρη
Τμήμα Φαρμακευτικής, Πανεπιστήμιο Πατρών, 26504 Ρίο
e-mail: flam@upatras.gr

Εισαγωγή

Η χρόνια φλεβική ανεπάρκεια αποτελεί κοινή σοβαρή πάθηση και όχι απλό πρόβλημα αισθητικής (λόγω των αλλοιώσεων των κάτω άκρων και συγκεκριμένα των κιρσών). Για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της νόσου (οίδημα στα κάτω άκρα, πόνος, κνησμός, άτονα έλκη) χρησιμοποιούνται παραδοσιακά στην Ευρώπη ορισμένες **δρόγες**, ενώ η μελέτη αυτών σε προκλινικό αλλά κυρίως σε κλινικό επίπεδο καταδεικνύει συγκεκριμένα οφέλη. Κάνοντας μία επισκόπηση των βοτανικών φαρμακευτικών προϊόντων που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της νόσου, οι δρόγες διακρίνονται σε δύο κατηγορίες: 1) αυτές που περιέχουν ταννίνες/πολυφαινόλες και 2) στις άλλες που περιέχουν σαπωνίνες (Πίνακας 1).

Πίνακας 1. Στοιχεία φυτικών δρογών (λατινικό όνομα και τμήμα φυτού) που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της χρόνιας φλεβικής ανεπάρκειας καθώς και τα κύρια βιοδραστικά συστατικά αυτών[#]. Με έντονο χρώμα αναγράφονται οι δρόγες περιέχουσες ταννίνες.

ΛΑΤΙΝΙΚΟ ΟΝΟΜΑ ΦΥΤΟΥ	ΤΜΗΜΑ ΦΥΤΟΥ	ΚΥΡΙΑ ΒΙΟΔΡΑΣΤΙΚΑ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ
<i>Vitis vinifera</i>	φύλλα, σπέρματα	Προκυανιδίνες/φλαβονοειδή
<i>Hamamelis virginiana</i>	φύλλα, φλοιός	Ταννίνες/προκυανιδίνες
<i>Pinus pinaster</i>	φλοιός	Προκυανιδίνες, φαινολικά οξέα
<i>Vaccinium myrtillus</i>	Καρποί	Ταννίνες, ανθοκυανίνες, φλαβονοειδή
<i>Aesculus hippocastanum</i>	σπέρματα	Φλαβονοειδή, τριτερπενοειδείς σαπωνίνες
<i>Ruscus aculeatus</i>	ρίζες, ρίζωμα	Στεροειδείς σαπωνίνες, βενζοφουράνια
<i>Melilotus officinalis</i>	εναέρια τμήματα	Κουμαρίνες, φλαβονοειδή, τριτερπενοειδείς σαπωνίνες

[#] Προσαρμοσμένο από [1].

Οι **ταννίνες** αποτελούν μία ετερογενή ομάδα φυσικών προϊόντων που ανήκουν στην μεγάλη οικογένεια των πολυφαινολών, που έχουν κοινή την ιδιότητα να δημιουργούν ισχυρά σύμπλοκα με πρωτεΐνες (σε φυσιολογικές συνθήκες) και να τις κατακρημνίζουν. Ένεκα αυτών των ιδιοτήτων που απορρέουν από την πληθώρα των υδροξυλίων που υπάρχουν σε ένα ευμέγεθες φαινολικό μόριο, οι ταννίνες έχουν στυπτικές ιδιότητες. Διακρίνονται δύο κύριες κατηγορίες ταννινών: οι υδρολύσιμες ταννίνες (γαλλικοί εστέρες της γλυκόζης, ελλαγιταννίνες) και οι συμπυκνωμένες ταννίνες, επίσης γνωστές ως προανθοκυανιδίνες. Οι προ-ανθοκυανιδίνες είναι ολιγομερή ή πολυμερή (2-50 μονάδες) φλαβονοειδών μονομερών (κύρια φλαβαν-3-ολών, π.χ. κυανιδίνη) που διασυνδέονται με δεσμούς C-C, οι οποίοι δεν υδρολύονται εύκολα.

Vitis vinifera folia

Το **εκχύλισμα φύλλων κόκκινης αμπέλου** (*Vitis vinifera* var. *tinctoria*) είναι ένα βοτανικό φαρμακευτικό προϊόν που χρησιμοποιείται παραδοσιακά στην Ευρωπαϊκή ήπειρο για την αντιμετώπιση του αισθήματος δυσφορίας και «βαρύτητας» των κάτω άκρων που σχετίζεται με ήπιες διαταραχές της φλεβικής κυκλοφορίας. Το 2010, ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (European Medicines Agency, EMA) αναγνωρίζοντας την μακρά φαρμακευτική του χρήση το ενέταξε στον ολιγομελή **κατάλογο** βοτανικών φαρμακευτικών προϊόντων που μπορούν να πάρουν άδεια κυκλοφορίας ως **παραδοσιακά βοτανικά φαρμακευτικά**

προϊόντα (traditional herbal medicinal products) (EMA/HMPC/5816/2010). Η κίνηση αυτή συνεπάγεται μία απλοποιημένη διαδικασία υποβολής φακέλου για την άδεια κυκλοφορίας ως φάρμακο, μιας και οι ενδιαφερόμενες εταιρείες δεν χρειάζεται να προσκομίσουν στοιχεία (π.χ. αποτελέσματα κλινικών μελετών) που να αφορούν τη δράση του φαρμάκου, παρά μόνο ό,τι αφορά στην ασφάλεια και την ποιότητα του προϊόντος.

Ο EMA ενέκρινε την ένταξη στον κατάλογο ενός **υδατικού εκχυλίσματος** για εξωτερική χρήση (1-3 φορές την ημέρα) στην πάσχουσα περιοχή με τη μορφή **κρέμας** (10 g κρέμας περιέχουν 282 mg εκχυλίσματος). Στη μονογραφία που συνέταξε ο EMA και είναι πιο εκτενής (EMA/HMPC/16635/2009) αλλά δεν έχει τη νομικά δεσμευτική ισχύ της καταχώρισης στον κατάλογο, περιγράφεται και η παραδοσιακή χρήση αφεψήματος φύλλων αμπέλου (5-10 g/250 ml, δύο φορές την ημέρα), ενώ περιγράφεται ως καλά τεκμηριωμένη και η από του στόματος λήψη στερεών φαρμακοτεχνικών μορφών (ημερήσια δόση 360-720 mg) για το σκοπό αυτό.

Στην αγορά ήδη κυκλοφορούν ορισμένα τυποποιημένα εκχυλίσματα, όπως το AS195 (συστατικό του Antistax™, Boehringer Ingelheim). Αυτά γίνονται αντικείμενο αρκετών κλινικών μελετών για να δείξουν την αποτελεσματικότητά τους. Πρόσφατα αποτελέσματα μιας πολυκεντρικής, τυχαιοποιημένης, διπλής-τυφλής κλινικής μελέτης της αποτελεσματικότητας της καθημερινής από του στόματος λήψης 720 mg AS195 για 12 βδομάδες σε ασθενείς (αριθμός περίπου 260) με μέτρια προς σοβαρά κλινικά συμπτώματα χρόνιας φλεβικής ανεπάρκειας έδειξαν καλή ανεκτικότητα αυτού αλλά και σημαντική μείωση του οιδήματος (όγκου) των κάτω άκρων αλλά και σημαντική υποχώρηση των υποκειμενικών συμπτωμάτων πόνου και «βαριών» κάτω άκρων σε σύγκριση με το ψευδοφάρμακο [2].

Hamamelidis folia

Τα φύλλα αμαμηλίδος είναι ίσως η πιο γνωστή δρόγη πλούσια σε ταννίνες και έχει πλήθος εφαρμογών στην φαρμακευτική και στη βιομηχανία των καλλυντικών. Το φυτό *Hamamelis virginiana* καλλιεργείται για το σκοπό αυτό σε μεγάλες εκτάσεις στην Βόρεια Αμερική. Οι ταννίνες περιέχονται σε ποσοστό 3-10%, αποτελούνται από απλές υδρολύσιμες αλλά και σύνθετες προκυανιδίνες και προσδίδουν τις στυπτικές και αιμοστατικές ιδιότητες. Προκλινικές και μικρού μεγέθους κλινικές μελέτες καταδεικνύουν τις αντιφλεγμονώδεις (κύρια μέσω αναστολής της 5-λιποξυγενάσης και της βιοσύνθεσης του παράγοντα συγκόλλησης των αιμοπεταλίων) και φλεβοτονικές δράσεις του εκχυλίσματος υποστηρίζοντας την χρήση του στην αντιμετώπιση της χρόνιας φλεβικής ανεπάρκειας και των αιμορροΐδων. Η Γερμανική Επιτροπή Ε αλλά και ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας στις μονογραφίες που έχουν εκδώσει υποστηρίζουν αυτήν την χρήση του εκχυλίσματος φύλλων αμαμηλίδος [3]. Στην μονογραφία που έχει συντάξει ο EMA (EMA/HMPC/114585/2010) μόνο με βάση την παραδοσιακή χρήση του εκχυλίσματος, αναγνωρίζονται οι αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες της δρόγης και η χρήση αυτής για την αντιμετώπιση των αιμορροΐδων και τραυματισμών του δέρματος, όχι όμως για την αντιμετώπιση της χρόνιας φλεβικής ανεπάρκειας.

Pinus pinaster cortex and folia

Το εκχύλισμα του φλοιού του φυτικού είδους *Pinus pinaster* (Θαλάσσια Πεύκη), έχει καταγράψει μακράιωνη χρήση στην ιστορία της εθνοφαρμακολογίας, ενώ σήμερα είναι εμπορικά διαθέσιμο ως φυσικό διαιτητικό συμπλήρωμα με την ονομασία Pycnogenol™. Οι προκυανιδίνες (ολιγομερή κατεχίνης και επικατεχίνης) αποτελούν τα κυριότερα συστατικά της δρόγης (~ 70%), στην οποία επίσης απαντάται ένα ευρύ φάσμα φαινολικών οξέων, παράγωγα κινναμωμικού και βενζοϊκού οξέος, καθώς και οι αντίστοιχοι γλυκοζίτες τους. Το συγκεκριμένο εκχύλισμα έχει μελετηθεί εκτενώς ως προς την χρησιμότητά του στην πρόληψη και συμπτωματική θεραπεία της χρόνιας φλεβικής ανεπάρκειας και των αντίστοιχων επιπλοκών της. Πρόσφατες έρευνες συνηγορούν στην αποτελεσματικότητα του Pycnogenol, η χορήγηση του οποίου σε πάσχοντες από φλεβική νόσο, επιφέρει ελάττωση των κλινικών σημείων και συμπτωμάτων. Ενδεικτικά αναφέρεται ότι η από του στόματος χορήγηση Pycnogenol (κάψουλες των 50mg), 3 φορές ημερησίως για χρονικό διάστημα 8 εβδομάδων, σε 98 ασθενείς με δριμεία συμπτωματολογία, προκάλεσε μειωμένα ποσοστά εμφάνισης συμπτωμάτων, συμπεριλαμβανομένου οιδήματος των κάτω άκρων και πόνου, καθώς επίσης ελάττωση της κατά μέσο όρο περιπατητικής, φλεβικής πίεσης και της τριχοειδικής διήθησης. Το Pycnogenol ήταν καλά ανεκτό, ενώ ακόμη καλύτερη έκβαση είχε ο συνδυασμός της χορήγησής του με την εφαρμογή ελαστικής θεραπείας [4]. Επίσης, σε μία κλινική μελέτη

εξετάστηκε η επίδραση του Pycnogenol συγκριτικά με εκείνη του Daflon (Διοσμίνη-Εσπεριδίνη) σε ασθενείς με χρόνια φλεβική ανεπάρκεια. Για 8 εβδομάδες, 86 ασθενείς με σοβαρό ιστορικό της νόσου, διαχωρίστηκαν σε τρεις ομάδες, η πρώτη από τις οποίες ελάμβανε 150mg Pycnogenol, η δεύτερη 300mg Pycnogenol και η τρίτη 1000mg Daflon ημερησίως. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, παρατηρήθηκε σαφή βελτίωση των συμπτωμάτων σε μεγαλύτερο ποσοστό στις δύο πρώτες ομάδες αναφορικά με την τρίτη. [5] Έτσι, αντιλαμβανόμαστε τον σημαντικό ρόλο του Pycnogenol στην αντιμετώπιση των φλεβικών διαταραχών, ωστόσο οι εμπλεκόμενοι σε αυτές τις φαρμακολογικές δράσεις μηχανισμοί ακόμη διερευνώνται.

Fructus Myrtilli

Η δρόγη αποτελείται από τους αποξηραμένους, ώριμους καρπούς του φυτικού είδους *Vaccinium myrtillus*. Ο Μύρτιλλος ευδοκιμεί στην Ευρώπη και στις ορεινές εκτάσεις της βόρειας Αμερικής. Τα κυριότερα βιολογικά δραστικά συστατικά των καρπών είναι οι ταννίνες (έως και 10%), οι ανθοκυανίνες και φλαβονοειδή. Σύμφωνα με την μονογραφία του φυτού, συντασσόμενη από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, η χρήση του στην παραδοσιακή θεραπευτική συνιστάται έναντι της συμπτωματικής αντιμετώπισης της δυσμηνόρροιας και του προεμνηνορρυσιακού συνδρόμου, καθώς επίσης έναντι γαστρεντερικών και οφθαλμολογικών διαταραχών. Ωστόσο, επιστημονικές κλινικές έρευνες στοιχειοθετούν την αποτελεσματικότητα της δρόγης στην θεραπεία της χρόνιας φλεβικής ανεπάρκειας. Η ικανότητα των περιεχόμενων ανθοκυανινών να βελτιώνουν συμπτώματα σχετιζόμενα με φλεβικές διαταραχές, κίρσους και τελαγγειεκτασίες μελετήθηκε σε μία κλινική έρευνα, στην οποία 27 ασθενείς ελάμβαναν από του στόματος 4-6 ταμπλέτες, ισοδύναμες με 100-150mg ανθοκυανινών, ημερησίως για 10-15 ημέρες ανά μήνα για χρονικό διάστημα 2 μηνών. Με βάση τα αποτελέσματα, παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση σε μία ποικιλία κλινικών συμπτωμάτων. Οι βιοχημικές και ιστοχημικές αναλύσεις υποστηρίζουν ότι οι ανθοκυανίνες προστατεύουν το αγγειακό τοίχωμα μέσω ενός μηχανισμού, ο οποίος περιλαμβάνει αύξηση της αποτελεσματικότητας του ενδοθηλιακού φραγμού με σταθεροποίηση των μεμβρανικών φωσφολιπιδίων και ενίσχυση των βιοσυνθετικών οδών των βλεννοπολυσακχαριτών του συνδετικού ιστού, αποκαθιστώντας το αλλοιωμένο περιτριχοειδικό τοίχωμα. Επίσης, αξιοσημείωτη είναι η αύξηση, η οποία παρατηρείται στα νεοσυσταθέντα τριχοειδή και στα ινίδια κολλαγόνου. Επιπλέον, σε μία άλλη κλινική μελέτη, η ημερήσια χορήγηση 480mg εκχυλίσματος της δρόγης για 1 μήνα σε 47 ασθενείς που έπασχαν από χρόνια φλεβική ανεπάρκεια, είχε ως αποτέλεσμα σημαντική βελτίωση της φλεβικής κυκλοφορίας και ελάττωση συμπτωμάτων, όπως οίδημα, πόνος, αίσθημα βάρους και κόπωσης των κάτω άκρων και γενικώς δυσφορίας. Ακόμη, σε τυχαιοποιημένες μελέτες, οι οποίες συνολικά περιελάμβαναν 568 πάσχοντες από φλεβική ανεπάρκεια των κάτω άκρων, η χορήγηση εκχυλίσματος της δρόγης ήταν αποτελεσματική, όσον αφορά στην ταχεία ανακούφιση από τα συμπτώματα και στην βελτίωση της μικροκυκλοφορίας [6].

Σύνοψη

Για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της χρόνιας φλεβικής ανεπάρκειας χρησιμοποιούνται παραδοσιακά διάφορες φυτικές δρόγες, ενώ πρόσφατες κλινικές μελέτες επιβεβαιώνουν την θεραπευτική αξία αυτών. Μία σημαντική κατηγορία δρογών είναι αυτές που είναι πλούσιες σε ταννίνες/πολυφαινόλες, λόγω των χαρακτηριστικών αντιοξειδωτικών, αντιφλεγμονωδών και φλεβοτονικών ιδιοτήτων τους. Τα φύλλα κόκκινης αμπέλου έχουν αναγνωριστεί και από τον EMA ως παραδοσιακό βοτανικό φαρμακευτικό προϊόν για την συγκεκριμένη ένδειξη, ενώ για τις υπόλοιπες δρόγες εκκρεμούν οι αποφάσεις. Σε ευρωπαϊκό επίπεδο, οι υπάρχουσες διεργασίες όσον αφορά το ρυθμιστικό πλαίσιο από τον EMA επιφέρουν μία οργάνωση του τοπίου των βοτανικών προϊόντων και δημιουργούν νέες ευκαιρίες για ανάπτυξη/δημιουργία νέων προϊόντων.

Επιστημονική Βιβλιογραφία

1. F. Capasso, T. Gaginella, G. Grandolini, A. Izzo (Editors), *Phytotherapy, A quick reference to herbal medicine*, Springer, 2003. ISBN 3-540-00052-6
2. E. Rabe, M. Stucker, A. Esperester, E. Schafer, B. Ottillinger, Efficacy and Tolerability of a Red-vine-leaf Extract in Patients Suffering from Chronic Venous Insufficiency-Results of a Double-blind Placebo-controlled Study, *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011,41:540-547.
3. World Health Organization, WHO monographs on selected medicinal plants, Volume 2, 2002.
4. M.R. Cesarone, G. Belcaro, P. Rohdewald, L. Pellegrini, A. Ledda, G. Vinciguerra, A. Ricci, E. Ippolito, F. Fano, M. Dugall, M. Cacchio, A. Di Renzo, M. Hosoi, S. Stuard, M. Corsi, Improvement of signs and symptoms of chronic venous insufficiency and microangiopathy with Pycnogenol®: A prospective, controlled study, *Phytomedicine*, 2010, 17:835–839.
5. A. Maimoona, I. Naeem, Z. Saddiqe, K. Jameel, A review on biological, nutraceutical and clinical aspects of French maritime pine bark extract, *Journal of Ethnopharmacology*, 2011, 133:261–277.
6. World Health Organization, WHO monographs on selected medicinal plants, Volume 4, 2009.