

บทบาทของ Horse chestnut extract ต่อการรักษาโรคหลอดเลือดดำบกพร่องเรื้อรังของขา

เรียบเรียงโดย

อ.บพ.กณิภัท พุกกษัประเสริฐ

โรคหลอดเลือดดำบกพร่องเรื้อรังของขา (chronic venous insufficiency) เป็นโรคที่พบได้บ่อย สามารถบั่นทอนคุณภาพชีวิตและส่งผลกระทบต่อเศรษฐกิจและสังคมต่อผู้ป่วยได้เป็นอย่างมาก โดยสาเหตุการเกิดโรคอาจเกิดจากความผิดปกติทางกายวิภาคของหลอดเลือดดำ ได้แก่ การอุดตันของหลอดเลือดดำ (venous obstruction) และความผิดปกติของลิ้นหลอดเลือดดำที่ไม่สามารถปิดได้สนิทจนเกิดภาวะเลือดดำไหลย้อน (venous reflux) หรือมีสาเหตุจากการทำงานบกพร่องของกล้ามเนื้อขาบริเวณน่องที่ไม่สามารถบีบตัวส่งเลือดดำขึ้นได้ดี ความผิดปกติเหล่านี้ทำให้การไหลเวียนโลหิตของขากลับเข้าสู่หัวใจมีความบกพร่อง และเกิดภาวะความดันในหลอดเลือดดำสูง (venous hypertension) ตามมา และส่งผลให้ผู้ป่วยเกิดอาการและอาการแสดงต่าง ๆ ของโรค ได้แก่ การปวดขา อาการคัน หลอดเลือดดำขอด ขาบวม ผิวน้ำของขามีสีคล้ำขึ้น เกิดภาวะผิวน้ำแข็ง จนกระทั่งสามารถทำให้เกิดแผลเรื้อรังที่ขาได้ในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง (รูปที่ 1-3)



รูปที่ 1 ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดดำบกพร่องเรื้อรังที่มีหลอดเลือดดำขอดและเริ่มมีผิวน้ำสีคล้ำขึ้นบริเวณเหนือตาตุ่มจาก hemosiderin staining ซึ่งเป็นผลมาจากการ extravasation ของเซลล์เม็ดเลือดแดงออกมานอกหลอดเลือด



รูปที่ 2 ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดดำบกพร่องเรื้อรังที่มีอาการขาบวมและมีการเปลี่ยนแปลงของผิวน้ำเมื่อเปรียบเทียบกับขาข้างตรงข้ามที่ไม่มีโรค



รูปที่ 3 ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดดำบกพร่องเรื้อรังที่มีภาวะผิวหนังแข็ง (lipodermatosclerosis) จนขามีสลักษณะเป็น reversed champagne bottle appearance และมีแผลเรื้อรังที่ขา (venous leg ulcer)

พยาธิสรีรวิทยาของโรคหลอดเลือดดำบกพร่องเรื้อรังของขา

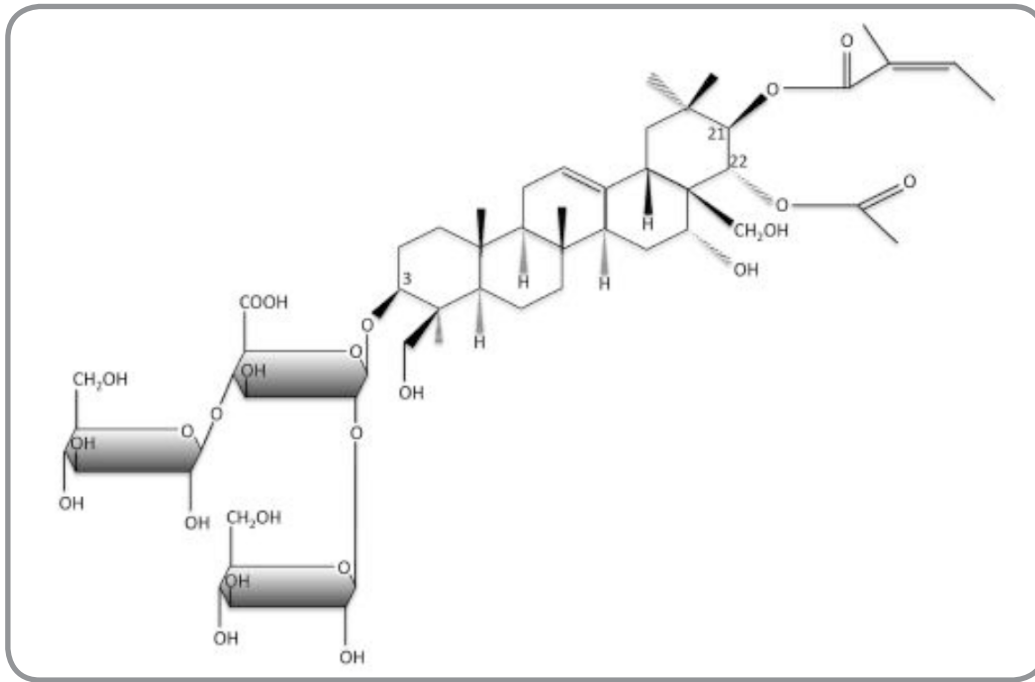
ภาวะความดันในหลอดเลือดดำสูงส่งผลให้เกิดโรคหลอดเลือดดำบกพร่องเรื้อรังของขาจากกลไกที่สำคัญ 2 ทฤษฎี กล่าวโดยสรุป ดังนี้

- **Fibrin cuff theory** ภาวะความดันในหลอดเลือดดำสูงส่งผลให้ช่องว่างระหว่างเซลล์ของผนังหลอดเลือดฝอยมีขนาดกว้างขึ้น (increase capillary permeability) ทำให้เกิดการรั่วของสารน้ำและโปรตีนต่าง ๆ ออกสู่เนื้อเยื่อภายนอก และเกิดการจับตัวของ fibrin cuff รอบ ๆ หลอดเลือดฝอยจนรบกวนการส่งผ่านออกซิเจนและสารอาหารต่าง ๆ ให้แก่เนื้อเยื่อโดยรอบ¹
- **White blood cells entrapment theory** ภาวะความดันในหลอดเลือดดำสูงส่งผลให้เกิดการเกาะตัวของเม็ดเลือดขาวต่อผนังหลอดเลือดฝอยผ่านทาง adhesion molecule ต่าง ๆ ได้ดียิ่งขึ้นจนทำให้เกิดกระบวนการ leukocyte adhesion and activation และเกิดการหลั่ง cytokine และ free radical ต่าง ๆ ที่ทำให้เกิดการอักเสบของเนื้อเยื่อโดยรอบตามมา²

กลไกการออกฤทธิ์ของ Horse chestnut extract

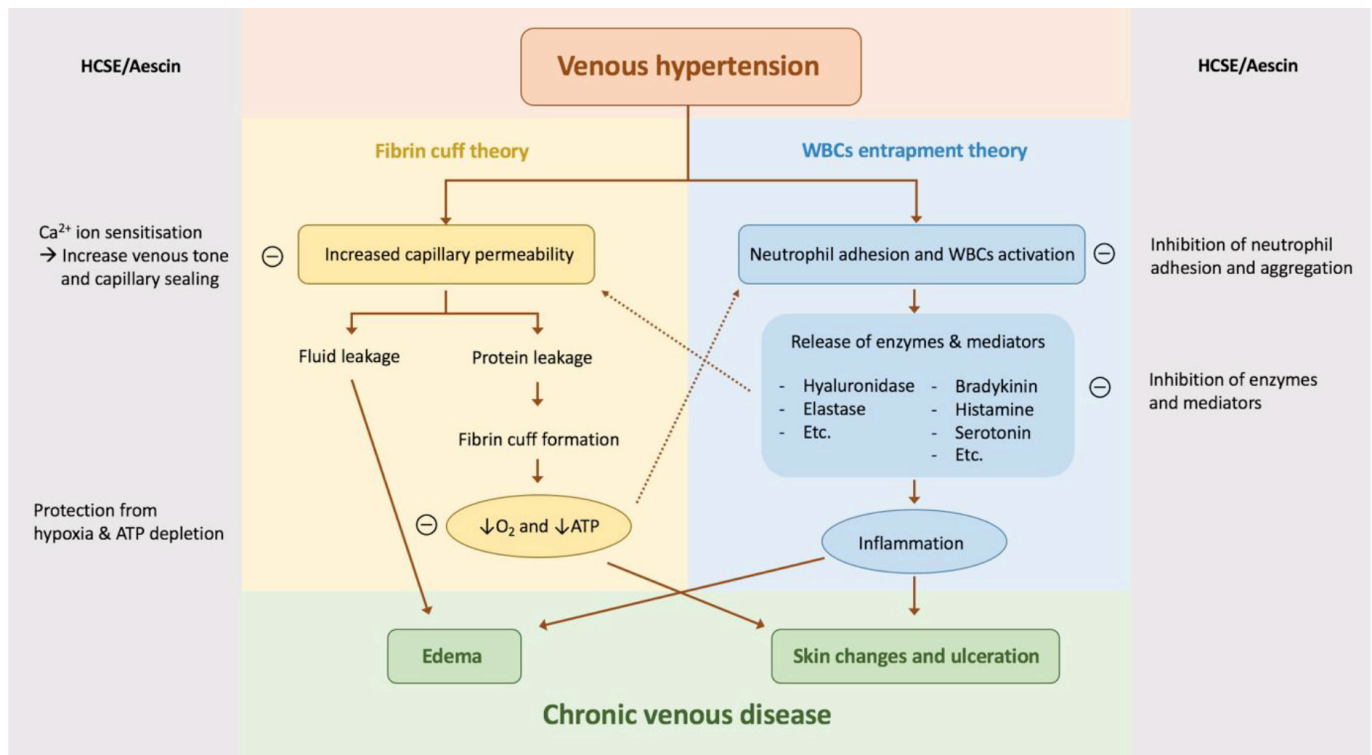
Horse chestnut ผ่านกระบวนการสกัดโดยวิธี ion exchange chromatography และทำให้แห้งในสูญญากาศจนได้อนุพันธ์ของ Aescin (**รูปที่ 4**) ที่สามารถดูดซึมได้ดี ซึ่งมีฤทธิ์ anti-edematous และ anti-inflammatory และยังช่วยเพิ่ม venotonic activity ของผนังหลอดเลือดผ่านทางกลไกต่าง ๆ ดังนี้ (**แผนภูมิที่ 1**)

- Aescin มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ elastase และ hyaluronidase ที่มีผลต่อสมดุลของการสร้างและสลายของ proteoglycan ที่ทำหน้าที่เชื่อมต่อเซลล์ผนังหลอดเลือด³ ส่งผลให้ผนังหลอดเลือดมีความแข็งแรง และช่วยลดการรั่วซึมของสารน้ำและโปรตีนต่าง ๆ ออกสู่ภายนอกหลอดเลือด ส่งผลให้อาการบวมและอาการอักเสบลดลง
- Aescin มีฤทธิ์ยับยั้ง mediator ต่าง ๆ ได้อีกหลายชนิด เช่น bradykinin, histamine และ serotonin⁴⁻⁶ ที่ส่งผลให้เกิดการรั่วซึมของผนังหลอดเลือด
- Aescin ช่วยปกป้องเซลล์เยื่อบุหลอดเลือดจากการขาดออกซิเจน และ ATP⁷ และยังมีฤทธิ์ต้านกระบวนการอักเสบโดยการยับยั้งการจับตัวของ neutrophil กับเซลล์ผนังหลอดเลือด และยับยั้งกระบวนการ leukocyte activation ที่กระตุ้นให้เซลล์เม็ดเลือดขาวหลั่ง inflammatory mediator ต่าง ๆ⁸
- Aescin ออกฤทธิ์ต่อ Ca²⁺ ion ของเซลล์กล้ามเนื้อผนังหลอดเลือด ทำให้เกิดการหดตัวและเพิ่ม venous tone ของผนังหลอดเลือด⁹



รูปที่ 4 โครงสร้างทางเคมีของ Aescin

แผนภูมิที่ 1 กลไกการออกฤทธิ์ของ HCSE/Aescin ในการรักษาโรคหลอดเลือดดำบกพร่องเรื้อรังของขา



การศึกษาทางคลินิก

Diehm และคณะ ได้ทำการศึกษานิต placebo controlled double-blind ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดดำบกพร่องเรื้อรังของขาที่มีอาการขาบวมจำนวน 40 ราย เปรียบเทียบการรักษาด้วย Horse chestnut extract (HCSE) กับ placebo วัดผลโดยการวัดปริมาตรของขาด้วยวิธี water displacement plethysmometry ก่อนและหลังการรักษา ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ HCSE มีปริมาตรของขาที่ลดลง แต่ไม่พบความเปลี่ยนแปลงของปริมาตรของขาในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ placebo¹¹ ซึ่งในเวลาต่อมา Diehm และคณะ ได้ทำการศึกษา

ชนิด randomized controlled trial ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดดำบกพร่องเรื้อรังจำนวน 240 ราย เพื่อศึกษาความสามารถของการลดอาการขาบวมด้วย Aescin ชนิดรับประทานขนาด 50 มิลลิกรัม 2 ครั้งต่อวัน เปรียบเทียบกับ compression stocking และ placebo เป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ โดยวัดปริมาตรของขาด้วยวิธี water displacement plethysmometry ทุก ๆ 4 สัปดาห์ ผลการศึกษาพบว่า HCSE และ compression stocking สามารถลดอาการขาบวมได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในขณะที่ไม่พบความเปลี่ยนแปลงของปริมาตรของขาในผู้ป่วยกลุ่ม placebo นอกจากนี้ยังพบว่า Aescin ให้ผลการรักษาที่ไม่ด้อยไปกว่า compression stocking เมื่อจบการศึกษาที่ 12 สัปดาห์ โดยตลอดการศึกษาผู้ป่วยเกือบทั้งหมดสามารถให้ความร่วมมือต่อการรักษาด้วย Aescin ได้เป็นอย่างดี¹²

Cochrane meta-analysis ที่รวบรวมการศึกษาชนิด randomized controlled trial จำนวน 17 การศึกษา พบว่า HCSE ในรูปแบบรับประทานมีประสิทธิภาพในการรักษาอาการปวดขา อาการขาบวม และอาการคันได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับ placebo¹⁰ อย่างไรก็ตาม ในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาที่แสดงให้เห็นถึงประโยชน์ที่ชัดเจนของ HCSE ต่อการรักษาแผลเรื้อรังที่เกิดจากโรคหลอดเลือดดำบกพร่อง

สำหรับ Aescin ในรูปแบบยาใช้ภายนอก Hoffmann และคณะ ได้ทำการศึกษานิด randomized controlled trial ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดดำจำนวน 50 ราย เปรียบเทียบการรักษาโดย Aescin ในรูปแบบของ gel กับ placebo gel โดยใช้การบริหารยาจำนวน 2 ครั้งต่อวัน ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ Aescin gel มีการไหลเวียนของเลือดดำของขาที่ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากการวัด venous refilling time โดยวิธี light reflection rheography (จาก 10.2 เป็น 24.4 วินาที, $p < 0.001$) นอกจากนี้ Aescin gel ยังช่วยบรรเทาอาการปวดขาและอาการขาบวมได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับ placebo gel โดยเริ่มเห็นผลหลังจากให้การรักษาเป็นระยะเวลา 2 สัปดาห์¹³

HCSE และ Aescin เป็นยาที่มีความปลอดภัยสูง โดยอาการข้างเคียงที่ไม่รุนแรงและพบได้น้อย ได้แก่ อาการทางระบบทางเดินอาหาร อาการปวดเมื่อย อาการวิงเวียนศีรษะ และอาการคัน เป็นต้น¹⁴

สรุป

Horse chestnut extract เป็นยาที่มีความปลอดภัยสูง และสามารถออกฤทธิ์ผ่านกลไกที่หลากหลาย โดยจากการศึกษาทางคลินิกพบว่าสามารถบรรเทาอาการปวด อาการคัน และภาวะขาบวมจากโรคหลอดเลือดดำบกพร่องเรื้อรังของขาได้อย่างมีประสิทธิภาพ

References

1. Browse NL, Burnand KG. The cause of venous ulceration. *Lancet*. 1982;2(8292):243-5.
2. Coleridge Smith PD, Thomas P, Scurr JH, Dormandy JA. Causes of venous ulceration: a new hypothesis. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1988;296(6638):1726-7.
3. Facino RM, Carini M, Stefani R, Aldini G, Saibene L. Anti-elastase and anti-hyaluronidase activities of saponins and sapogenins from *Hedera helix*, *Aesculus hippocastanum*, and *Ruscus aculeatus*: factors contributing to their efficacy in the treatment of venous insufficiency. *Arch Pharm (Weinheim)*. 1995;328(10):720-4.
4. Rothkopf M, Vogel G. [New findings on the efficacy and mode of action of the horse chestnut saponin escin]. *Arzneimittelforschung*. 1976;26(2):225-35.
5. Guillaume M, Padoleau F. Veinotonic effect, vascular protection, anti-inflammatory and free radical scavenging properties of horse chestnut extract. *Arzneimittelforschung*. 1994;44(1):25-35.
6. Matsuda H, Li Y, Murakami T, Ninomiya K, Yamahara J, Yoshikawa M. Effects of escins Ia, Ib, IIa, and IIb from horse chestnut, the seeds of *Aesculus hippocastanum* L., on acute inflammation in animals. *Biol Pharm Bull*. 1997;20(10):1092-5.
7. Arnould T, Janssens D, Michiels C, Remacle J. Effect of aescine on hypoxia-induced activation of human endothelial cells. *Eur J Pharmacol*. 1996;315(2):227-33.
8. Bougelet C, Roland IH, Ninane N, Arnould T, Remacle J, Michiels C. Effect of aescine on hypoxia-induced neutrophil adherence to umbilical vein endothelium. *Eur J Pharmacol*. 1998;345(1):89-95.
9. Raffetto JD, Khalil RA. Ca^{2+} -dependent contraction by the saponoside escin in rat vena cava: implications in venotonic treatment of varicose veins. *J Vasc Surg*. 2011;54(2):489-96.
10. Pittler MH, Ernst E. Horse chestnut seed extract for chronic venous insufficiency. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;11:CD003230.
11. Diehm C, Vollbrecht D, Amendt K, Comberg HU. Medical edema protection—clinical benefit in patients with chronic deep vein incompetence. A placebo controlled double-blind study. *Vasa*. 1992;21(2):188-92.
12. Diehm C, Trampisch HJ, Lange S, Schmidt C. Comparison of leg compression stocking and oral horse-chestnut seed extract therapy in patients with chronic venous insufficiency. *Lancet*. 1996;347(8997):292-4.
13. Hoffmann J, Day U-H, Schneider B, Böhner K-J. [Percutaneous treatment of chronic venous insufficiency with an aescin-containing gel. A randomized placebo-controlled double-blind trial]. *Med Welt*. 1988;39:951-5.
14. Siebert U, Brach M, Sroczyński G, Berla K. Efficacy, routine effectiveness, and safety of horse chestnut seed extract in the treatment of chronic venous insufficiency. A meta-analysis of randomized controlled trials and large observational studies. *Int Angiol*. 2002;21(4):305-15.