

Zmikronizowana diosmina – od właściwości po aktualne zastosowania

Micronized diosmin – from properties to current applications

mgr farm. Mateusz Jabłoński

Nr art. GP.202205.02

- **Słowa kluczowe:** diosmina zmikronizowana, diosmetyna, mikronizacja, przewlekła niewydolność żylna, krążenie żylnie, obrzęk nóg, ciężkość nóg, ból nóg, żylaki.
- **Streszczenie:** Diosmina to związek z grupy flawonoidów. Wykazuje działanie przeciwzapalne i antyoksydacyjne w obrębie naczyń żylnych kończyn dolnych. Wykorzystuje się ją w farmakoterapii przewlekłej niewydolności żylniej i w leczeniu żylaków odbytu.
- **Keywords:** micronized diosmin, diosmetin, micronization, chronic venous insufficiency, venous circulation, leg edema, leg strength, leg pain, varicose veins.
- **Abstract:** Diosmin is a compound from the group of flavonoids. It shows anti-inflammatory and anti-oxidative action in the venous vessels of the lower limbs. It is used in the pharmacotherapy of chronic venous insufficiency and in the treatment of rectal varices.

Wprowadzenie

Diosmina to jedna z tych substancji, których działanie ukierunkowane jest przede wszystkim na ochronę naczyń krwionośnych. Substancja ta posiada długą historię stosowania i liczne badania potwierdzające jej skuteczność w odniesieniu do konkretnych schorzeń. Warto zatem przyjrzeć się bliżej jej właściwościom i możliwościom wykorzystania w farmakoterapii. Zaczniemy zatem od początku...

Trochę historii

Diosmina została po raz pierwszy wyizolowana w 1925 r. z liści trędownika bulwiastego [1]. Nie oznacza to jednak, że już wtedy została wprowadzona do lecznictwa na szeroką skalę. Wręcz przeciwnie – pierwsze jej wykorzystanie w medycynie miało miejsce dopiero w roku 1969 [2]. Pierwszy zaś produkt leczniczy, zawierający w swoim składzie diosminę, został zarejestrowany w Europie w 1971 r. [1,3].

Przez długi czas diosmina pozyskiwana była z surowców naturalnych. Obecnie bardzo często wytwarzana jest z hesperydyny, którą z kolei pozyskuje się z niedojrzałych owoców jednej z odmian pomarańczy [1]. Dlatego też w preparatach dostępnych na rynku farmaceutycznym spotkać obecnie można postać naturalną lub półsyntetyczną.

Istotną różnicą pomiędzy preparatami diosminy jest forma substancji czynnej, czyli diosminy. Dawniej (choć i teraz spotykana jest w niektórych produktach) diosmina występowała w formie niezmikronizowanej [1]. A jak jest teraz?

Diosmina zmikronizowana czy niezmikronizowana

Pierwotne preparaty diosminy zawierały jej formę niezmikronizowaną. Co to oznacza? Wyjaśnieniem tego niech będzie stwierdzenie, że „rozpuszczanie jest czynnikiem ograniczającym szybkość wchłaniania leku” [4]. Jak to zdanie odnosi się do mikronizacji diosminy?

Mikronizacja to bardzo efektywna metoda poprawy szybkości rozpuszczania danej substancji [4]. Pod względem technologicznym jest to technika rozdrabniania, podczas której uzyskuje się wielkość cząsteczek poniżej 10 µm.

Diosmina zmikronizowana łatwiej rozpuszcza się w sokach trawiennych i lepiej wchłania się z przewodu pokarmowego [1]. Porównanie wchłaniania formy zmikronizowanej i niezmikronizowanej pokazuje, że ta pierwsza wchłania się prawie dwa razy lepiej [1]. Warto o tym pamiętać, dokonując wyboru preparatu z diosminą, gdyż na rynku dostępne są zarówno te z formą zmikronizowaną, jak i zawierające postać niezmikronizowaną.

■ Farmakokinetyka i główne kierunki działania diosminy

Diosmina pod względem pochodzenia i budowy to tak naprawdę glikozyd z grupy flawonoidów [2]. Dokładna jej nazwa brzmi 7-O-rutynozyd diosmetyny [5]. Związek ten po podaniu doustnym nie jest wchłaniany bezpośrednio. W obrębie przewodu pokarmowego ulega procesowi hydrolizy, za pomocą bakteryjnej mikroflory jelit [6]. W wyniku tych przemian powstaje diosmetyna – aktywny metabolit diosminy, która wchłaniania jest przez ścianę jelit do krążenia ogólnego.

Do najważniejszych właściwości i kierunków działania diosminy zalicza się:

- działanie przeciwzapalne,
- działanie antyoksydacyjne,
- działanie hipotensyjne [2].

Diosmina wykazuje pozytywny wpływ na przepływ w naczyniach żylnych, a także w naczyniach chłonnych (co ma znaczenia dla krążenia obwodowego) [2]. Z technicznego punktu widzenia diosmina przyczynia się do:

- zmniejszenia i redukcji obrzęków kończyn dolnych;
- zmniejszenia uczucia ciężkości nóg;

- złagodzenia i redukcji skurczów oraz bólów nóg i łydek;
- a w konsekwencji tych zmian do poprawy jakości życia [1].

Zmiany, o których mowa, są możliwe dzięki wzrostowi elastyczności naczyń, wzrostowi napięcia ścian żylnych i zwiększeniu oporu kapilarnego – do czego przyczynia się właśnie diosmina [1]. Dzieje się to przy jednoczesnej redukcji stanu zapalnego i poprawie drenażu limfatycznego, które są nieodzownym elementem zmian patologicznych w obrębie kończyn dolnych.

Mechanizm działania diosminy

Działanie diosminy umożliwia kilka mechanizmów, których końcowym efektem jest poprawa mikrokrążenia w obrębie kończyn dolnych. Przede wszystkim związek ten jest inhibitorem prostaglandyn (m.in. PGE2) i tromboksanu – przyczynia się zatem do hamowania syntezy mediatorów stanu zapalnego, będących pochodnymi kwasu arachidonowego [2,3]. Co więcej – zmniejsza też ekspresję niektórych cytokin prozapalnych (np. IL-1β, TNF-α, IL-6) i osłabia mechanizm odpowiedzialny za rozwój stanu zapalnego, oparty na czynniku NF-κB [6].

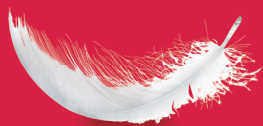
Należy wiedzieć, że prostaglandyna PGE2 wpływa na poszerzenie naczyń i wzrost ich przepuszczalności. Hamowanie jej syntezy sprzyja zatem zwężeniu naczyń i spadkowi ich przepuszczalności [3].

Diosmina hamuje także migrację i adhezję leukocytów do śródbłonna naczyniowego, wykazuje też efekt przeciwzakrzepowy [3,6]. Generalizując, efektami oddziaływania diosminy na układ żylny kończyn dolnych są:

- poprawa tonusu żylnego;
- zwiększenie drenażu limfatycznego;
- ochrona krążenia kapilarnego;
- redukcja obecnego stanu zapalnego;
- zmniejszenie przepuszczalności naczyń włosowatych [3].

W jakich zatem sytuacjach zastosowanie znajduje diosmina?

ODZYSKAJ LEKKOŚĆ NÓG!



1 TABLETKA ZAWIERA 1000 mg
ZMIKRONIZOWANEJ DIOSMINY



tabletki
1/24h
podczas posiłku



Nazwa produktu leczniczego: Diosmina Colfarm Max, 1000 mg, tabletki. **Substancja czynna i dawka:** Jedna tabletki zawiera 1000 mg zmikronizowanej diosminy (*Diosminum*). **Postać farmaceutyczna:** Tabletki. **Wskazania do stosowania:** Leczenie objawów związanych z przewlekłą niewydolnością krążenia żylnego i limfatycznego kończyn dolnych: uczucie ciężkości nóg; ból nóg; nocne kurcze nóg; pajęczki naczyniowe, tj. teleangiektazje spowodowane przez rozszerzenie i rozgałęzienie powierzchniowych skórnych naczyń krwionośnych. Leczenie objawowe w przypadku nasilenia dolegliwości związanych z żylakami odbytu. **Dawkowanie:** Zwykle zalecana dawka to 1 tabletki raz na dobę podczas posiłku. W przypadku zaostrzenia dolegliwości związanych z żylakami odbytu dawka wynosi 1 tabletki trzy razy na dobę przez 4 dni, a następnie przez kolejne 3 dni 1 tabletki dwa razy na dobę, podczas posiłków. **Sposób podania:** Podanie doustne. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Diosmina Colfarm Max w okresie ciąży. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** W przypadku nasilenia dolegliwości związanych z żylakami odbytu, należy pamiętać, że terapia produktem leczniczym Diosmina Colfarm Max jest tylko objawowa i powinna być krótkotrwała. Jeżeli dolegliwości nie ustępują, należy wykonać badanie proktologiczne i wybrać odpowiednią metodę leczenia. W przypadku zaburzeń krążenia żylnego w kończynach dolnych, działanie terapeutyczne produktu leczniczego Diosmina Colfarm Max można zwiększyć poprzez odpowiedni tryb życia: unikanie ekspozycji słonecznej, unikanie przebywania w pozycji stojącej przez dłuższy czas, utrzymanie odpowiedniej masy ciała, noszenie specjalnych pończoch. **Działania niepożądane:** W przypadku łagodnych działań niepożądanych, dotyczących żołądka i jelit, oraz zaburzeń neurovegetatywnych nie jest wymagane odstawienie produktu leczniczego. Objawy skórne najczęściej towarzyszą nadwrażliwości. **Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:** Zakłady Farmaceutyczne COLFARM S.A., ul. Wojska Polskiego 3, 39-300 Mielec. **Nr pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i nazwa organu:** 24246, wydane przez Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. **Kategoria dostępności:** Produkt leczniczy wydawany bez przepisu lekarza – OTC.

■ Zastosowania diosminy w praktyce

Głównym wskazaniem do stosowania diosminy jest zapalenie żył i jego podstawowy objaw, czyli żylaki kończyn dolnych [2]. Najczęstszą formą tego typu zmian są przewlekłe zaburzenia żyłne (CVD), będące morfologicznymi i czynnościowymi zmianami w obrębie układu żylnego [5].

Głównymi przyczynami niewydolności krążenia żylnego są:

- wzrost ciśnienia żylnego;
- niedomykalność zastawek żylnych;
- zmiany w składzie komórkowym ścian naczyń żylnych;
- zapalenie ścian żył [5].

Zaleganie krwi w naczyniach kończyn dolnych (np. podczas długotrwałego przebywania w pozycji stojącej) przyczynia się do wzrostu ciśnienia hydrostatycznego i zwiększonego przepływu krwi przez naczynia włosowate [5]. Wzrost ciśnienia żylnego sprzyja z kolei adhezji leukocytów do śródbłonna, co potęguje rozwój stanu zapalnego. Obecne w jego przebiegu cytokiny i reaktywne formy tlenu przyczyniają się do rozszerzenia światła naczyń, niedomykania się zastawek żylnych i powstawania tzw. refluksu żylnego, podczas którego krew cofa się, powodując obrzęki [5].

Choroby układu krążenia zaliczane są już do chorób cywilizacyjnych [7]. Dotykają znacznej części społeczeństwa, a wśród czynników predisponujących do ich wystąpienia wymienia się: płeć żeńską, podeszły wiek, przebyte ciąży, długotrwałe wykonywanie pracy w pozycji stojącej lub siedzącej, dodatni wywiad rodzinny pod względem występowania chorób żył, otyłość, płaskostopie, urazy mechaniczne w obrębie kończyn dolnych [2,7].

Wskazaniem do stosowania diosminy są zatem żylaki kończyn dolnych, objawiające się m.in.: uczuciem ciężkości nóg, bólem nóg, nocnymi kurczami nóg i/lub obecnością pajęczków naczyniowych, a także żylaki odbytu (zwane potocznie hemoroidami) [3,8,9].

Skuteczność stosowania diosminy w praktyce

Diosmina jest substancją dość dobrze przebadaną na przestrzeni wielu lat. Liczne badania pokazują, że przyjmowanie zmikronizowanej postaci diosminy sprzyja redukcji głównych objawów chorób żylnych kończyn dolnych [1]. 6-miesięczna kuracja diosminą przyczyniła się do zmniejszenia uczucia ciężkości nóg u ponad 50% badanych. Co więcej – zmniejszyła częstość skurczy również o ok. 50%, a także zredukowała uczucie obrzmienia kończyn o prawie 50% [1].

W badaniach przeważnie wykorzystywano kurację diosminą w dawce 500 mg dwa razy na dobę. Niemniej jednak stosowanie pojedynczej dobowej dawki 1000 mg pokazuje równie dobre efekty co dawkowanie 2 x 500 mg [2]. Przy pojedynczej dawce 1000 mg stężenie diosmetyny szybko uzyskuje wartości maksymalne. Podanie preparatu w godzinach porannych wydaje się zatem uzasadnione, zważywszy na fakt, że to właśnie rano system żylny jest najbardziej obciążony [2].

Dopełniając obraz diosminy, należy też wyraźnie zaznaczyć, że związek ten jest dobrze tolerowany i wykazuje dobry profil bezpieczeństwa [2,3,5]. Nie obserwuje się ponadto ciężkich i niebezpiecznych działań niepożądanych.

■ W jaki sposób można wspomagać terapię diosminą?

Wsparciem, jak również działaniem profilaktycznym, mającym na celu zmniejszenia prawdopodobieństwa wystąpienia problemów z krążeniem żylnym może być m.in.:

- aktywność fizyczna – przede wszystkim ruch, chociażby w formie pływania czy jazdy na rowerze. Aktywność fizyczna przyczynia się do spadku ciśnienia żylnego i zwiększenia powrotu żylnego;
- dbałość o odpowiednią dietę i tryb życia – chodzi tu przede wszystkim o zmniejszenia masy ciała i unikanie potraw sprzyjających patologiom w obrębie żył;

- modyfikacja sposobu pracy, czyli unikanie długotrwałego przebywania w jednej pozycji (stojącej lub siedzącej), co ma na celu pobudzenie krążenia w układzie żylnym;
- używanie pończoch uciskowych (tzw. kompresoterapia), co ma na celu redukcję zastojów żylnych [5,10,11,12].

■ Podsumowanie

Diosmina to związek o wielokierunkowym działaniu, stanowiący podstawę terapii ochronnej naczyń żylnych w schorzeniach obejmujących mikrokrążenie kończyn dolnych. Diosmina, jako przedstawiciel flawonoidów, przyczynia się do zwiększenia napięcia żylnego i usprawnienia krążenia w obrębie naczyń żylnych (zarówno powierzchniowych, jak i głębokich). Właściwości te są z powodzeniem wykorzystywane w farmakoterapii przewlekłej niewydolności żylniej i w terapii żylaków odbytu.

Nadesłano: 15-11-2022

Adres do korespondencji: redakcja@gabinetprywatny.pl

Piśmiennictwo:

1. Chudek J., Ziąja D. Stosowanie preparatów zmikronizowanej diosminy w leczeniu przewlekłej choroby żylniej: raz czy dwa razy na dobę? *Chirurgia Polska* 2011;13(2):132-135.
2. Kovic I. Diosmina – skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania. *Forum Medycyny Rodzinnej* 2014;8(2):56-63.
3. Basista-Soltys K. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania diosminy w chorobie hemoroidalnej. *Postępy Fitoterapii* 2014;3.
4. Vandana K.R., Prasanna Raju Y., Harini Chowdary V., Sushma M., Vijaj Kumar N. An overview on in situ micronization technique – an emerging novel concept in advanced drug delivery, *saudi Pharmaceutical Journal* 2014;22:283-289.
5. Cazaubon M, Benigni J-P, Steinbruch M, Jabbour V, Gouhier-Kodas Ch. Is there a difference in the clinical efficacy of diosmin and micronized purified flavonoid fraction for the treatment of chronic venous disorders? Review of available evidence. *Vascular health and risk management* 2021;17:591-600.
6. Yizhou Zheng, Rui Zhang, Weimei Shi, Linfu Li, Hai Liu, Zhixi Chen, Longhuo Wu. The metabolism and pharmacological activities of the natural health-benefiting compound diosmin. *Food Funct.* 2020. doi: 10.1039/D0FO01598A.
7. Hnatek L. Farmakoterapie chronickeho zilniho onemocneni. *Interi Med.* 2014;16(3):93-97.
8. Charakterystyka Produktu Leczniczego Diosmina Colfarm Max.
9. Steinbruch M, et al. Is nonmicronized diosmin 600mg as effective as micronized diosmin 900mg plus hesperidin 100mg on chronic venous disease symptoms? Results of a noninferiority study. *International Journal of Vascular Medicine* Vol. 2020, Article ID 4237204.
10. Zubilewicz R., Jaroszyński A. Przewlekła choroba żylna. *Forum Medycyny Rodzinnej* 2015;9(5):400-404.
11. Neubauer-Geryk J., Leszek Bieniaszewski L. Przewlekła choroba żylna – patofizjologia, obraz kliniczny i leczenie. *Choroby Serca i Naczyń* 2009;6(3):135-141.
12. Łastowiecka-Moras E. Profilaktyka przewlekłej niewydolności żylniej kończyn dolnych wśród osób wykonujących pracę w pozycji siedzącej i stojącej. *Materiały informacyjne CIOP PIB.* Warszawa 2016.