

Zmikronizowana diosmina w leczeniu przewlekłej niewydolności żyłnej

Micronized diosmin in the treatment of chronic venous insufficiency

dr Paweł Siudem

Zakład Chemii Organicznej i Fizycznej, Wydział Farmaceutyczny, Warszawski Uniwersytet Medyczny
ORCID: 0000-0002-8674-3774

Nr art. GP.202206.01

■ **Słowa kluczowe:** zmikronizowana diosmina, przewlekła niewydolność żylna, hemoroidy.

■ **Streszczenie:** Przewlekła choroba żylna oraz żylaki odbytu są chorobami, które oprócz fizycznych objawów bólowych wiążą się również z niekorzystnymi efektami społecznymi i psychologicznymi u pacjentów cierpiących na te schorzenia. Wyniki badań wskazują, że szybkie wdrożenie leczenia może spowolnić rozwój choroby, zmniejszyć objawy, a także doprowadzić do regresji, w zależności od stadium choroby. Nieleczona niewydolność żylna może doprowadzić do konieczności ingerencji chirurgicznej. Stąd wskazania do stosowania doustnych leków poprawiających krążenie żyłne. W tym artykule przedstawiono wskazania do stosowania zmikronizowanej diosminy i właściwości biologiczne tego związku, zwłaszcza w odniesieniu do zaburzeń krążenia żylnego.

■ **Keywords:** zmikronizowana diosmina, przewlekła niewydolność żylna, hemoroidy.

■ **Abstract:** Chronic venous disease or hemorrhoids are diseases that, apart from physical pain symptoms, are also associated with adverse social and psychological effects. The results of the research indicate that the rapid implementation of treatment can slow down the development of the disease, reduce symptoms and lead to regression, depending on the stage of the disease. Untreated venous insufficiency may lead to the need for surgical intervention. Hence the indications for the use of oral drugs that improve venous circulation. This article presents indications for the use of micronized diosmin and the biological properties of this compound, especially in relation to venous circulation disorders.

Wprowadzenie

Przewlekła choroba żylna kończyn dolnych (ang. *chronic venous disease*, CVD) może być zdefiniowana jako morfologiczne i czynnościowe zaburzenie pracy układu żylnego, które skutkuje objawami klinicznymi. CVD rozpoznaje się na ogół na podstawie wywiadu, badania klinicznego oraz badania ultrasonograficznego. Głównymi objawami CVD są: uczucie obrzęku, ciężkości i ucisku w nogach lub ból kończyn dolnych, nasilające się zwłaszcza w pozycji stojącej oraz latem. W przypadku braku leczenia objawy utrzymują się, a choroba postępuje, wywołując objawy fizyczne, społeczne i psychiczne, co ma znaczący negatywny wpływ na jakość życia.

Klasyfikacja CVD wg CEAP (ang. Clinical Etiology Anatomy Pathophysiology) jest szeroko stosowana do opisu stadiów CVD, na podstawie objawów klinicznych i innych cech choroby (tab. 1) [1].

Tabela 1. Klasyfikacja CVD według CEAP

Stadium	Objawy
C0	Brak objawów
C1	Żyły siateczkowate
C2	Żylaki
C3	Obrzęk
C4	Zastoinowe zapalenie skóry, przebarwienia
C5	Zagojone owrzodzenie
C6	Aktywne owrzodzenie

Stadia C0–C3 nie są związane z widocznymi zmianami skórными. Zmiany skórne widoczne są dopiero w kolejnych stadiach. Dodatkowo deskryptor „a” lub „s” można dodać po klasie klinicznej C (bezobjawowy lub objawowy), ponieważ na każdym etapie CEAP objawy mogą być obecne lub nie.

Przewlekła niewydolność żylna odnosi się do najbardziej zaawansowanych stadiów choroby. Owrzodzenia żyłne, ostateczne stadium choroby sercowo-naczyniowej, występują u 1–2% populacji północno-zachodniej [2].

Dokładna etiologia i patogenezę CVD pozostaje nie do końca poznana. Postuluje się kilka mechanizmów związanych z rozwojem choroby, jak niedomykalność zastawek żylnych, zmiany strukturalne, zmiany składu ściany żyłnej na poziomie komórkowym, zapalenie ściany żyłnej, czy wzrost ciśnienia żylnego [3]. Zaleganie krwi w kończynach dolnych, np. w wyniku długotrwałej pozycji stojącej, prowadzi do wzrostu ciśnienia hydrostatycznego i zwiększenia przepływu krwi w naczyniach włosowatych. Powstające nadciśnienie żyłne powoduje napływ i adhezję leukocytów do śródbłonna naczyń włosowatych i rozpoczęcia reakcję zapalną. Wzrasta ekspresja i aktywność czynników stanu zapalnego: cytokin, reaktywnych form tlenu czy metaloproteinaz. Mechanizmy te skutkują postępującym rozszerzaniem się ściany żyłnej, niedomykalnością zastawek i refluksem żylnym.

Wybór metody leczenia CVD zależy od postępu choroby i stadium CEAP. Pończochy uciskowe pomagają zwalczać zastój żylny, zmniejszają objawy i mogą zapobiegać postępowi choroby. Doustne leki mają różne działania farmakologiczne, zwłaszcza ukierunkowane na ścianę żylną i są stosowane w celu złagodzenia objawów. Kremy lub balsamy mogą być również pomocne w miejscowym złagodzeniu objawów. W najbardziej zaawansowanych stadiach można wykonać zabiegi skleroterapii i zabiegi chirurgiczne w celu usunięcia patologicznych żył.

Leki doustne są często stosowane przez pacjentów w celu złagodzenia objawów i zahamowania rozwoju choroby. Leki wenoaktywne to heterogenna klasa farmakologiczna, która obejmuje zarówno związki syntetyczne, jak i związki pozyskiwane z roślin. Wśród leków wenoaktywnych popularne są preparaty zawierające flawonoidy, które są klasą związków polifenolowych występujących w roślinach, jak np. diosmina. Choć działanie flawonoidów nie jest w pełni poznane, wykazano, że zwiększają one napięcie żyłne poprzez modulację sygnalizacji noradrenergicznej. Co więcej, badania *in vitro* i *in vivo* sugerowały, że mogą one poprawiać stan ścian żylnych dzięki swoim właściwościom przeciwzapalnym i przeciwutleniającym, co może być ich kluczowym mechanizmem działania [4].

■ Diosmina – właściwości i zastosowanie

Diosmina (7-O-rutynozyd diosmetyny) to naturalnie występujący w rodzinie *Rutaceae*, szczególnie obficie w owocach różnych owoców cytrusowych, glikozyd flawonoidowy. Można go również otrzymać z hesperydyny, innego flawonoidu, który jest bardzo podobny chemicznie i strukturalnie.

Po spożyciu diosmina przed absorpcją jest hydrolizowana przez mikroflorę jelitową do swojego aglikonu – diosmetyny. Po podaniu doustnym największe stężenie diosmetyny we krwi występuje po 5 godzinach, a jej biologiczny okres półtrwania wynosi od 36 do 43 godzin. Diosmetyna w organizmie metabolizowana jest do kwasów fenolowych i ich pochodnych, a następnie wydalana przez nerki z moczem. Niewchłonięta diosmina i nieaktywne metabolity wydalane są z kałem [5].

Dostępne są różne produkty zawierające diosminę, w tym mikronizowany oczyszczony flawonoid. Mikronizacja to proces mechaniczny, który zmniejsza średnią średnicę cząstek stałych w celu poprawy wchłaniania jelitowego [6]. Przeprowadzono badanie wpływu wielkości cząstek

na wchłanianie diosminy po doustnym podaniu. W formie mikronizowanej średnia wielkość cząstek wynosiła 1,79 μm , przy czym 80% cząstek miało wielkość mniejszą niż 3,45 μm , a w niemikronizowanej średnia wielkość cząstek wynosiła 36,5 μm , przy czym 80% cząstek zawiera się w przedziale od 19,9 do 159 μm . Wchłanianie diosminy z przewodu pokarmowego było znacznie lepsze w przypadku materiału mikronizowanego (57,9 \pm 20,2%) w porównaniu z materiałem niemikronizowanym (32,7 \pm 18,8%).

Działanie przeciwzapalne

Mechanizmy leżące u podstaw korzystnego wpływu diosminy na zaburzenia żyłne obejmują jej działanie przeciwzapalne poprzez zmniejszenie syntezy prostaglandyny PGE2 i tromboksanu A2 [7]. Wskazuje się, że diosmina hamuje indukowaną lipopolisacharydem (LPS) produkcję enzymów zapalnych i cytokin, takich jak cyklooksygenaza-2 (COX-2), tlenek azotu (NO), interleukina 6 (IL-6) i czynnik martwicy nowotworów alfa (TNF- α) [8].

W badaniach *in vitro* obserwowano, że stosowanie diosminy obniżało poziom TNF- α oraz hamowało ekspresję indukowalnej syntazy tlenu azotu (iNOS) i COX-2, a także obniżało poziom IL-6.

Działanie antyoksydacyjne

Flawonoidy, w tym diosmina, wykazują właściwości przeciwutleniające. Właściwości antyoksydacyjne diosminy badano na zwierzętach. W modelu nefropatii cukrzycowej u szczurów poziom markera stresu oksydacyjnego – dialdehydu malonowego (MDA) był podwyższony, podczas gdy poziomy przeciwutleniaczy – dysmutazy ponadtlenkowej (SOD), katalazy i zredukowanego glutationu (GSH) zostały wyczerpane. Zmiany te uległy istotnej normalizacji po 28 dniach leczenia diosminą, gdzie istotnie podniosła ona poziom SOD i GSH (odpowiednio 85,2 z 71,3 i 83,9 z 65,9 nmol/mg), natomiast znacząco obniżyła poziom MDA (4,35 z 6,35 nmol/mg) [9].

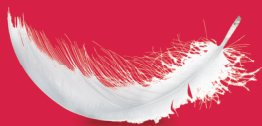
Podobnie, w modelu neuropatii cukrzycowej, leczenie diosminą znacznie obniżyło poziom MDA i NO oraz znacząco podwyższyło GSH i SOD [10]. Ponadto diosmina wykazywała znaczące działanie przeciwutleniające przy zwłóknieniu wątroby wywołanym przez dimetylonitrozoaminę i istotnie podwyższone stężenia GSH w tkankach [11].

Wpływ na naczynia żyłne

Diosmina należy do klasy środków, które są związkami stosowanymi w leczeniu zaburzeń żylnych, takich jak CVD i hemoroidy. Badania wykazują, że diosmina może wydłużyć czas trwania skurczu żylnego, w którym pośredniczy norepinefryna, w izolowanych ludzkich żyłach normalnych i żyłakach. Wskazuje to, że diosmina nasila fizjologiczne działanie norepinefryny na ścianę żylną [12]. Stwierdzono, że oprócz wpływu na napięcie żyłne diosmina ma hamujący wpływ na syntezę prostaglandyn (PG), co wskazuje na działanie przeciwzapalne.

Kilka badań klinicznych wykazało terapeutyczny wpływ diosminy na zaburzenia żyłne. W badaniu przeprowadzonym w 1994 r. porównano wpływ mikronizowanej i niemikronizowanej diosminy na pacjentów z CVD kończyn dolnych. Stwierdzono, że oba preparaty łagodzą objawy choroby, takie jak obrzęk kostki i niedrożność żylna, w porównaniu z wartościami wyjściowymi. Jednak pacjenci stosujący frakcję mikronizowaną zgłaszali silniejsze efekty niż stosujący frakcję niemikronizowaną [13]. W innym randomizowanym badaniu oceniano wpływ preparatu zawierającego mikronizowaną diosminę w dawce 1000 mg/dobę na owrzodzenia żyłne i wykazano, że ma on wpływ na przyspieszenie procesu gojenia się wrzodów, ponieważ u 32% pacjentów stwierdzono całkowite wygojenie wrzodu po 2 miesiącach leczenia w porównaniu do tylko 13% w grupie placebo. Co więcej, tylko 4% pacjentów leczonych diosminą skarżyło się na uczucie ciężkości i atoniczne owrzodzenie podczas ostatniej wizyty w porównaniu z 17,3%

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.

w grupie placebo [14]. Ponadto w randomizowanym badaniu z podwójnie ślełą próbą przeprowadzonym w 2016 r. badano i porównano wpływ mikronizowanej diosminy w dawkach 500 i 1000 mg/dobę na ostre niepowikłane hemoroidy i wykazano, że obie dawki były związane ze znaczącymi i porównywalnymi efektami w zakresie łagodzenia bólu i krwawienia [15].

Podsumowanie

Na podstawie dotychczasowych badań wykazano, że zmikronizowana diosmina jest skuteczna w łagodzeniu objawów chorób żylnych kończyn dolnych, obrzęku i jakości życia u pacjentów z CVD. Lek ten jest obecnie uważany za referencyjny wśród preparatów stosowanych w przewlekłych chorobach żylnych [16].

Ponieważ preparaty zawierające zmikronizowaną diosminę są bezpieczne w stosowaniu i dostępne bez recepty, warto stosować je jako leki w leczeniu zaburzeń krążenia żylnych zarówno w kończynach dolnych, jak i objawiających się żylakami odbytu. Badania wskazują na wysoką skuteczność w usprawnianiu krążenia żylnego i hamowaniu dalszego rozwoju choroby.

Nadesłano: 27-12-2022

Adres do korespondencji: redakcja@gabinetprywatny.pl

Piśmiennictwo:

1. Cazaubon, M., Benigni, J. P., Steinbruch, M., Jabbour, V., & Gouhier-Kodas, C. 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.
2. Shami, S. K., Sarin, S., & Scurr, J. H. Chronic venous insufficiency disease. *International Journal of Angiology*. 1997;6(01):30-48.
3. Labropoulos, N. How does chronic venous disease progress from the first symptoms to the advanced stages? A review. *Advances in therapy*. 2019;36(1):13-19.
4. Rabe, E., Guex, J. J., Morrison, N., Ramelet, A. A., Schuller-Petrovic, S., Scuderi, A., et al. Treatment of chronic venous disease with flavonoids: recommendations for treatment and further studies. *Phlebology*. 2013;28(6):308-319.
5. Zheng, Y., Zhang, R., Shi, W., Li, L., Liu, H., Chen, Z., et al. Metabolism and pharmacological activities of the natural health-benefiting compound diosmin. *Food & function*. 2020;11(10): 8472-8492.
6. Garner, R. C., Garner, J. V., Gregory, S., Whattam, M., Calam, A., & Leong, D. Comparison of the Absorption of Micronized (Daflon 500® mg) and Nonmicronized 14C-diosmin Tablets After Oral Administration to Healthy Volunteers by Accelerator Mass Spectrometry and Liquid Scintillation Counting. *Journal of pharmaceutical sciences*. 2002;91(1):32-40.
7. Struckmann, J. Pharmacological and Pharmacoclinical Properties of Daflon 500 mg (R). *Drugs of Today*. 1995;31:29-36.
8. Dholakiya, S. L., & Benzeroual, K. E. Protective effect of diosmin on LPS-induced apoptosis in PC12 cells and inhibition of TNF- α expression. *Toxicology in Vitro*. (2011;25(5):1039-1044.

9. Ahmed, S., Mundhe, N., Borgohain, M., Chowdhury, L., Kwatra, M., Bolshette, N., et al. Diosmin modulates the NF- κ B signal transduction pathways and downregulation of various oxidative stress markers in alloxan-induced diabetic nephropathy. *Inflammation*. 2016;39(5): 1783-1797.
10. Jain, D., Bansal, M. K., Dalvi, R., Uppanlawar, A., & Somani, R. Protective effect of diosmin against diabetic neuropathy in experimental rats. *Journal of integrative medicine*. 2014;12(1):35-41.
11. Binuclara, J., Raghunadakumar, S., Asokkumar, S., Naveenkumar, C., Premkumar, T., & Devaki, T. Antifibrotic effect of diosmin against DMN-induced liver fibrosis in rats: a biochemical analysis. *Int. J. Res. Pharm. Nanosci* 2013;2(3):283-292.
12. Juteau, N., Bakri, F., Pomies, J. P., Foulon, C., Rigaudy, P., Pillion, G., et al. The human saphenous vein in pharmacology: effect of a new micronized flavonoidic fraction (Daflon 500 mg) on norepinephrine induced contraction. *International Angiology: a Journal of the International Union of Angiology*. 1995;14(3 Suppl 1):8-13.
13. Amato, C. Advantage of a micronized flavonoidic fraction (Daflon 500 mg) in comparison with a nonmicronized diosmin. *Angiology*. 1994;45.
14. Guilhou, J. J., Dereure, O., Marzin, L., Ouvry, P., Zuccarelli, F., Debure, C., et al. Efficacy of Daflon 500 mg in venous leg ulcer healing: a double-blind, randomized, controlled versus placebo trial in 107 patients. *Angiology*. 1997;48(1):77-85.
15. Shelygin, Y., Krivokapic, Z., Frolov, S. A., Kostarev, I. V., Astashov, V. L., Vasiliev, S. V., et al. Clinical acceptability study of micronized purified flavonoid fraction 1000 mg tablets versus 500 mg tablets in patients suffering acute hemorrhoidal disease. *Current Medical Research and Opinion*. 2016;32(11):1821-1826.
16. Ramelet, A. A., Boisseau, M. R., Allegra, C., Nicolaidis, A., Jaeger, K., Carpentier, P., et al. Forconi. Veno-active drugs in the management of chronic venous disease. An international consensus statement: current medical position, prospective views, and final resolution. *Clinical hemorheology and microcirculation*. 2005;33(4):309-319.