

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania diosminy w chorobie hemoroidalnej

Katedra Farmakodynamiki, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie
Kierownik Katedry: prof. dr hab. Barbara Filipek

EFFICACY AND SAFETY OF USING DIOSMIN IN HEMORRHOIDAL DISEASE

SUMMARY

Diosmin is a flavonoid in the form of glycoside that can be isolated from various plant or derived by chemical modification from hesperidin. For over 40 years diosmin has been used as a phlebotonic agent. Diosmin is used in chronic venous insufficiency and this indication is well-documented in many clinical trials. The second well-documented indication is internal and external hemorrhoids. The aim of this review is to present the results of clinical trials described in the world-wide literature related to diosmin and its usage in hemorrhoidal disease. Diosmin is an effective agent in patients with hemorrhoids I and II degree according to many clinical studies. Additionally, researchers showed that the administration of diosmin is safe and side-effects may occur very rarely, mainly as gastrointestinal symptoms which resolved after discontinuation of administration of diosmin and did not require medical intervention. In toxicological studies no mutagenic, embryotoxic or reproductive toxicity was showed. It can be concluded that diosmin when used in standard doses (twice daily 500 mg) is safe medicinal product of proven efficacy in the treatment of venous insufficiency and hemorrhoids.

KEY WORDS: DIOSMIN – HEMORRHOIDS – VARICOSE VEINS – VENOUS INSUFFICIENCY – PHLEBOTROPIC DRUGS

Wstęp

Diosmina jest naturalnie występującym flawonoidem w postaci glikozydu, który może być wyizolowany z różnych roślin albo otrzymany z flawonoidu hesperydyny. Po raz pierwszy wyizolowano diosminę w 1925 r. z trędownika bulwiastego (*Scrophularia nodosa*). Diosmina jest najważniejszym aktywnym składnikiem *Barosma betulina* z rodziny *Rutaceae*, ale także znajduje się w innych gatunkach z tej rodziny. Diosmina różni się chemicznie od hesperydyny wiązaniem podwójnym pomiędzy dwoma węglami w centralnym pierścieniu węglowym diosminy (1).

Diosmina wykazuje właściwości chroniące żyłne naczynia krwionośne. Jej obecność w lecznictwie sięga już około 40 lat. Po raz pierwszy w Europie zarejestrowano lek roślinny z substancją czynną – diosminą w 1971 r. do leczenia przewlekłej niewydolności żyłnej

pod nazwą handlową Daflon. Od 2002 r. czwarte wydanie Farmakopei Europejskiej zawiera monografię diosminy otrzymaną na drodze półsyntetycznej. W Stanach Zjednoczonych diosmina w tej samej dawce jest składnikiem suplementów diety.

Mechanizm działania

Mechanizm działania diosminy polega na poprawie tonusu żylnego, zwiększeniu drenażu limfatycznego, ochronie krążenia kapilarnego, zahamowaniu reakcji zapalnych oraz zmniejszeniu przepuszczalności naczyń włosowatych. Diosminę uważa się za potencjalny inhibitor prostaglandyny E2 (PGE2) oraz tromboksanu A2 (TxA2). Hamuje ona także aktywację, migrację oraz adhezję leukocytów. Diosmina ochrania mikrokreżenie przed czynnikami uszkodzającymi, poprzez znaczący spadek poziomu adhezji do nabłonka neutrofili we krwi, a tym samym hamuje aktywację neutrofili (1, 2).

Wskazania do stosowania diosminy

Ogólnymi wskazaniami do stosowania diosminy są żylaki kończyn dolnych powstałe w wyniku przewlekłej niewydolności żyłnej (3) oraz hemoroidy (4). Dodatkowo diosminę można stosować z dobrymi efektami w obrzęku limfatycznym (5). Ostatnio substancja ta polecana jest chorym na cukrzycę, ponieważ są oni narażeni na powikłania związane z uszkodzeniami naczyń krwionośnych, tak zwane mikro- i makroangiopatie. Dowiedziono poprawę funkcji reologicznych krwi u chorych na cukrzycę, a co za tym idzie polepszenie czynników zapobiegających powikłaniom w tej jednostce chorobowej (6). Najnowsze badania na zwierzętach i nowotworowych liniach komórkowych dowiodły, iż diosmina może wykazywać właściwości chemoprewencyjne oraz antyproliferacyjne, jednak to działanie powinno zostać jeszcze udowodnione w dalszych eksperymentach (7, 8). Z innych, nieudowodnionych w badaniach klinicznych zastosowań diosminy, należy wymienić leczenie ran (9), mastodynę (10), syndrom przedmiesiączkowy (11) oraz zastosowanie w zastoinowym zapaleniu skóry (12).

Najbardziej znanym i udokumentowanym działaniem leczniczym diosminy jest jej zastosowanie w żyłnej niewydolności kończyn dolnych (2). Natomiast celem tego przeglądu jest omówienie zastosowania diosminy w wewnętrznych i zewnętrznych żylakach odbytu.

Zastosowanie diosminy w hemoroidach

Thanapongsathorn i wsp. (13) przeprowadzili badanie kontrolowane z podwójną ślepą próbą na 100 pacjentach z hemoroidami I i II stopnia. Pacjentów podzielono na dwie równe grupy po 50 osób. Leczenie prowadzono przez 14 dni. Przez pierwsze 4 dni stosowano 12 tabletek, zawierających po 500 mg diosminy, w trzech podzielonych dawkach 3 razy dziennie, przez kolejne 10 dni dwa razy dziennie po dwie tabletki. Grupa otrzymująca diosminę wykazywała statystycznie znaczącą poprawę po 4 dniach leczenia, natomiast po 14 dniach leczenia nie wykazano różnic w poprawie między obiema grupami. W badaniu nie zaobserwowano żadnych efektów ubocznych po stosowaniu diosminy.

Godeberge (4) przeprowadził badanie z podwójną ślepą próbą w porównaniu do placebo na 120 pacjentach z wewnętrznymi hemoroidami. Pacjenci otrzymywali diosminę w dawce 1000 mg albo placebo przez 2 miesiące. Diosmina była przez pacjentów dobrze tolerowana, jedynie u 2 pacjentów wystąpiły objawy uboczne i dlatego zostały wyeliminowane z udziału w badaniu. Działania niepożądane ustąpiły po zaprzestaniu podawania diosminy.

Cospite (14) badał bezpieczeństwo podawania diosminy u 100 pacjentów z ostrymi objawami hemoroidów. Badanie to było kontrolowane, z podwójną ślepą próbą i w porównaniu do placebo. Pacjentów podzielono na dwie grupy. Pierwszej podawano diosminę w dawce 3000 mg na dzień przez 4 dni, a następnie 2000 mg na dzień przez kolejne 3 dni. Drugiej grupie podawano placebo. Czterech pacjentów z grupy otrzymującej diosminę oraz trzech pacjentów z grupy placebo doświadczyło dolegliwości żołądkowo-jelitowych. Leczenie diosminą można było uznać za satysfakcjonujące.

Buckshee i wsp. (15) podawali diosminę 50 ciężarnym kobietom z wewnętrznymi hemoroidami na 8 tyg. przed porodem i 4 tyg. po porodzie. Stwierdzono, że u 66% badanych nastąpiło złagodzenie ostrych symptomów w 4 dniu po rozpoczęciu leczenia. Badacze dowiedli skuteczności i bezpieczeństwa stosowania diosminy u kobiet w ciąży, bez żadnych ubocznych skutków na jej przebieg, rozwój płodu, wagę urodzeniową noworodków, rozwój niemowlęcy czy karmienie.

Ho i wsp. (16) badali 162 pacjentów z krwawieniami hemoroidalnymi. Pacjentom podawano łupinę nasienną babki jajowatej (*Plantago ovata*) (66 pacjentów) lub łupinę nasienną babki jajowatej w połączeniu z metodą Barrona (metoda zabiegowa polegająca na zakładaniu gumowych podwiązek na podstawę guzków hemoroidalnych celem uzyskania ich martwicy i odpadnięcia) (57 pacjentów), a także diosminę w połączeniu ze stosowaniem łupiny nasiennej babki jajowatej (39 pacjentów). Wykazano, że podawanie diosminy w połączeniu z nasionami łupiny babki jajowatej najskuteczniej hamowało krwawienia hemoroidalne. Nie zaobserwowano żadnego działania ubocznego.

Meshikhes (17) przebadł 105 pacjentów z chorobą hemoroidalną. Pacjentom podawano Daflon (dwie tabletki dwa razy dziennie) przez 4 tyg. Do leczenia włączono 23 pacjentów z hemoroidami I stopnia, 73 z hemoroidami II stopnia oraz 9 pacjentów z hemoroidami III stopnia. Po leczeniu odnotowano u pacjentów znaczną poprawę. Statystycznie udowodniono ustępowanie bólu, krwawień, świądu oraz polepszenie stanu proktologicznego. U 5 pacjentów terapia nie odniosła zamierzonego skutku i zostali oni poddani operacji. U kolejnych 5 pacjentów wystąpiły objawy uboczne po stosowaniu diosminy, głównie żołądkowo-jelitowe, jednak nie spowodowały one zaprzestania leczenia. Autor badania stwierdza, że eksperyment dowiódł bezpieczeństwa oraz skuteczności stosowania diosminy u pacjentów z chorobą hemoroidalną.

W innym wieloośrodkowym badaniu, przeprowadzonym na 268 pacjentach z hemoroidami, podawano 4 tabletki Daflonu dziennie przez okres 4 tyg. Dowiedziono znaczącej statystycznie poprawy w odniesieniu do wszystkich objawów hemoroidalnych, takich jak: ból okolic odbytu, krwawienie, świąd itp. (18).

Jiang i Cao (19) badali wpływ podawania diosminy w ostrych stanach hemoroidalnych. Badanie było randomizowane, z podwójną ślepą próbą, w porównaniu do placebo, przeprowadzone na 90 pacjentach. Pierwsza grupa (49 osób) otrzymywała diosminę w ilości 6 tabletek dziennie przez 4 dni, a następnie po 4 tabletki dziennie przez kolejne 3 dni. Natomiast druga grupa otrzymywała placebo (41 pacjentów). Po 7 dniach terapii zaobserwowano znaczące zmniejszenie symptomów: opuchlizny, bólu i krwawienia w grupie otrzymującej diosminę, w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Tylko u jednego pacjenta wystąpiły dolegliwości żołądkowo-jelitowe, ale nie wymagały one przerwania leczenia.

Panpimanmas i wsp. (20) przeprowadzili badanie wieloośrodkowe, z podwójną ślepą próbą, z udziałem pacjentów we wczesnej fazie ostrego zapalenia żylaków odbytu. Pacjentom podawano preparat

zawierający 500 mg diosminy/dawkę przez 4 dni, a następnie dwa razy dziennie po dwie tabletki przez 3 dni) lub placebo. Nastąpiła poprawa w objawach u wszystkich pacjentów bez znaczącej różnicy pomiędzy grupami. Nie zaobserwowano żadnych działań niepożądanych. Autorzy badania sugerują, że należałoby sprawdzić skuteczność wyżej wymienionych środków w podawaniu długoterminowym.

Dawkowanie

Standardowa dawka wynosi 500 mg diosminy dwa razy dziennie. W przypadku zaostrzenia objawów ze strony żyłaków odbytu dawka wynosi 1000 mg diosminy trzy razy dziennie przez 4 dni, a przez kolejne 3 dni 1000 mg dwa razy dziennie. Dawka podtrzymująca wynosi 500 mg diosminy dwa razy dziennie podawana przez okres dwóch miesięcy (1, 2).

Toksyczność i działania uboczne

W badaniach na zwierzętach udowodniono, iż diosmina nie wywołuje ostrej, podostrej oraz przewlekłej toksyczności po wielokrotnym podaniu. Dodatkowo udowodniono brak mutagenności i embriotoksyczności. Nie stwierdzono także żadnego wpływu na funkcje rozrodcze. Przenikanie do mleka matki stwierdzono jako minimalne (21).

Podsumowanie

Z przeprowadzonego przeglądu wynika, iż diosmina jest dość skuteczną i bezpieczną substancją i może być stosowana w chorobie hemoroidalnej z dobrymi wynikami. W wielu badaniach w porównaniu z placebo dowiedziano poprawy objawów hemoroidalnych. Ponadto wykazano, że diosmina wykazuje bardzo dobry profil bezpieczeństwa. Stosunkowo rzadko wywołuje objawy uboczne. Są to głównie dolegliwości żołądkowo-jelitowe, które mijają po zaprzestaniu stosowania diosminy i nie wymagają ingerencji lekarza.

Piśmiennictwo

1. Diosmin monograph. *Altern Med Rev* 2004; 3:308-11.
2. Memorandum FDA.
3. Jantet G. Chronic venous insufficiency:

worldwide results of the RELIEF study. Reflux assessment and quality of the life improvement with micronized flavonoids. *Angiol* 2002; 53:245-56. 4. Godeberge P. Daflon 500 mg in the treatment of hemorrhoidal disease: a demonstrated efficacy in comparison with placebo. *Angiol* 1994; 45: 574-78. 5. Pecking AP. Evaluation by lymphoscintigraphy of the effect of a micronized flavonoid fraction (Daflon 500 mg) in the treatment of upper limb lymphedema. *Int Angiol* 1995; 14:39-43. 6. Lacombe C, Bucherer C, Lelievre JC. Hemorrhological improvement after Daflon 500 mg treatment in diabetes. *Int Angiol* 1989; 8:45-8. 7. Yang M, Tanaka T, Hirose Y. Chemopreventive effects of diosmin and hesperidin on N-butyl-N-(4-hydroxybutyl) nitrosamine-induced urinary-bladder carcinogenesis in male ICR mice. *Int J Cancer* 1997; 73:19-24. 8. Kuntz S, Wenzel U, Daniel H. Comparative analysis of the effects of flavonoids on proliferation, cytotoxicity and apoptosis in human colon cancer cell lines. *Eur J Nutr* 1999; 38:133-42. 9. Hasanoglu A, Ara C, Ozen S. Efficacy of micronized flavonoid fraction in healing of clean and infected wounds. *Int J Angiol* 2001; 10:41-4. 10. Ciarretti P, Zucconi G, Ottanelli S i wsp. Treatment of mastodynia with synthetic diosmin. *Ann Ostet Ginecol Med Perinat* 1985; 106:258-66. 11. Serfaty D, Magneron AC. Premenstrual syndrome in France: epidemiology and therapeutic effectiveness of 1000 mg of micronized purified flavonoid fraction in 1473 gynecological patients. *Contracept Fertil Sex* 1997; 25:85-90. 12. Ramelet AA. Clinical benefits of Daflon 500 mg in the most severe stages of chronic venous insufficiency. *Angiol* 2001; 52:49-56. 13. Thanapongsathorn W, Vajrabukka T. Clinical trial of oral diosmin (Daflon) in the treatment of hemorrhoids. *Dis Colon Rectum* 1992; 35:1085-8. 14. Cospite M. Double-blind, placebo-controlled evaluation of clinical activity and safety of Daflon 500 mg in the treatment of acute hemorrhoids. *Angiol* 1994; 45:566-73. 15. Buckshee K, Takkar D, Aggarwal N. Micronized flavonoid therapy in internal hemorrhoids of pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 1997; 57:145-51. 16. Ho YH, Tan M, Seow-Choen F. Micronized purified flavonoid compared favorably with rubber band ligation and fiber alone in the management of bleeding hemorrhoids: randomized controlled trial. *Dis Colon Rectum* 2000; 43:66-69. 17. Meshikhes AW. Efficacy of Daflon in the treatment of hemorrhoids. *Saudi Med J* 2002; 23:1496-8. 18. Meshikhes AW. Daflon for haemorrhoids: a prospective, multi-centre observational study. *Surgeon* 2004; 2:335-8. 19. Jiang ZM, Cao JD. The impact of micronized purified flavonoid fraction on the treatment of acute haemorrhoidal episodes. *Curr Med Res Opin* 2006; 22:1141-7. 20. Panpimanmas S, Sithipongsri S, Sukdanon C i wsp. Experimental comparative study of the efficacy and side effects of *Cissus quadrangularis* L. (*Vitaceae*) to Daflon (Servier) and placebo in the treatment of acute hemorrhoids. *J Med Assoc Thai* 2010; 93:1360-7. 21. Meyer OC. Safety and security of Daflon 500 mg in venous insufficiency and in hemorrhoidal disease. *Angiol* 1994; 45:579-84.

otrzymano/received: 23.06.2014
zaakceptowano/accepted: 10.07.2014

Adres/address:
*mgr farm. Katarzyna Basista-Sołtys
Katedra Farmakodynamiki
Collegium Medicum UJ
ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków
tel.: +48 508932783
e-mail: katarzyna.basista@gmail.com