

# Zastosowanie zmikronizowanej diosminy w leczeniu objawów przewlekłej niewydolności żylniej

## The use of micronized diosmin in the treatment of symptoms of chronic venous insufficiency

dr n. farm. Agnieszka Zielińska

Zakład Chemii Organicznej i Fizycznej, Wydział Farmaceutyczny, Warszawski Uniwersytet Medyczny

ORCID: 0000-0002-2244-0627

Nr art. Lek.202211.02

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

■ **Streszczenie:** Przewlekła niewydolność żylna jest przyczyną obniżonej jakości życia i zwiększonych kosztów dla systemów opieki zdrowotnej. Dotyczy ona coraz większej grupy osób w związku ze starzeniem się społeczeństwa, a także z coraz częstszym występowaniem otyłości. Lekami stosowanymi w leczeniu tego schorzenia są tzw. preparaty wenoaktywne, zawierające m.in. zmikronizowaną diosminę, pojedynczo lub z innymi flawonoidami. Badania kliniczne wykazały, że diosmina znacznie zmniejsza ból, uczucie ciężkości i obrzęk nóg, a także obrzęki kostek i dyskomfort czynnościowy. Wykazuje silne działanie antyoksydacyjne i przeciwzapalne. Wczesne rozpoczęcie leczenia diosminą może potencjalnie korzystnie zmienić przebieg kliniczny choroby. Międzynarodowe wytyczne dotyczące postępowania z przewlekłą niewydolnością żylną zalecają stosowanie leków z diosminą w celu zmniejszenia objawów choroby i poprawy jakości życia.

■ **Keywords:** micronized diosmin, venous insufficiency, hemorrhoids, flavonoids.

■ **Abstract:** Chronic venous insufficiency CVI (or chronic venous disease CVD) is a cause of reduced quality of life and increased costs for healthcare systems. It affects an increasing group of people, due to the aging of the population, as well as the increasing prevalence of obesity. Venoactive drugs are frequently used to treat the symptoms and signs of CVD. The most used and widely studied drug is micronized diosmin, alone or in combination with other flavonoids. Clinical studies have shown that diosmin significantly reduces pain, heaviness and swelling in the legs, as well as ankle swelling and functional discomfort. It has a strong antioxidant and anti-inflammatory effect. Early initiation of diosmin treatment may potentially favorably change the clinical course of the disease. International guidelines for the management of chronic venous insufficiency recommend the use of diosmin drugs to reduce symptoms of the disease and improve quality of life.

### ■ Wprowadzenie

Przewlekła choroba żylna kończyn dolnych (ang. *chronic venous disease CVD*) jest schorzeniem występującym u osób w starszym wieku, zarówno u mężczyzn, jak i kobiet. Badania epidemiologiczne podają różny odsetek często-

ści występowania – do 56% u mężczyzn i 60% u kobiet.

Przewlekła niewydolność żylna charakteryzuje się szerokim spektrum objawów. Początkowo jest to uczucie dyskomfortu i ciężkości nóg, narastające w miarę upływu dnia, zmniejszające

się po odpoczynku z uniesionymi kończynami, skurcze łydek, zespół „niespokojnych nóg”. Pojawiają się objawy powierzchowne, pajęczki, żyłaki, aż po owrzodzenia i ogniska zapalne na jednej lub obu kończynach. Ten stan jest związany z powierzchowną i głęboką dysfunkcją żylną.

Przyczyną choroby jest uszkodzenie zastawek, co prowadzi do zastoju krwi w uszkodzonych naczyniach. Nadciśnienie żyłne przenosi się do układu mikrokrążenia i powoduje zmiany w naczyniach włosowatych, które prowadzą do obrzęków, uszkodzenia skóry, a ostatecznie do owrzodzeń żylnych. Przyjmuje się, że głównym czynnikiem odpowiedzialnym za te efekty jest stres oksydacyjny. Spadek potencjału antyoksydacyjnego i powstawanie reaktywnych form tlenu prowadzą do dysfunkcji śródbłonna naczyń i utraty elastyczności żył [1].

Czynnikami sprzyjającymi powstawaniu chorób żył są takie schorzenia jak cukrzyca czy otyłość oraz czynniki genetyczne, ale także tryb życia. Długotrwałe pozostawanie w pozycji stojącej lub siedzącej, w powiązaniu z niewystarczającą aktywnością fizyczną, stanowi jeden z głównych powodów występowania tego problemu [2].

W leczeniu objawów przewlekłej niewydolności żyłnej stosowane są preparaty zawierające substancje pochodzenia roślinnego z grupy flawonoidów, w szczególności diosminę, podawaną pojedynczo lub w kompozycji z innymi flawonoidami, m.in. hesperydyną. Liczne badania *in vitro* i *in vivo* potwierdziły szeroki zakres biologicznych właściwości tej substancji, w tym przeciwutleniające, przeciwzapalne i przeciwrzodowe, a także m.in. przeciwhiperglykemiczne.

### ■ Diosmina – właściwości chemiczne, otrzymywanie i formy podawania

Diosmina (7-O-rutynozyd diosmetyny) jest naturalnym flawonem występującym w rodzinie *Rutaceae*, szczególnie obficie w owocach różnych owoców cytrusowych. Spotykana jest także w liściach z drzewa oliwnego, a rośliny z rodzaju *Vicia* i *Hysopus officinalis* zawierają jej prawie 2%.

Diosmina po raz pierwszy została wyizolowana z liści *Scrophularia nodosa* L. w 1925 r. [3]. Otrzymywana jest poprzez ekstrakcję ze skórek cytrusów oraz syntetycznie poprzez konwersję z hesperydyny, flawonoidu o podobnej budowie, powszechnie występującego w roślinach.

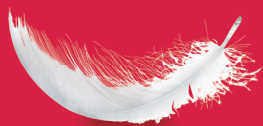
Diosmina, w przeciwieństwie do większości związków flawonoidowych, jest bardzo słabo rozpuszczalna w wodzie, etanolu i innych rozpuszczalnikach protonowych, ale dobrze rozpuszcza się w niektórych rozpuszczalnikach apotonowych, np. dimetylosulfotlenku (DMSO). Ta procedura umożliwia dobre oddzielenie docelowego związku z towarzyszącymi flawonoidów. Oczyszczona diosmina to zielonożółty higroskopijny proszek [4].

Obecnie syntetycznie otrzymuje się diosminę poprzez utlenienie hesperydyny. Oba związki występują często razem. Skórki cytrusów, odpad przy produkcji soków owocowych, zawierają dużą ilość hesperydyny, np. skórka mandarynki (*Citrus reticulata*) może zawierać 5–10% hesperydyny w suchej masie. Wydajność reakcji szacuje się od 44 aż do 85% [5].

Preparaty stosowane w terapii niewydolności żyłnej zawierają na ogół zmikronizowaną diosminę w ilości 1000 mg do użycia raz dziennie lub 2 x dziennie po 500 mg. Substancja ta doustnie stosowana jest także w leczeniu objawowym żylaków odbytu. Zmikronizowanie, czyli otrzymanie proszku o średniej wielkości cząstek od kilku do kilkudziesięciu mikronów, ułatwia rozpuszczenie w płynach układu pokarmowego oraz jej dalsze wchłanianie (podawanie zmikronizowanej diosminy powodowało znaczny wzrost wydalania diosmetyny z moczem – 58% w porównaniu z diosminą niemikronizowaną – 33%) [6].

Preparaty mogą zawierać także inne flawonoidy, na ogół hesperydynę, ale również kwas askorbinowy i wyciągi, np. z ruszczyka kolczasteego, pestek winogron, liści winorośli właściwej. Popularna, szczególnie w USA, jest tzw. *Micronized Purified Flavonoid Fraction* (MPFF), zmikronizowana, oczyszczona frakcja flawonoidowa,

# 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 powierzchownych 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.

która jest połączeniem diosminy (90%) i innych flawonoidów, głównie hesperydyny (10%).

Preparaty z diosminą są powszechnie stosowanym lekiem na zaburzenia naczyń krwionośnych. Są dobrze tolerowane i mają niewiele skutków ubocznych, z bezpieczeństwem wykazanym w badaniach eksperymentalnych i klinicznych [6]. W przypadku terapii niewydolności żył zaleca się dawkę 500–1000 mg/dobę przez kilka tygodni.

### ■ Metabolizm diosminy

Badania farmakokinetyczne wykazały, że enzymy mikroflory jelitowej hydrolizują diosminę do aglikonu diosmetyny, która jest łatwo wchłaniana i rozprowadzana po organizmie. Po kolejnych 26–42 godzinach diosmina jest rozkładana do kwasów fenolowych lub ich pochodnych sprzężonych z glicyną, które są wydalane z moczem. Diosmina i diosmetyna, które nie zostaną wchłonięte, są wydalane z kałem.

Diosmina jest słabo rozpuszczalna w wodzie, co ogranicza jej wchłanianie z przewodu pokarmowego przy podawaniu doustnym. Tworzenie kompleksów inkluzyjnych diosminy z cyklodekstrynami, tj.  $\beta$ -cyklodekstryną ( $\beta$ -CD) i 2-hydroksypropylo- $\beta$ -cyklodekstryną (HP $\beta$ -CD), zwiększa jej rozpuszczalność [7].

### ■ Właściwości antyutleniające

Stres oksydacyjny został opisany jako czynnik sprzyjający rozwojowi różnych dolegliwości, w tym niedokrwienia mięśnia sercowego, uszkodzenia komórek nerwowych, cukrzycy i raka. W badaniach na modelach zwierzęcych stwierdzono, że diosmina wykazuje działanie przeciwutleniające i stymuluje ludzkie neutrofile.

U szczurów z cukrzycą zaobserwowano spadek aktywności enzymów przeciwutleniających: S-transferazy glutationowej (GST), peroksydazy glutationowej (GPx), dysmutazy ponadtlenkowej (SOD) i katalazy (CAT) oraz poziomy przeciwutleniaczy o niskiej masie cząsteczkowej: witaminy C, witaminy E i zredukowanego gluta-

tionu (GSH), podczas gdy markery peroksydacji lipidów (LPO) w tkankach wątroby i nerek były podwyższone w porównaniu ze kontrolą.

Diosmina wykazała również znaczące działanie przeciwutleniające w badaniach z udziałem ludzi. W pracy z 2018 r. [8] przedstawiono wyniki oceny działania przeciwutleniającego diosminy, mierząc poziomy izoprostanów (uznawanych za wiarygodne wskaźniki stresu oksydacyjnego organizmu i utlenienia lipidów *in vivo*) u pacjentów z przewlekłą niewydolnością żylną (CVI) leczonych diosminą w dawce dwa razy dziennie po 600 mg przez 3 miesiące. Wyniki wykazały, że leczenie diosminą znacząco obniżyło poziom izoprostanu we krwi, co wskazuje na jego działanie przeciwutleniające.

### ■ Działanie przeciwzapalne

Wiele chorób, w tym artretyzm, alergie, miażdżyca tętnic, cukrzyca i rak, jest spowodowanych m.in. przez występowanie stanu zapalnego. Mechanizmy leżące u podstaw korzystnego wpływu diosminy na zaburzenia żyłne obejmują jej działanie przeciwzapalne poprzez zmniejszenie poziomu tzw. mediatorów stanu zapalnego, w tym syntezy prostaglandyny E2 (PGE2). 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- $\alpha$ ). Stwierdzono, że diosmina wykazuje działanie przeciwzapalne w różnych modelach chorób zapalnych, w tym: wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego, uszkodzeniu okrężnicy, uszkodzeniach czynności wątroby, nerek i wątroby, uszkodzeniu serca [6,7].

### ■ Farmakologiczne efekty stosowania diosminy

#### Zastosowanie w terapii przewlekłej choroby żyłnej

Badania na modelach zwierzęcych oraz z udziałem pacjentów wykazały, że diosmina ma szerokie spektrum działania na naczyń. Zwięk-

sza napięcie żyłne i przepływ limfy, wykazuje właściwości przeciwobrzękowe, zmniejsza przepuszczalność ścian naczyń krwionośnych, poprawia krążenie krwi w naczyniach włosowatych, ma właściwości przeciwzapalne oraz działa antyoksydacyjnie i pozytywnie wpływa na elastyczność naczyń.

Diosmina usprawnia przepuszczalność mikrokrążenia poprzez hamowanie adhezji leukocytów, ich migracji wewnątrztkankowej oraz uwalniania cząsteczek adhezyjnych leukocytów (L-selektyna) i śródbłonna (ICAM-1, VCAM-1), mediatorów stanu zapalnego. Stosowanie diosminy razem z hesperydyną (MPFF) poprawia napięcie żyłne poprzez hamowanie degradacji noradrenaliny i zwiększenie przepływu limfy. Zmniejsza średnicę naczyń limfatycznych i ciśnienie wewnątrzlimfatyczne, jednocześnie zwiększając liczbę funkcjonalnych naczyń limfatycznych, przepływ limfatyczny i inne parametry. Związki te wykazują też duże powinowactwo do ściany żyłnej.

Diosmina wykazywała duży potencjał w blokowaniu kaskady zapalnej i przyspieszała gojenie się owrzodzeń żylnych [1,6,7]. Badano także efekt zmikronizowania diosminy w porównaniu do nierozdrobnionej. Stwierdzono, że oba preparaty znacznie poprawiały różne oznaki i objawy choroby, takie jak obrzęk kostki i niedrożność żylna, w porównaniu z wartościami wyjściowymi. Natomiast frakcja mikronizowana wykazywała znacznie silniejsze efekty niż frakcja niezmięszana. Ogólnie diosmina powodowała poprawę jakości życia pacjentów z przewlekłą niewydolnością żylną.

### **Zastosowanie w terapii choroby hemoroidalnej**

Diosmina jest lekiem wenoaktywnym, działającym na naczynia krwionośne i poprawiającym krążenie. Poprawia drenaż limfatyczny i mikrokrążenie, a także napięcie i elastyczność żylną. Z tego powodu znalazła również zastosowanie w terapii żylaków odbytu.

Przeprowadzone badania kliniczne oceniały skuteczność mieszaniny flawonoidów w leczeniu choroby hemoroidalnej I–III stopnia. Stosowana mieszanka (MPFF) zawierała 90% diosminy i 10% innych flawonoidów (diosmetyna, rutyna, trokserutyna, hesperydyna, kwercetyna). Wykazano korzystne działanie flawonoidów w leczeniu choroby hemoroidalnej, zmniejszenie objawów takich jak: krwawienie, ból, dyskomfort w okolicy odbytu, wydzielina z odbytu i świąd.

U pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym pooperacyjne wspomaganie preparatami z diosminą konsekwentnie zmniejszało ból, czas trwania krwawienia i stosowanie środków przeciwbólowych. Leczenie MPFF jest skuteczne zarówno jako leczenie zachowawcze pierwszego rzutu, jak i pooperacyjne leczenie wspomagające, skracając czas pobytu w szpitalu po operacji, ułatwiając powrót do normalnej aktywności i poprawiając jakość życia. Może również zapobiegać nawrotom choroby hemoroidalnej [9,10].

W badaniu klinicznym przeprowadzonym w 2016 r. porównano wpływ mikronizowanej diosminy w dawkach 500 i 1000 mg, podawanych przez 7 dni (dawka dzienna 3 g przez 4 dni, a następnie 2 g przez 3 dni), na ostre, niepowikłane hemoroidy. Wykazano, że obie dawki były związane ze znaczącymi i porównywalnymi efektami w zakresie złagodzenia bólu odbytu i krwawienia oraz miały porównywalny profil bezpieczeństwa, z przewagą dla dawki 1000 mg z powodu mniejszej liczby tabletek [11]. Obecnie rekomendowane dawki różnią się w zależności od kraju, przykładowo we Francji jest to 1000–2000 mg/dobę [9], w Polsce standardowo zaleca się maksymalnie 3000 mg/dobę przez 4 dni (przy zaostrzeniu objawów), później po 2000 mg przez 3 dni.

### **Inne właściwości prozdrowotne diosminy**

Diosmina należy do bardzo szeroko badanych substancji pochodzenia naturalnego. W testach

*in vitro* i *in vivo*, a także w badaniach stwierdzono, że diosmina, poza wyżej wymienionymi, wykazuje właściwości przeciwcukrzycowe, przeciwhiperlipidemiczne, przeciwzwłóknieniowe i przeciwnowotworowe [10,6].

Może także znaleźć zastosowanie w terapii chorób serca – znacząco chroni przed niedokrwieniem i reperfuzją mięśnia sercowego u szczurów. Łagodziła również powikłania sercowo-naczyniowe wywołane przez zespół metaboliczny, obniżając wartości zarówno skurczowego, jak i rozkurczowego ciśnienia krwi, częstości akcji serca oraz wpływając na poprawę zmian strukturalnych w aorcie i tkance serca [12].

## ■ Podsumowanie

Wiele badań klinicznych potwierdziło szereg prozdrowotnych właściwości diosminy, która także wykazuje się dobrym poziomem bezpieczeństwa stosowania.

W rezultacie substancja ta może być skutecznym i bezpiecznym lekiem wenoaktywnym, stosowanym w terapii choroby hemoroidalnej, patologii żyłaków, niewydolności żyłnej, owrzodzeń nóg i innych problemów z krążeniem.

Może pomóc osobom z ograniczonym przepływem krwi, zmniejszyć stan zapalny i ból, przywrócić prawidłowy przepływ krwi i wpłynąć na poprawę jakości ich życia.

Nadesłano: 28-11-2022

Adres do korespondencji: redakcja@lekwpolisce.pl

### Piśmiennictwo:

1. Lichota A, Gwozdziński L, Gwozdziński K. Therapeutic potential of natural compounds in inflammation and chronic venous insufficiency. *Eur J Med Chem.* 2019;176:68-91.
2. Łastowiecka-Moras E. Przewlekła niewydolność żylna kończyn dolnych – schorzenie związane z rodzajem wykonywanej pracy. *Bezpieczeństwo Pracy: nauka i praktyka.* 2015;6:16-19.
3. Huwait E, Mobashir M. Potential and Therapeutic Roles of Diosmin in Human Diseases. *Biomedicines.* 2022;10(5).
4. Bogucka-Kocka A, Woźniak M, Feldo M, et al. Diosmin--isolation techniques, determination in plant material and pharmaceutical formulations, and clinical use. *Nat Prod Commun.* 2013;8(4):545-50.
5. Nguyen V, Huynh KC, Nguyen T-D, et al. Oxidation of hesperidin into diosmin using ionic liquids. *Organic Communications.* 2019;12:101-08.
6. Gerges SH, Wahdan SA, Elsherbiny DA, et al. Pharmacology of Diosmin, a Citrus Flavone Glycoside: An Updated Review. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2022;47(1):1-18.
7. Mustafa S, Akbar M, Khan MA, et al. Plant metabolite diosmin as the therapeutic agent in human diseases. *CRPHAR* 2022;3:100122.

8. Feldo M, Woźniak M, Wójciak-Kosior M, et al. Influence of Diosmin Treatment on the Level of Oxidative Stress Markers in Patients with Chronic Venous Insufficiency. *Oxid Med Cell Longev.* 2018;2561705.
9. Godeberge P, Sheikh P, Lohsiriwat V, et al. Micronized purified flavonoid fraction in the treatment of hemorrhoidal disease. *J. Comp. Eff. Res.* 2021;10(10):801-13.
10. Garg M, Chaudhary SK, Goyal A, et al. Comprehensive review on therapeutic and phytochemical exploration of diosmetin: A promising moiety. *Phytomedicine Plus.* 2022;2(1):100179.
11. Shelygin Y, Krivokapic Z, Frolov SA, et al. Clinical acceptability study of micronized purified flavonoid fraction 1000mg tablets versus 500mg tablets in patients suffering acute hemorrhoidal disease. *Curr Med Res Opin.* 2016;32(11):1821-26.
12. Sharmila Queenthy S, Stanely Mainzen Prince P, John B. Diosmin Prevents Isoproterenol-Induced Heart Mitochondrial Oxidative Stress in Rats. *Cardiovasc Toxicol.* 2018;18(2):120-30.