

## Stosowanie preparatów zmikronizowanej diosminy w leczeniu przewlekłej choroby żyłnej: raz czy dwa razy na dobę?

The use of micronized diosmin preparations in the therapy of chronic venous disease: once or twice a day?

Jerzy Chudek<sup>1</sup>, Damian Ziąja<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Katedra Patofizjologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego (Chair of Pathophysiology, Medical University of Silesia)

<sup>2</sup>Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej i Naczyni Śląskiego Uniwersytetu Medycznego (Department of General and Vascular Surgery, Medical University of Silesia)

### Streszczenie

Preparaty zmikronizowanej diosminy (MPFF) są stosowane w leczeniu przewlekłej choroby żyłnej od 30 lat. Przeprowadzone badania kliniczne z zastosowaniem tych preparatów 2 razy na dobę w dawce 500 mg dowodzą, że diosmina przynosi zmniejszenie obrzęków podudzi, uczucia ciężkości, skurczów i bólów łydek, przyspiesza gojenie się owrzodzeń żylnych oraz poprawia jakość życia chorych na przewlekłą chorobę żylną. W ostatnim okresie pojawiły się preparaty w dawce 1000 mg do stosowania raz na dobę. Niniejszy artykuł przedstawia stan wiedzy na temat wchłaniania, metabolizmu i eliminacji MPFF oraz nieliczne przeprowadzone badania kliniczne z zastosowaniem preparatów raz dziennie.

**Słowa kluczowe:** zmikronizowana diosmina, przewlekła choroba żylna, przewlekłą niewydolność żylna

Chirurgia Polska 2011, 13, 2, 132–135

### Abstract

Preparations of micronized purified flavonoid fraction (MPFF) are used in the therapy of chronic venous disease for thirty years. Clinical studies using twice daily 500 mg regimen revealed that MPFF formulation is improving leg oedema, sensation of heaviness, calf cramps and pain, accelerates the healing of venous ulcers, and brings a quality of life improvement in patients with chronic venous disease. However, recently a 1000 mg formulation for administration once daily was produced.

This article presents the state of knowledge on the absorption, metabolism and elimination of MPFF and few studies performed with the use of once-daily formulations.

**Key words:** micronized purified flavonoid fraction, chronic venous disease, chronic venous insufficiency

Polish Surgery 2011, 13, 2, 132–135

### Wstęp

Diosmina została wyizolowana z liści trędownika bulwiastego (*Scrophularia nodosa*) w 1925 roku. Obecnie diosmina jest wytwarzana z hesperydyny, której źródłem jest ekstrakt z niedojrzałych owoców jednego z gatunków pomarańczy. Pierwszy preparat niezmikronizowanej diosminy (Daflon<sup>®</sup>, Laboratories Servier) został w 1971 roku wprowadzony na rynek, po uzyskaniu rejestracji do stosowania w przewlekłej chorobie żyłnej i objawowej chorobie

hemoroidalnej. W okresie późniejszym preparat ten poddany został mikronizacji. Obecnie preparaty diosminy są dostępne w większości krajów świata. Na rynku Polskim dostępne są zarówno preparaty diosminy niezmikronizowanej (Diohespan forte<sup>®</sup>, Otrex<sup>®</sup>, Phlebodia<sup>®</sup>), jak również nowocześniejsze preparaty diosminy zmikronizowanej (MPFF, *micronized purified flavonoid fraction*) — Diosminex<sup>®</sup>, Aflavic<sup>®</sup>, Dih<sup>®</sup>, Diohespan max<sup>®</sup>, Peletrocin<sup>®</sup>. Powszechnie w przewlekłej chorobie żyłnej zaleca się podawanie dawki 450–500 mg MPFF 2 razy dziennie.

Preparaty MPFF stosowane w przewlekłej chorobie żyłnej zwiększają elastyczność naczyń [1], napięcie ściany żyłnej [2] i opór kapilar [3], przeciwdziałają indukcji stanu zapalnego [4, 5] oraz nasilają drenaż limfatyczny [6, 7], chroniąc mikrokrążenie. Działania te przekładają się na zmniejszenie dolegliwości towarzyszących przewlekłej chorobie żyłnej: obrzęku, uczucia ciężkości, skurczów i bólów łydek, przyspieszenie gojenia się owrzodzeń żylnych oraz przynoszą poprawę jakości życia [8–10].

Rutynowo stosowana dawka dobowych preparatów MPFF w leczeniu przewlekłej choroby żyłnej została ustalona na 2 razy 500 mg. Pojedyncze badania kliniczne wskazują, że efekt biologiczny (zmniejszenie objawów) jest zależny od wielkości dawki. Większą efektywność w postaci zmniejszenia objawów, jak i przepuszczalności kapilar, uzyskano przy dawce dobowej 1500 mg [11]. Z drugiej strony Belcaro i wsp. [12] nie wykazali większej skuteczności preparatu MPFF w redukcji obrzęków, jak i innych dolegliwości przy zastosowaniu leku w dawce dobowej 2000 mg względem grupy stosującej 500 mg/dobę.

### Farmakokinetyka preparatów diosminy

Poznanie farmakokinetyki diosminy rozpoczęto w latach 60. XX wieku i kontynuowano w latach 70. i 80. [13–15]. W badaniach tych oceniano farmakokinetykę znakowanej węglem ( $^{14}\text{C}$ ) lub trytem ( $^3\text{H}$ ) węglowodanowej części diosminy, co doprowadziło do błędnych wniosków z powodu trawienia cząsteczki w przewodzie pokarmowym przy udziale glukozydazy. Tym samym badania te nie oceniały farmakokinetyki głównego, aktywnego biologicznie metabolitu diosminy — diosmetyny.

Badania metabolizmu/eliminacji diosminy (i diosmetyny) podjęto w latach 90. XX wieku [16] z zastosowaniem chromatografii cieczowej w połączeniu ze spektrometrią masową. Wykazano, że po podaniu jednorazowej dawki diosminy (10 mg/kg) stężenie diosmetyny szybko narasta, osiągając szczytowe stężenie po około godzinie. Następnie stężenie diosmetyny w surowicy szybko, wykładniczo się obniża. Znacznie dłuższy jest natomiast czas połowicznej eliminacji diosmetyny z organizmu, który oszacowano na  $31,5 \pm 8,6$  godzin (zakres od 26 do 43 godz.). Przyczyną tego stanu rzeczy jest dystrybucja diosmetyny w tkankach. Objętość dystrybucji tego flawonoidu oszacowano średnio na 62 l. Wyniki późniejszych badań [17, 18] wskazują na nieco wolniejsze wchłanianie diosminy. Po przyjęciu pojedynczej dawki 1000 mg MPFF, Spanakis i wsp. odnotowali szczytowe stężenie po 3 godzinach (próbki krwi pobierano co godzinę) [17]. Campanero i wsp. stwierdzili szczytowe stężenie po 2,3 godz. (częstość pobierania próbek krwi co 20 min w ciągu pierwszych 3 godzin) po przyjęciu 500 mg zmikronizowanej diosminy [18]. Średni czas połowicznej eliminacji diosmetyny z surowicy wynosił zaledwie 1,1 godz. [17].

Wchłanianie diosminy jest zależne od jej postaci farmaceutycznej. Preparaty zmikronizowane (MPFF) łatwiej rozpuszczają się w sokach trawiennych i lepiej wchłaniają z przewodu pokarmowego. W ciągu 168 godzin 57,9% podanej doustnie dawki znakowanej  $^{14}\text{C}$  zmikronizowa-

nej diosminy i 32,7% niezmiękronizowanej diosminy zostają (po zmetabolizowaniu) wydalone z moczem [19]. Wyniki tych badań w sposób jednoznaczny wskazują na przewagę postaci zmikronizowanej diosminy. Tym samym można oczekiwać lepszego efektu terapeutycznego mniejszej dawki MPFF ( $2 \times 500$  mg) niż większych dawek starszych preparatów diosminy ( $2 \times 600$  mg). Niezmetabolizowana diosmetyna nie jest wydalana z moczem. Jest ona przekształcana w wątrobie głównie do kwasu m-hydroksy-fenilopropionowego i wydalana z moczem w postaci glukuronianu [16]. W mniejszych ilościach diosmetyna jest przekształcana do kwasów: 3-hydroksy-4-metoksybenzoesowego, 3-metoksy-4-hydroksyfenilooctowego i 3,4-dwuhydroksybenzoesowego, które również są eliminowane z moczem. Wydalanie metabolitów diosmetyny z żółcią ma znikomy udział w eliminacji tego leku [20]. Proces eliminacji diosmetyny z organizmu jest powolny. W ciągu 24 godzin od podania dawki eliminowane (z moczem i kałem) jest zaledwie 34% przyjętej dawki. Zaś w ciągu 48 godzin eliminowane jest około 86% przyjętej dawki [19].

Przyjmowanie preparatów MPFF raz na dobę, rano, przekłada się przede wszystkim na krótkotrwałe uzyskiwanie wyższych stężeń szczytowych i jedynie w niewielkim stopniu wydłuża czas utrzymywania się wysokich stężeń w surowicy w godzinach porannych, chociaż hipotetycznie można założyć, że taki profil farmakokinetyczny jest bardziej zbieżny z profilem dobowym nadciśnienia żylnego w kończynach dolnych przy pracy stojącej i siedzącej. Jednak w godzinach wczesnoporannych, zanim diosmetyna zacznie się wchłaniać z przewodu pokarmowego, stężenia diosmetyny w surowicy są niskie. Należy ponadto zwrócić uwagę, że dolegliwości związane z chorobą są szczególnie uciążliwe w godzinach wieczornych i nocnych (np. obrzęki, kurcze, zespół niespokojnych nóg), co z punktu widzenia pacjenta i klinicysty uzasadnia zastosowanie drugiej dawki leku w godzinach wieczornych.

Należy podkreślić, że nie wiadomo, jaki jest wpływ zmiany sposobu dawkowania preparatów MPFF z dwóch razy na dobę na raz dziennie na szybkość metabolizmu i eliminacji diosmetyny z krążenia. Nie można wykluczyć, że wysokie stężenie szczytowe diosmetyny może przyspieszać jej metabolizm i eliminację.

### Stosowanie preparatów MPFF raz i dwa razy na dobę w badaniach klinicznych

Należy podkreślić, że źródłem wiedzy na temat skuteczności diosminy niezmiękronizowanej, jak i preparatów MPFF w leczeniu przewlekłej choroby żyłnej są duże badania kliniczne przeprowadzone z zastosowaniem tych leków dwa razy na dobę. W największym — badanie *Reflux assessment and quality of life improvement with micronized flavonoids* (RELIEF), oceniano wpływ stosowania MPFF (450 mg MPFF i 50 mg hesperydyny 2 razy dziennie) przez 6 miesięcy na objawy i jakość życia u pacjentów chorych na przewlekłą chorobę żylną [8]. To perspektywne badanie przeprowadzono w 23 krajach z udziałem

tem 5052 chorych, z których 43% miało refluks żylny. Do badania nie kwalifikowano chorych z owrzodzeniami żylnymi i chorobami towarzyszącymi, co przełożyło się na młody wiek badanej populacji (średnio 45 lat).

Sześciomiesięczne stosowanie MPFF w badaniu RELIEF powodowało zmniejszenie dolegliwości, częściej u chorych bez refluksu żylnego. Uczucie ciężkości kończyn zmniejszyło się u 53% badanych bez refluksu żylnego i 37% z refluksem. Podobnie częstość występowania skurczów i odczucie obrzmienia kończyn dolnych zmniejszyło się odpowiednio o 53% i 45% oraz o 47% i 34%. Co ciekawe, wielkość zmniejszenia obwodu kostki w obu grupach była podobna (-11 mm w grupie bez refluksu i -12 mm w grupie z refluksem). Zmniejszenie obrzęków w niniejszym badaniu było główną przyczyną obserwowanych zmian w klasyfikacji chorych w skali CEAP — zmniejszenie grupy badanych w stadium 3. przewlekłej choroby żylniej.

Również przeprowadzone badania w najbardziej zaawansowanych stadiach przewlekłej niewydolności żylniej — z czynnymi owrzodzeniami, zostały przeprowadzone z zastosowaniem preparatu MPFF stosowanego 2 razy dziennie [9, 10]. Obserwacja Guilhou i wsp. polegała na krótkim 2-miesięcznym badaniu przeprowadzonym metodą ślepej próby kontrolowanym placebo obejmującym grupę 105 chorych [9]. Zastosowanie MPFF poza standardowym leczeniem miejscowym (oczyszczanie, zaopatrzenie rany, kompresjoterapia) przyspieszało proces gojenia się owrzodzeń o średnicy poniżej 10 cm. Całkowite zagojenie owrzodzenia obserwowano u 32% pacjentów w porównaniu z 13% otrzymującymi placebo. Dłuższą, 6-miesięczną niezaślepioną obserwacją było badanie przeprowadzone w Polsce przez Glińskiego i wsp. z udziałem grupy 140 pacjentów [10]. Również i w tym badaniu stosowanie preparatu MPFF przyspieszało proces gojenia się owrzodzeń. U pacjentów stosujących ten lek 46,5% owrzodzeń o średnicy poniżej 10 cm zagoiło się w porównaniu z zagojeniem owrzodzeń u 27,5% otrzymujących placebo poza standardowym leczeniem miejscowym.

Jakie badania można położyć na drugą szalę wagi, aby wykazać możliwość stosowania preparatów MPFF raz na dobę? Jedynym takim badaniem jest badanie Menyhei i wsp. [21], przeprowadzone w grupie 308 chorych na przewlekłą chorobę żylną. W tej prospektywnej obserwacji pacjenci byli przydzielani losowo do jednego z 3 ramion badania: stosujących 1000 mg MPFF raz na dobę rano lub wieczorem lub 2 razy dziennie po 500 mg. Poprawę kliniczną zaobserwowano po 15–30 dniach we wszystkich grupach chorych. Ocena efektów leczenia obejmowała zmiany obwodu łydki i obwodu w kostce. Największe zmniejszenie obwodu łydki stwierdzono w grupie chorych przyjmujących preparat diosminy raz na dobę, rano. Badanie to nie może stanowić przeciwwagi dla wcześniej przedstawionych dużych badań klinicznych stanowiących podstawy *evidence based medicine*.

Nie wiadomo, jaki jest wpływ podawania MPFF raz na dobę na proces gojenia się owrzodzeń żylnych. Takich badań nie przeprowadzono.

## Podsumowanie

Przedstawione powyżej dane sugerują, że działanie preparatów MPFF stosowanych w jednej, podwójnej dawce na dobę może nie zapewnić skuteczności osiągniętej przy stosowaniu tych leków 2 razy na dobę. Działanie tych preparatów stosowanych jedynie w godzinach porannych nie zapewnia odpowiednio dużych stężeń leku w krążeniu w godzinach wieczornych, kiedy to nasilenie dolegliwości związanych z przewlekłą chorobą żylną jest największe. Dlatego, kierując się racjonalnym myśleniem, należy nadal zalecać stosowanie preparatów MPFF 2 razy dziennie.

## Piśmiennictwo

1. Ibegbuna V, Nicolaides AN, Sowade O, Leon M, Geroulakos G. Venous elasticity after treatment with Daflon 500 mg. *Angiology* 1997; 48: 45–49.
2. Cospite M, Dominici A. Double-blind study of the pharmacodynamics and clinical activities of 5683SE in venous insufficiency. *Int Angiol.* 1989; 8 (supl. 4): 41–44.
3. Galley P, Thiollot M. A double-blind, placebo-controlled trial of a new veno-active flavonoid fraction (S 5682) in the treatment of symptomatic capillary fragility. *Int Angiol.* 1993; 12: 69–72.
4. Takase S, Lerond L, Bergan JJ, Schmid-Schönbein GW. The inflammatory reaction during venous hypertension in rats. *Microcirculation* 2000; 7: 41–52.
5. Shoab SS, Porter JB, Scurr JH, Coleridge-Smith PD. Effect of oral micronized purified flavonoid fraction treatment on leukocyte adhesion molecule expression in patients with chronic venous disease: a pilot study. *J Vasc Surg.* 2000; 31: 456–461.
6. Allegra C, Bartolo M, Carioti B, Carlizza A. Microlymphography assessment of Daflon 500 md activity in patients with chronic venous insufficiency. *Lymphology.* 1998; 31 (supl.): 12–16.
7. McHale NG, Hollywood MA. Control of lymphatic pumping: of Daflon 500 m. *Phlebology* 1994; 9 (supl. 1): 23–25.
8. Jantet G. Chronic venous insufficiency: worldwide results of the RELIEF study. Reflux assessment and quality of life improvement with micronized flavonoids. *Angiology* 2002; 53: 245–256.
9. Guilhou JJ, Dereure O, Marzin L *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: 77–85.
10. Gliński W, Chodyncka B, Roszkiewicz J *et al.* The beneficial augmentative effect of micronised purified flavonoid fraction (MPFF) on the healing of leg ulcers: an open, multicentre, controlled, randomised study. *Phlebology* 1999; 14: 151–157.
11. Cesarone MR, Laurora G, De Sanctis MT, Belcaro G. Capillary filtration and ankle edema in patients with venous hypertension: effect of Daflon. *Angiology* 1993; 44: 57–61.
12. Belcaro G, Cesarone MR, De Sanctis MT *et al.* Laser Doppler and transcutaneous oxymetry: modern investigations to assess drug efficacy in chronic venous insufficiency. *Int J Microcirc.* 1995; 15 (supl. 1): 45–49.
13. Mosser J, Trouilloud M, Fauran F, Cros P. Pharmacologie des flavonoides: aspects pharmacocinetiques. *Fitoterapia* 1975; 46: 135–143.
14. Oustrin J, Fauran MJ, Commanay L. A pharmacokinetic study of <sup>3</sup>H-diosmine. *Arzneimittelforschung* 1977; 27: 1688–1691.

15. Selles JPh. Pharmacocinetique et metabolism de Daflon 500 mg. *Concilia Med.* 1986; 2: 66–71.
16. Cova D, De Angelis L, Giavarini F, Palladini G, Perego R. Pharmacokinetics and metabolism of oral diosmin in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol.* 1992; 30: 29–33.
17. Spanakis M, Kasma S, Niopas I. Simultaneous determination of the flavonoid aglycones diosmetin and hesperetin in human plasma and urine by a validated GC/MS method: in vivo metabolic reduction of diosmetin to hesperetin. *Biomed Chromatogr.* 2009; 23: 124–131.
18. Campanero MA, Escolar M, Perez G, Garcia-Quetglas E, Sada-ba B, Azanza JR. Simultaneous determination of diosmin and diosmetin in human plasma by ion trap liquid chromatography-atmospheric pressure chemical ionization tandem mass spectrometry: application to a clinical pharmacokinetic study. *J Pharm Biomed Anal.* 2010; 51: 875–881.
19. Garner RC, Garner JV, 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. *J Pharm Sci.* 2002; 91: 32–40.
20. Lyseng-Williamson KA, Perry CM. Micronised purified flavonoid fraction. A review of its use in chronic venous insufficiency, venous ulcers and haemorrhoids. *Drugs* 2003; 63: 71–100.
21. Menyhei G, Acsady G, Hetenyi A, Dubeaux D, Rado G. Chronobiology and clinical activity of Daflon 500 mg in chronic venous insufficiency. *Phlebology* 1994; 9 (supl. 1): 53–59.

**Adres do korespondencji (Address for correspondence):**

Prof. dr hab. n. med. Jerzy Chudek  
Katedra Patofizjologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego  
ul. Medyków 18, 40–752 Katowice  
e-mail: chj@poczta.fm

Praca wpłynęła do Redakcji: 1.12.2011 r.