

Diosmin – stále důležitá modalita v léčbě žilní nedostatečnosti

Jiří Slíva

Ústav farmakologie 3. LF UK, Praha

Souhrn

Chronická žilní insuficience je v západní populaci vysoce prevalentní onemocnění. Bohužel dosud bez kauzální léčby. Klíčovou roli v rámci doporučených terapeutických postupů zejména v počátečních stádiích zastává kompresivní léčba doplňovaná farmakoterapií. Ta zahrnuje mimo jiné podávání léčivých přípravků s obsahem mikronizovaného diosminu. Následující text shrnuje základní poznatky o jeho vlastnostech předurčujících jeho klinické využití.

Klíčová slova: diosmin – flavonoidy – chronická žilní nedostatečnost – mikronizace

Diosmin – still an important modality in the treatment of venous insufficiency

Summary

Chronic venous insufficiency is a highly prevalent disease in the western population. Unfortunately, there is no causal treatment yet. A key role in the recommended therapeutic approaches, especially in the early stages, is the compression therapy accompanied by pharmacotherapy. This includes, inter alia, micronized diosmin. The following text summarizes the basic knowledge of its properties that determine its clinical use.

Key words: diosmin – flavonoids – chronic venous insufficiency – micronization

Úvod

Diosmin je pro své příznivé účinky na žilní stěnu součástí řady léčivých přípravků, které jsou v Evropě využívány již déle než 40 let. Své uplatnění tak přirozeně nachází při léčbě chronické žilní insuficience.

Chronickou žilní nedostatečností nebo insuficiencí (Chronic Venous Insufficiency – CVI) rozumíme narušený žilní návrat z dolních končetin, nejčastěji v důsledku prodělané trombózy hlubokého žilního systému. Její léčba je dlouhodobá a vyžaduje komplexní péči angiologa/flebologa, dermatologa a chirurga a jednoznačně se odvíjí od stupně postižení.

Základem konzervativní léčby CVI jsou kompresivní obinadla, elastické punčochy nebo intermitentní pneumatická komprese, které omezují přístup tekutin skrze stěnu žil do mimocévního prostoru, a zintenzivní se tak i průtok hlubokým žilním systémem. Uvedenou fyzikální léčbu CVI doplňují venofarmaka, povětšinou rostlinné výtažky navozující zesílení napětí žilní stěny, podporující odtok mízy z končetin, omezující přestup tekutin do mimocévních prostor (antiexudativní účinek), omezující zánět (antiflogistický účinek) atp. K využívaným léčivým látkám se řadí troxerutin, rutosid, diosmin, tribenosid a escin (syn. *aescin* nebo i *escin alfa* – směs monodesmo-

sidů, přibližně 30 různých látek) získávaný z dřeviny jírovec maďal/kaštan koňský (*Aesculus hippocastanum*), případně i další ve formě doplňků stravy.

Diosmin mezi flavonoidy

Diosmin je Evropským lékopisem definován jako směs flavonoidů, přičemž se připouští přesně definovaný obsah nečistot. Jednou z nich je i hesperidin (max. 4 %); zbylými jsou izorhoifolin a linarin (max. 3 % každé), hesperidin diosmetin (max. 2 %), 6-iododiosmin (max. 0,6 %) a acetoisovanillon (max. 0,5 %) [1].

Diosmin je získáván procesem dehydrogenace z hesperidinu izolovaného ze slupek pomerančů, přičemž rozdíl mezi oběma molekulami je v absenci jedné dvojné vazby v molekule hesperidinu. Obě látky jsou řazeny mezi tzv. flavonoidy.

Flavonoidy (*obr*) jsou v současnosti děleny do 5 skupin – flavony (luteolin, apigenin, diosmin, diosmetin, hesperidin, hesperetin), flavonoly (quercetin, myricetin, kaempferol), flavanoly (katechin, epigalokatechin), flavanony (kyanidin, malvidin, delphinidin) a antokyanidiny. Bohatě jsou obsaženy ve víně, ovoci, čaji, kávě nebo zelenině a jejich průměrný denní příjem ve formě vyvážené stravy činí přibližně 1 g. K nejdůležitějším se dnes řadí především ka-

techin, epigalokatechin a antokyanidiny (označované též jako prokyanidiny). Flavonoidům je vlastní jejich antioxidační účinek, který je vyšší nežli např. v česneku, borůvkách nebo jahodách [2]. Vedle tohoto účinku je zároveň zmiňován i přímý inhibiční účinek na savčí lipoxygenázu, a tedy i ovlivnění metabolismu eikosanoidů [3].

Přehled všech uvažovaných a v současnosti diskutovaných možných účinků flavonoidů poskytuje tab [4], přičemž z pohledu diosminu jsou klíčové zejména účinky antioxidační, antiagregační a venotonizující.

Tab. Schematický přehled možného působení flavonoidů. Upraveno podle [4]

klinický účinek flavonoidů	ovlivnění dílčích cest
hypolipidemický účinek	inhibice HMG-CoA reduktázy
	inhibice ACAT
	inhibice tvorby ApoB
	inhibice PAP
	inhibice aktivity DGAT
	inhibice aktivity MTP
	zvýšená expresivita LDL-receptorů
omezení oxidačního stresu a LDL oxidace	inhibice volných radikálů
	inhibice pro-oxidačních kovů
	stimulace HDL-asociované paraoxonázy
	inhibice fosfolipázy A ₂
	inhibice cyklooxygenázy
	inhibice lipoxygenázy
	inhibice GSH-reduktázy
	inhibice xantinoxidázy
inhibice NADPH-oxidázy	
inhibice agregability trombocytů	stimulace cAMP v trombocytech
	pokles intracelulární koncentrace vápníku
	inhibice tvorby IP ₃
	inhibice tvorby TxB ₂
	inhibice uvolnění ATP z trombocytů
	inhibice TxA ₂ receptorů
	inhibice fosfolipázy C
inhibice proteinkinázy C	
vazorelaxační účinek	zvýšená tvorba NO
	stimulace draslíkových kanálů a vyšší uvolňování vápníku
	inhibice ATPáz na endoplazmatickém retikulu
	inhibice fosfodiesteráz PDE ₁ , PDE ₂ a PDE ₄

ACAT – acyl-CoA cholesterol acyl transferáza DGAT – diacylglycerol acyltransferáza GSH – glutathion HMG-CoA – hydroxymethyl glutaryl-CoA IP₃ – inositol trifosfát MTP – microsomal triglyceride transfer protein PAP – fosfatidát fosforydroláza PDE – fosfodiesteráza Tx – tromboxan

Farmakokinetika diosminu (stručně)

Farmakokinetické studie ukázaly, že diosmin je po podání rychle transformován střevní flórou na formu aglykonu, diosmetinu. Ten je absorbován a rychle distribuován po celém těle s délkou plazmatického poločasu 26–43 hodin (pozn.: **dominantní látka mezi nečistotami, hesperetin, má biologický poločas významně kratší, a sice přibližně o 3 hodiny; jeho biologická dostupnost je uváděna jako 3,26% [5]**). Diosmetin je degradován na fenolické kyseliny nebo jejich deriváty konjugované s glycinem a eliminován močí. Diosmin i diosmetin, který není absorbován, je vyloučen stolicí [6].

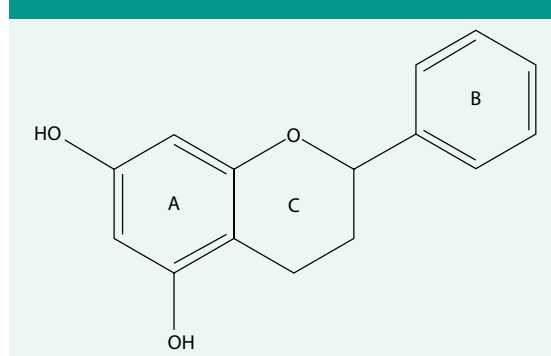
Farmakodynamika diosminu (stručně)

Bylo prokázáno, že diosmin má pozitivní vliv na mikrocirkulaci, lymfatickou drenáž, kapilární filtraci, křehkost a permeabilitu žilní stěny. V preklinických experimentech diosmin zlepšoval tonus žilní stěny, zvyšoval lymfatickou drenáž a potlačoval zánětlivou reakci. Rovněž působí jako významný inhibitor prostaglandinu PGE₂ a tromboxanu TxA₂, inhibuje aktivaci, migraci a adhezi leukocytů. Kromě toho rovněž signifikantně snižuje plazmatickou hladinu endoteliálních adhezivních molekul, snižuje aktivaci neutrofilů a působí antioxidačně, čímž poskytuje ochranu proti mikrocirkulačnímu poškození [7,8]. Statisticky signifikantní vztah mezi dávkou a účinkem byl prokázán na následující venózní pletyzmografické parametry: snížení venózní kapacity, distenzibility a času vyprázdnění [9].

Mikronizace: klíčový proces k dosažení účinnosti diosminu

Pro dosažení terapeutického účinku diosminu je naprosto zásadní dosažení odpovídající plazmatické hladiny v návaznosti na jeho perorálním podání. Proces absorpce je však ovlivňován celou řadou faktorů, ať již na straně léčiva (rozpuštnost, ionizace, polarita, velikost molekuly apod), tak na straně nemocného (rychlost střevní pasáže, komorbidity, komedikace, mikrobiální osídlení střeva, pH žaludku apod). Obecně platí, že čím nižší je rozsah absorpce s ohledem na látku samotnou, tím významnější roli hraje její modifikace, respektive adjustace do odpovídající lékové formy.

Obr. Základní chemická struktura flavonoidů



Jednou z cest, kterými je možné podpořit absorpci je proces mikronizace [10]. Ve zkratce lze říci, že se jedná o technologický proces zmenšující velikost částic s cílem zvýšit jejich rozpustnost, a tedy i finální rozsah absorpce, což je ostatně případ i mikronizovaného diosminu [11]. Principy mikronizace se přitom mohou vzájemně lišit (brusné mlýny, mlýny s tekutou energií atp). Mikronizace je využívána nikoliv pouze pro diosmin, ale též u některých jiných léčivých látek (např. griseofulvin, progesteron, spironolaktan aj). Proces mikronizace diosminu tak zabezpečuje snadnější absorpci po perorálním podání a v současné době se tento technologický postup jeví jako nejúčinnější způsob aplikace těchto látek.

Závěr

Přípravky s obsahem diosminu jsou v Evropě využívány již déle než 40 let pro své příznivé účinky na žilní stěnu. Své uplatnění tak nacházejí při léčbě chronické žilní insuficience nebo hemoroidů, a to vždy jako součást komplexních terapeutických opatření. Pro dosažení požadované klinické odpovědi je přitom poukazováno na klíčovou roli jeho mikronizace výsledně facilitující absorpci, a tedy jeho veškeré známé farmakologické účinky.

Literatura

1. Diosmin. European Pharmacopoeia 8.3 2015; 4297–4298. Dostupné z WWW: <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&source=s&source=web&cd=1&ved=2ahUKEwjFiebUjK_jAhVJ-SsAKHQctCK4QFjAAegQIARAC&url=http%3A%2F%2Fcdn.zhitren.com%2Fuploads%2F1513840228%2FDiosmin_test_EP8.3.docx&usg=AOvVaw2HacGDz5zRMfZPZv5NicHm>. [22–1–2016.]
2. Steinberg FM, Bearden MM, Keen CL. Cocoa and chocolate flavonoids: implications for cardiovascular health. *J Am Diet Assoc*

2003; 103(2): 215–223. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1053/jada.2003.50028>>.

3. Schewe T, Sadik C, Klotz LO et al. Polyphenols of cocoa: inhibition of mammalian 15-lipoxygenase. *Biol Chem* 2001; 382(12): 1687–1696. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1515/BC.2001.204>>.
4. Harnafi H, Amrani S. Flavonoids as Potent Phytochemicals in Cardiovascular Diseases Prevention. *Pharmacognosy Reviews* 2007; 1(2):193–202.
5. Kanaze FI, Bounartzi MI, Georarakis M et al. Pharmacokinetics of the citrus flavanone aglycones hesperetin and naringenin after single oral administration in human subjects. *Eur J Clin Nutr* 2007; 61(4): 472–477. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602543>>.
6. Cova D, De AL, Giavarini F et al. Pharmacokinetics and metabolism of oral diosmin in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1992; 30(1): 29–33.
7. Villa P, Cova D, De FL et al. Protective effect of diosmetin on in vitro cell membrane damage and oxidative stress in cultured rat hepatocytes. *Toxicology* 1992; 73(2): 179–189.
8. Diosmin Monograph. *Altern Med Rev* 2004; 9(3): 308–311.
9. Diosmin Pharmconsul 500 mg . SPC 2016. Dostupné na WWW: <<https://www.sukl.cz>>.
10. Chaumeil JC. Micronization: a method of improving the bioavailability of poorly soluble drugs. *Methods Find. Exp Clin Pharmacol* 1998; 20(3): 211–215.
11. Garner RC, Garner JV, Gregory S et al. 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(1): 32–40. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/jps.1168>>.

MUDr. Jiří Slíva, Ph.D.

✉ jiri.sliva@lf3.cuni.cz

Ústav farmakologie 3. LF UK, Praha
www.lf3.cuni.cz

Doručeno do redakce 26. 7. 2019