

دیوسمین (ونوسمین)

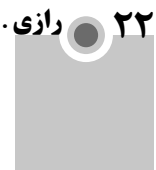
دکتر نیما فائق

فارماکولوژیست

آسیب بافتی و احتمالاً زخم شده و غالباً پروسه پاتولوژیکی فعال در microcirculation مشاهده می‌شود که مربوط به رکود و هیپرتانسیون وریدی است. آسیب به پوشش داخلی رگ (intima) در عروق کوچک در اثر استاز وریدی ایجاد می‌شود. در بی‌کفایتی مزمن وریدی پیشرفته مربوط به واریکوز، تنها روش درمان با ارزش، جراحی است ولی توسط بیشتر بیماران پذیرفته نمی‌شود و لذا درمان فارماکولوژیکی برای این موارد، مورد بحث بوده و برای این منظور دارویی به نام دیوسمین (Diosmin) با نام تجاری ونوسمین (Venosmin) مورد مطالعه قرار گرفته است.

دیوسمین یک فلاونوئید گلیکوزید طبیعی است که می‌تواند از گیاهان مختلف جدا شده و یا از flavonoid hesperidin مشتق

بیماری‌های عروق خونی شامل بیماری‌های شریانی و وریدی هستند. بیماری‌های مهم وریدی شامل انسداد نسبی یا کامل ورید در اثر تشکیل لخته و ایجاد التهاب در دیواره ورید (ترومبوفلیت)، بی‌کفایتی مزمن وریدی (chronic venous insufficiency) واریس یا وریدهای واریکوزی (گشاد شدن و پریپیچ و خم شدن وریدهای سطحی اندامها (torturous superficial veins) و مسدود شدن ورید اجوف اعلی (superior vein cava) می‌باشند. واریس در اندام‌های پایین بدن بیشتر در خانم‌ها دیده می‌شود و یکی از بیماری‌های شایع و مهم از لحاظ اجتماعی - اقتصادی بوده و نهایتاً موجب بی‌کفایتی مزمن وریدی همراه با هیپرتانسیون وریدی، رکود (stasis)، ادم و

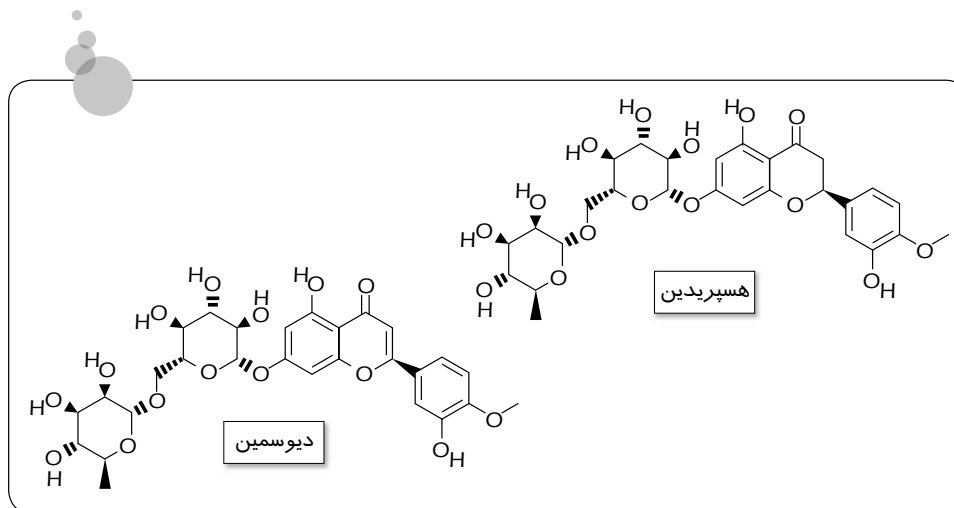


سایر منظوره‌های درمانی مثل سرطان، سیندرم قبل از قاعدگی، کولیت و دیابت در حال بررسی می‌باشد. در (شکل ۱) ساختار شیمیایی هسپریدین و دیوسمین نشان داده شده است.

فرمول بسته هسپریدین $C_{28}H_{34}O_{15}$ و فرمول بسته دیوسمین $C_{28}H_{32}O_{15}$ بود و وزن مولکولی آن‌ها به ترتیب ۶۱۰ و ۶۰۸ می‌باشد.

فلاونونویدها (پلی فنل‌های گیاهی) گروه بزرگی از پیگمان‌های گیاهی (در میوه‌ها و سبزیجات) هستند که در یک ساختار شیمیایی یعنی مولکول سه حلقه‌ای با عوامل هیدروکسیل (-OH) مشترک هستند. دیوسمین به‌طور طبیعی به صورت یک گلیکوزید وجود دارد یعنی دارای یک مولکول قند است که به ساختار سه حلقه‌ای فلاونونوییدی آن متصل می‌باشد. به این جهت آن‌ها در آب محلول می‌باشند. فلاونونویدها علاوه بر اثر

شود. دیوسمین ابتدا در سال ۱۹۲۵ از *scrophularia nodosa* جدا شد و اولین بار در سال ۱۹۶۹ به عنوان دارو، وارد تراپوتیک گردید. دیوسمین یک داروی محافظت‌کننده عروق (Vascular-Protectin) بوده و در درمان بی‌کفایتی مزمن وریدی، هموروئیدها، وریدهای واریکوز مصرف می‌شود. دیوسمین، به عنوان یک فلاونونویید، هم‌چنین دارای اثراتی مثل اثر ضدالتهابی، اثر ضدرادیکال آزاد و اثر ضدموتازنی دارد. دیوسمین از لحاظ مولکولی با داشتن یک پیوند دوگانه بین دو اتم کربن در حلقه مرکزی با هسپریدین تفاوت دارد. دیوسمین می‌تواند از طریق استخراج هسپریدین از پوسته مرکبات و سپس تبدیل آن به دیوسمین تهیه شود. دیوسمین بیش از ۳۰ سال به عنوان یک داروی فلبوتونیک و محافظت‌کننده عروق مصرف شده و اخیراً برای



شکل

۴ - تراژوئیسیتیه (ناقص الخلقه ذاتی) در موش صحرائی و خرگوش.

۵ - تجربیات *in vitro* روی شریان‌ها و وریدها. نتایج این مطالعات نشان داده که دیوسمین (ماده موثره موجود در ونوسمین) عاری از سمیت حاد بوده و با مصرف آن به مدت ۱۸۰ روز به خوبی تحمل می‌شود. دیوسمین اثر مشخصی روی نفوذپذیری مویرگ‌ها در موش صحرائی و خرگوش داشته و تون وریدهای خرگوش را در خارج از بدن افزایش می‌دهد. این اثر از طریق مستقیم و غیرمستقیم (با افزایش دادن اثر نورآدرنالین) اعمال می‌شود. دیوسمین اثری روی تون شریان‌ها ندارد. دیوسمین در موش صحرائی و خرگوش فاقد تراژوئیسیتیه و سمیت علیه جنین بوده است.

■ فارماکوکینتیکس دیوسمین

دیوسمین به سرعت توسط فلورباکتربال روده به فرم آگلیکون خود یعنی دیوسمتین (Diosmetin) تبدیل می‌شود که جذب شده و سریعاً در سرتاسر بدن منتشر می‌شود. نیمه عمر پلاسمایی آن ۲۶ تا ۴۳ ساعت است. دیوسمتین نهایتاً به اسیدهای فنولی یا مشتقات کونژوگه گلایسین خود تبدیل شده و از طریق ادرار دفع می‌شود. قسمتی از دیوسمین یا دیوسمتین که از دستگاه گوارش جذب نشده باشد از طریق مدفوع دفع می‌شود.

■ نحوه عملکرد دیوسمین

نحوه عملکرد دیوسمین شامل اصلاح تون وریدی، افزایش دریناژ لنفاتیک، حفاظت بستر میکروسیرکولیشن مویرگ‌ها، مهار واکنش‌های

ضدالتهابی، آنتی‌اکسیدانی، آنتی‌هیستامینی و اثر کاهش‌دهندگی نفوذپذیری مویرگ‌ها، اثر مهاری روی COMT (کاتکول اورتومتیل ترانسفراز) را دارند که این آنزیم باعث غیرفعال شدن آدرنالین می‌شود. فرم نیمه سنتتیک دیوسمین از سال ۲۰۰۲ در European Pharmacopoeia یک منوگراف دارد. دیوسمین (ونوسمین) مورد بحث در این مقاله نوع سنتتیک (Synthetic diosmin) و خالص است و بنابراین اثر یکنواخت داشته و از لحاظ فارماکولوژیکی سالم می‌باشد. در حالی که دیوسمین استخراج شده و تهیه شده از هسپریدین حاوی تعدادی مواد دیگر موجود در گیاه مثل تانن‌ها، صمغ‌ها و سایر فلاوونوئیدها بوده و مقدار دیوسمین آن متغیر می‌باشد. دیوسمین (ونوسمین) به صورت تابلت‌های ۴۵۰ میلی‌گرمی و ساشت (Sachet) حاوی ۴۵۰ میلی‌گرم پودر برای تهیه سوسپانسیون خوراکی ساخته شده است. فرکشن میکرونیزه فلاوونوئید به صورت فرم تجاری ۵۰۰ میلی‌گرمی به نام Daflon عرضه شده است.

مطالعات توکسیکولوژیک مختلف به شرح زیر توسط دیوسمین انجام شده است:

۱ - بررسی سمیت تک دوز (سمیت حاد) در موش سوری و موش صحرائی از راه خوراکی و تزریق داخل صفاقی (IP).

۲ - بررسی سمیت دوزهای تکراری از راه خوراکی به مدت ۳۰ روز در موش صحرائی (سمیت تحت حاد).

۳ - بررسی سمیت دوزهای تکراری از راه خوراکی به مدت ۱۸۰ روز در موش صحرائی (سمیت ساب کرونیک).

کنترل این زخم‌ها (تمیز کردن، کمپرس کردن و محافظت پوست اطراف زخم) مقایسه شده است. در ۴۷ درصد بیماران دریافت‌کننده درمان (در مقایسه با ۲۸ درصد بیماران درمان شده با روش Standard management) التیام کامل زخم‌های با ابعاد کوچک‌تر از ۱۰ سانتی‌متر ایجاد شد.

نشان داده شده است که دیوسمین با ایجاد تغییراتی در پارامترهای مختلف عملکرد وریدی ایجاد اثر سودمند در بیماری بی‌کفایتی مزمن وریدی و سایر پاتولوژی‌های در ارتباط با وجود گشادی وریدی (venous ectasia) می‌کند. این دارو باعث مهار فعالیت COMT (کاتکول اورتومتیل ترانسفراز) شده و نسبت نورمتانفرین به نورآدرنالین در ادرار را کاهش می‌دهد. اثر دیوسمین در بیماران مبتلا به بی‌کفایتی مزمن وریدی و گشادی وریدی توسط marescaux و همکارانش تایید شده است. آن‌ها بتا - گلوکوکورونیداز، آریل سولفاتاز و بتا - N - استیل گلوکوکورونیداز بیماران مبتلا به وریدهای واریکوزی درمان شده با دوز روزانه ۴۵۰ میلی‌گرم دیوسمین (به مدت ۱۵ روز) و وریدهای بیماران پس از جراحی وریدهای واریکوزی را اندازه‌گیری کردند. این آنزیم‌ها مسؤول متابولیسم موکوپلی‌ساکاریدها در بافت وریدی هستند و تخریب بافت وریدی باعث افزایش شل شدن بافت همبند وریدی و کاهش الاستیسیته وریدی می‌شود. در این مطالعه نشان داده شده که درمان ۱۵ روزه توسط دیوسمین باعث کاهش غلظت این آنزیم‌ها در سرم تا حد نرمال می‌شود.

اثر دیوسمین روی تون ورید و ظرفیت ورید وسیعاً مطالعه شده و نشان داده شده که درمان با

التهابی و کاهش نفوذپذیری مویرگی است. بعضی از فلاوونوئیدها از جمله دیوسمین، مهارکننده قوی پروستاگلاندین E₂ و ترومبوکسان A₂ و نیز مهارکننده فعال شدن و میگريشن لوکوسیت‌ها می‌باشد. دیوسمین باعث کاهش قابل توجه در endothelial adhesion شده و فعال شدن نوتروفیل‌ها را کاهش داده و بنابراین در مقابل آسیب میکروسیرکولاتوری ایجاد حفاظت می‌کند.

■ موارد مصرف بالینی دیوسمین

□ وریدهای واریکوز و بی‌کفایتی مزمن وریدی ناتوانی مزمن وریدی به وسیله درد، احساس سنگینی ساق پا (leg heaviness)، احساس تورم و کرمپ مشخص شده و مربوط به وریدهای واریکوزی است. در یک بررسی بین‌المللی در چندین مرکز پزشکی و با همکاری ۲۳ کشور در عرض ۲ سال انجام شده است. در این بررسی کارایی فلاوونوئیدها در درمان بی‌کفایتی مزمن وریدی در ۵۰۵۲ بیمار سیمپتوماتیک مطالعه و ارزیابی شده است. در این مطالعه، بیماران با دوز روزانه ۴۵۰ میلی‌گرم دیوسمین و ۵۰ میلی‌گرم هسپریدین به مدت ۶ ماه درمان شده‌اند. در این بررسی بهبودی بالینی مداوم در طول مطالعه مشاهده شده و کیفیت زندگی بیماران بهتر شده است. مخلوط‌های فلاوونوئیدی حاوی دیوسمین هم‌چنین در درمان مراحل شدید بی‌کفایتی مزمن وریدی از جمله زخم‌های وریدی و التیام آن‌ها موثر بوده‌اند. در یک بررسی بالینی، اثر ۹۰۰ میلی‌گرم دیوسمین و ۱۰۰ میلی‌گرم هسپریدین را روی زخم‌های وریدی با روش استاندارد برای

بی‌کفایتی مزمن وریدی اندام‌های پایین توسط دیوسمین بررسی شده و مکانیسم‌های افزایش تون دیواره وریدی، افزایش سرعت جریان وریدی، کاهش نفوذپذیری مویرگی و کاهش ادم مورد بررسی قرار گرفته است. در این مطالعه، نشان داده شده که دیوسمین کاهش معنی‌داری در علائم ذهنی و عینی (subjective and objective symptoms) و کاهش در فشار وریدی ایجاد می‌کند. این مطالعه روی ۱۰۶ بیمار (۷۶ زن و ۳۰ مرد) مبتلا به بی‌کفایتی مزمن وریدی یا واریس‌های اندام‌های تحتانی صورت گرفته است. بیماران از لحاظ جنس و سن و نوع بیماری گروه‌بندی همولوگ شده و نتیجه مطالعه نشان داده که در گروه درمان شده با پلاسبو (دارونما) نیز کاهش نسبتاً قابل توجهی در پارامترهای ذهنی مثل درد، کرمپ‌های شبانه پارستتری و احساس سنگینی در ساق پا و خارش ایجاد می‌شود ولی تغییر معنی‌داری در علائم عینی مثل ادم اورتواستاتیک و محدوده ادم مچ پا ایجاد نکرده و فشار در وریدسافن (ران) داخلی و ورید تیبیال (درشت‌نی) ایجاد نمی‌کند. نتیجه‌گیری شده که در اتیولوژی علائم بی‌کفایتی مزمن وریدی، جزء عاطفی و سایکولوژیک دخیل است که توسط درمان با پلاسبو تحت تاثیر قرار می‌گیرد ولی پارامترهای عینی بالینی فقط توسط دیوسمین کاهش پیدا می‌کنند. دیوسمین نه تنها داروی موثری است بلکه دارویی است که به خوبی تحمل می‌شود. در موارد نادری تهوع، ایجاد سوزش پشت جناغ سینه، درد معدی و اسهال گزارش شده و فقط در دو مورد (از ۱۰۶ مورد) نیاز به قطع مصرف دیوسمین بوده است. در نتیجه‌گیری پایانی این مطالعه، اظهار شده که

این دارو، باعث افزایش تون ورید و کاهش ظرفیت (capacitance) وریدی می‌شود. این مطالعه روی افراد سالم داوطلب و بیماران مبتلا به بی‌کفایتی مزمن وریدی و بیماران مبتلا به وریدهای واریکوزی انجام شده است. در مطالعات مختلف نشان داده شده که دیوسمین برای کنترل فشار وریدی اورتواستاتیک (وضعیتی) بارز می‌باشد. در ۲۰ نفر از خانم‌هایی که از بی‌کفایتی مزمن وریدی دوطرفه در اندام‌های پایین رنج می‌بردند با مصرف ۶۰۰mg در روز از دیوسمین به مدت دو ماه، پارستتری، سنگینی ساق پا، درد و خیز در ۱۴ نفر آن‌ها به خوبی کاهش پیدا کرده است. نتایج مطالعات مختلف روی هم رفته نشان‌دهنده این است که دیوسمین باعث افزایش تون ورید (venous tone)، کاهش ظرفیت وریدی، کاهش فشار وریدی در بیماران مبتلا به بی‌کفایتی مزمن وریدی و گشادی ورید و افزایش جریان وریدی می‌شود. این دارو روی بافت وریدی غیرطبیعی در متابولیسم موکوپلی‌ساکاریدها اثر دارد.

دیوسمین در ۹۷-۸۹ درصد بیماران مبتلا به بی‌کفایتی وریدی، در ۹۷-۹۴ درصد بیماران مبتلا به هموروئید و در ۹۸-۸۸ درصد بیماری‌های زنان با اتیولوژی‌های مختلف، اثر مثبت داشته است. اثر پیشگیرانه (پروفیلاکتیک) و کارایی دیوسمین سنتتیک در بی‌کفایتی وریدی اندام‌های تحتانی، مربوط به خاصیت افزایش‌دهندگی contractility دیواره ورید و جلوگیری از ایجاد ادم از طریق خاصیت جمع‌آوری رادیکال‌های آزاد (free radical scavenging) می‌باشد. در مطالعه دیگری، درمان فارماکولوژیکی

خانم‌هایی که به این روش با دیوسمین درمان شدند علائم آن‌ها در روز چهارم تسکین پیدا می‌کرد. دیوسمین موثرتر نبوده و اثری روی تولید مثل ندارد. در یک مطالعه دوسوکور دیگر نشان داده شده که دیوسمین در درمان ترومبوفلیت هموروئید حاد با دوزهای بالا در عرض چند روز باعث درمان ترومبوفلیت هموروئید شده و به خوبی تحمل شده است.

□ خیزلنفاوی (Lymphedema)

دیوسمین روی سیستم لنفاتیک اثر کرده و باعث افزایش جریان لنف و فشار اونکوتیک لنفاوی می‌شود. یک مخلوط حاوی دیوسمین برای درمان خیزلنفاوی اندام‌های فوقانی ناشی از درمان سرطان پستان به کار رفته و نشان داده شده که علائم و حجم اندام متورم بهتر شده و پارامترهای فانکشن لنفاتیکی اصلاح شده است.

در مطالعات حیوانی با خیزلنفاوی high-protein مثل آن چه که در سوختگی‌ها رخ می‌دهد، دیوسمین ایجاد اثر اصلاحی قابل توجه کرده است.

□ دیابت

نشان داده شده که دیوسمین فاکتورهای همراه عوارض دیابتی را بهتر می‌کند. در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱، قبل و بعد از درمان با مخلوط فلاونوئیدهای حاوی دیوسمین پارامترهای خونی glycation و اکسدااتیواسترس اندازه‌گیری شده و نشان داده شده است که پس از درمان با دیوسمین HbA1c کاهش یافته و گلوکتاتیون پراکسیداز افزایش یافته است که نشان‌دهنده کاهش طولانی مدت گلوکز خون و افزایش فعالیت آنتی‌اکسیدانی است. دیوسمین می‌تواند سرعت فیلتراسیون

دیوسمین یک داروی easy-to-use و امیدبخش در درمان phleboopathies می‌باشد. نحوه عملکرد دیوسمین شامل افزایش تون دیواره ورید، افزایش سرعت جریان وریدی، کاهش نفوذپذیری کاپیلری و کاهش ادم است که این اثرات مربوط به ایجاد تغییراتی در میکروسیرکولیشن با اثر تروفیک روی آندوتلیوم و اثر تحریکی روی بیوسنتز رشته‌های کلاژن در غشای بازال می‌باشد. عقیده بر این است که دیوسمین در درمان فارماکولوژیکی مناسب برای ایجاد بهبودی بالینی در بی‌کفایتی مزمن وریدی و واریکوزهای وریدی در اندام‌های پایینی در ابتدای بیماری است ولی در موارد تثبیت شده این بیماری‌ها مشکل فقط توسط جراحی برطرف می‌شود.

□ هموروئیدها

مطالعات بزرگ و متعدد نشان داده که دیوسمین در درمان علائم حاد و مزمن هموروئیدها موثر است. در یک مطالعه دوسوکور کنترل شده روی ۱۲۰ بیمار نشان داده شده که درد، خارش، ترشح، ادم آریتم و خونریزی موقع معاینه توسط این دارو بهتر می‌شود. گروه درمان در این مطالعه از یک مخلوط حاوی فلاونوئید (Dafion) که حاوی ۹۰ درصد دیوسمین و ۱۰ درصد هسپریدین می‌باشد. با دوز ۵۰۰ میلی‌گرم در روز به مدت دو ماه دریافت می‌کردند. مصرف دیوسمین در درمان هموروئید در خانم‌های حامله تأثیر سویی در حاملگی، تکامل جنین، وزن نوزاد، رشد و تغذیه نوزاد نداشته است. خانم‌های حامله‌ای که از هموروئید حاد رنج می‌بردند هشت هفته قبل از زایمان و چهار هفته بعد از زایمان درمان می‌شدند. بیش از ۵۰ درصد

به موجب اطلاعات موجود، دیوسمین اثر مهارى روى متابولیسم واسطه‌گرى شده از طریق سیتوکرم P450 دارد که می‌تواند فارماکوکینتیکس داروهای دیگرى را که همراه با دیوسمین مصرف می‌شوند تحت تاثیر قرار دهد.

■ اثرات جانبى دیوسمین

با توجه به مطالعات حیوانى، مخلوط فلاوونویدى که حاوى ۹۰ درصد دیوسمین و ۱۰ درصد هسپریدین است LD50 بیشتر از ۳g/kg می‌باشد. به علاوه مطالعات حیوانى نشان داده که این فلاوونویدها با مصرف مکرر دوزهای بزرگ خود به مدت ۱۳ و ۲۶ هفته سمیت تحت حد و مزمن ندارند. دیوسمین هیچ‌گونه فعالیت موتاژنیک، سمیت روى رویان، اثر روى فانکشن تولیدمثل ندارد. انتقال آن از جفت و وارد شدن آن به شیر حداقل می‌باشد.

کاپیلری را نرمالیزه کرده و از ایسکمی در دیابتی‌ها جلوگیری می‌کند. مطالعات در ارتباط با تغییر جریان و شکل ماده (Rheological studies) نشان داده که دیوسمین در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ می‌تواند در اثر کاهش دادن اگرگیشن RBC (که باعث کاهش مقاومت جریان خون می‌شود) منجر به کاهش استاز (رکود) و ایسکمی می‌شود.

□ سرطان

دیوسمین در انواع مدل‌های حیوانى و کشت سلول‌های سرطانى مطالعه شده و نشان داده که اثر ضدتکثیرى (antiproliferative) دارد.

□ سایر موارد مصرف بالینى

مطالعات نشان داده که دیوسمین برای درمان درماتیت، ترمیم زخم، علایم قبل از قاعدگی پستان درد (mastodynia)، درماتوفیبرواسکلروز عفونت‌های ویروسی و کولیت می‌تواند سودمند باشد ولی در این موارد نیاز به انجام مطالعات بیشتری است.

■ دوز دیوسمین

دوز استاندارد برای این دارو ۴۵۰ میلی‌گرم دو بار در روز است. دوز حمله دارو ۹۰۰ میلی‌گرم سه بار در روز به مدت ۴ روز است که بعداً به ۹۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز به مدت ۳ روز و نهایتاً به ۴۵۰ میلی‌گرم دو بار در روز به مدت دو ماه کاهش داده می‌شود.

■ تداخل‌های دارویی با دیوسمین

دیوسمین می‌تواند اگرگیشن RBC و ویسکوزیته خون را کاهش دهد و بنابراین در صورت مصرف آن همراه آسپیرین و داروهای مشابه باید احتیاط شود.

منابع

1. Godoberge P. Daflon on 500 mg in the treatment of hemorrhoidal disease: a demonstrated efficacy in comparison with placebo. *Agiology* 1994; 45: 574-578.
2. Jantet G. Chronic venous insufficiency: world - wide results of the RELIEF study. Retlux assessment and quality of life improvement with micronized flavonoids. *Agiology* 2002; 53: 245-256.
3. Marescaux J. Reduction of lysosomal enzyme. Levels by semi-synthetic diosmin. *Phlebologie* 1987; 40(4): 1043-1055.
4. Monograph for Diosmin. *Alternative medicine Review*, 2004; 9: 308-311.
5. Signorelli S. Effect of synthetic diosmin in the therapy of venous disease. *Med Ther* 1982; 202-204.