

Valentin Sojar^{1*}, Marija Gačič Štötl^{2*}, Matic Bunič^{3*}, Nina Sojar Košorok^{4*},
Nina Turk⁵, Breda Barbič-Žagar⁶

Spremljanje učinkovitosti mikroniziranega diosmina (Flebavena[®]) pri bolnikih z akutno hemoroidalno boleznijo

Monitoring the Efficacy of Micronized Diosmin (Flebaven[®]) in Patients with Acute Hemorrhoidal Disease

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: mikronizirani diosmin, hemoroidi, akutna hemoroidalna bolezen

IZHODIŠČA. Akutna hemoroidalna bolezen je ena izmed najpogostejših proktoloških bolezni. Najpogosteje se zdravi kirurško (npr. z ligaturo). Zdravljenje z mikroniziranim diosminom kljub njegovi uradni indikaciji še ni tako uveljavljeno. Namen raziskave je bil preučiti učinkovitost zdravljenja z mikroniziranim diosminom (Flebavenom[®]) pri bolnikih z akutno hemoroidalno boleznijo. **METODE.** V prospektivno opazovalno neintervencijsko raziskavo je bilo vključenih 34 bolnikov s simptomi akutne hemoroidalne bolezni, ki se za kirurški poseg niso odločili. Vključeni bolniki so bili zdravljeni z zdravilom Flebaven[®] v skladu z redno klinično prakso in odločitvijo raziskovalca. Tekom 15-dnevnega zdravljenja se je trikrat opravilo zajem podatkov o učinkih zdravljenja, in sicer v izhodišču, 7. in 15. dan zdravljenja. **REZULTATI.** Po sedmih dneh zdravljenja je bilo opazno izboljšanje simptomov akutne hemoroidalne bolezni (zmanjšani jakost in pogostost krvavitve, prenehanje krvavitve). 88,9 % bolnikov (N = 27), ki so se udeležili vseh treh zajemov podatkov, je po 15 dneh zdravljenja poročalo o zmanjšanju krvavitve v primerjavi z izhodiščem, zdravnikova ocena resnosti akutne hemoroidalne bolezni pa se je v primerjavi z izhodiščem izboljšala pri 85,2 % bolnikov. Med zdravljenjem so opazili zmanjševanje bolečine v anusu, srbečice in izcedka iz anusa. Na tretjem obisku 42,9 % bolnikov (N = 28) ni več potrebovalo kirurškega posega. Bolniki so zdravljenje dobro prenašali, poročali so le o blagih do zmernih neželenih učinkih, ki so bili večinoma izraženi kot prebavne motnje. **RAZPRAVA.** Flebaven[®] učinkovito lajša simptome in resnost akutne hemoroidalne bolezni ter morda odloži potrebo po kirurškem posegu.

* Avtorji si delijo mesto prvega avtorstva.

¹ Prim. Valentin Sojar, dr. med., svet., MBA, FEBS, Iatros – dr. Košorok d.o.o., Parmova ulica 51b, 1000 Ljubljana; valentin.sojar@iatros.si

² Marija Gačič Štötl, dr. med., Iatros – dr. Košorok d.o.o., Parmova ulica 51b, 1000 Ljubljana; marija.gacic-stotl@iatros.si

³ Matic Bunič, dr. med., Iatros – dr. Košorok d.o.o., Parmova ulica 51b, 1000 Ljubljana; matic.bunic@iatros.si

⁴ Nina Sojar Košorok, dr. med., Iatros – dr. Košorok d.o.o., Parmova ulica 51b, 1000 Ljubljana; nina_kosorok@yahoo.com

⁵ Nina Turk, mag. farm., Krka d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8000 Novo mesto; nina.turk@krka.biz

⁶ Breda Barbič-Žagar, dr. med., Krka d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8000 Novo mesto; breda.zagar@krka.biz

ABSTRACT

KEY WORDS: micronized diosmin, hemorrhoids, acute hemorrhoidal disease

BACKGROUND. Acute hemorrhoidal disease, one of the most common proctological diseases, is most often cured by surgical intervention (e.g. ligature). Treatment with micronized diosmin, despite its official indication, is not yet so widespread. The aim of this study was to examine the effectiveness of micronized diosmin (Flebaven®) treatment in the presentation of acute hemorrhoidal disease. **METHODS.** This prospective, observational, non-interventional study included 34 patients with symptoms of acute hemorrhoidal disease who did not opt for surgical intervention. The enrolled patients were treated with Flebaven® in line with regular clinical practice and based on the researcher's decision. Over the course of a 15-day treatment, the results were monitored at three data collection visits (baseline, day 7 and day 15 of the treatment). **RESULTS.** After seven days of treatment, an improvement in acute hemorrhoidal disease symptoms (reduced intensity and frequency of bleeding and cessation of bleeding) was observed. 88.9% of patients (N = 27) who attended all three visits reported a reduction in bleeding from baseline after 15 days of treatment, and the physician's acute hemorrhoidal disease severity assessment improved in 85.2% of patients compared to baseline. A trend of reduction in anal pain, itching and discharge was noted during treatment. At the third visit, 42.9% of patients (N = 28) no longer needed surgical intervention. The patients tolerated the treatment well, with only mild to moderate adverse reactions, mainly expressed as gastrointestinal disturbances. **DISCUSSION.** Flebaven® effectively alleviates symptoms of acute hemorrhoidal disease and severity, potentially postponing the need for surgical intervention.

IZHODIŠČA

Hemoroidalna bolezen je najpogostejša proktološka bolezen. Ocenjena stopnja razširjenosti v populaciji je 4,4 %. Najpogosteje prizadene posameznike, stare med 45 in 65 let (1). Poleg tega se 50 % splošne populacije, starejše od 50 let, srečuje s simptomi, povezanimi s hemoroidalno boleznijo (2).

Za hemoroidalno bolezen je značilen prolaps vnetih in krvavečih žilnih tkiv hemoroidalnega tkiva, ki je povezan z visoko stopnjo ponovitev in velikim bremenom za posameznika (3). Najpogosteje jo spremlja neboleča rektalna krvavitev, ki se pojavi med odvajanjem blata ali takoj po njem. Drugi pogosti simptomi so otekanje, izcedek, draženje kože okrog danke, srbečica in nelagodje. Bolečina je pri nezapleteni hemoroidalni bolezni redka, njena prisotnost pa lahko kaže na druge zdravstvene težave (npr. rano, absces, pudendalno nevralgijo).

Hemoroidalna bolezen je benigna bolezen, njena resnost pa je odvisna od pogostosti simptomov in kako bolnik le-te dojema. Vpliv na bolnikov življenjski slog in kakovost življenja se lahko med posamezniki zelo razlikuje, tudi če imajo podobne simptome (4).

Pri diagnosticiranju hemoroidalne bolezni se je treba osredotočiti na zdravstveno anamnezo, da bi ugotovili simptome, ki kažejo na bolezen, ter na dejavnike tveganja, kot so zaprtje, prehrana z malo vlakninami, sedeč način življenja in nosečnost. Potrditev diagnoze vključuje klinični vizualni pregled anusa in digitalni rektalni pregled ter endoskopsko oceno hemoroidalne bolezni (4).

Goligherjeva klasifikacija razvršča hemoroidalno bolezen v štiri stopnje glede na klinično resnost, odvisno od tega, ali prolapsa ni (stopnja I), ali se je zmanjšal spon-

tano (stopnja II) ali ročno (stopnja III) ter ali je trajen (stopnja IV) (5).

Možnosti zdravljenja hemoroidalne bolezni vključujejo konservativne metode (npr. spremembo prehrane in življenjskega sloga) in zdravljenje z zdravili (npr. venoaktivnimi zdravili, ki so poznana tudi kot flebotoniki, med katere spada mikronizirani diosmin) ter manj invazivne postopke, kot so skleroterapija, elastična ligatura, infrardeča koagulacija, radiofrekvenčna ablacija, ali invazivne kirurške posege. Hemoroidalna bolezen se pogosto ponovi, pri čemer se v raziskavah, ki poročajo o dokazih iz vsakdanje klinične prakse (angl. *real-world evidence*, RWE), poroča o stopnjah ponovitve 0–56,5 % po operaciji ali drugem posegu (3).

Cilj konzervativnega zdravljenja hemoroidalne bolezni je obvladovanje simptomov in ne odpravljanje patofizioloških sprememb. Uravnotežena prehrana z zadostno količino vlaknin in tekočin lahko izboljša konsistenco blata, kar je eden od glavnih ciljev spremembe življenjskega sloga pri konzervativnem zdravljenju. Zaprtje in zlasti trdo blato običajno poslabšata simptome, povezane s hemoroidalnim prolapsom. Izboljšata jih lahko redno odvajanje blata ter izogibanje dolgotrajnemu sedenju na stranišču in napenjanju med poskusi odvajanja (3).

Farmakološko zdravljenje, vključno z naravnimi zdravilnimi učinkovinami, med katere spadajo tudi flavonoidi (flebotoniki ali venoaktivna zdravila), ki se pridobivajo iz rastlin, znatno ublaži simptome hemoroidalne bolezni (krvavitev, bolečino, srbečico, ponoven pojav simptomov). Te učinkovine povečajo venski tonus, izboljšajo limfno drenažo, krepijo stene žil in stabilizirajo prepustnost kapilar. Poleg tega delujejo antioksidativno in protivnetno, s čimer še izboljšajo zaščitno delovanje na žilje. Čeprav mehanizem njihovega delovanja ni povsem pojasnjen, jih bolniki dobro prenašajo. Imajo malo neželenih učinkov,

kot so glavobol, gastrointestinalne težave in občutek mravljinčenja. Delovanje flavonoidov je bilo raziskano z metaanalizo 14 raziskav, ki so vključevale 1514 bolnikov. Ta je pokazala, da se z uporabo flavonoidov za 58 % zmanjša tveganje za poslabšanje simptomov ali dolgotrajne simptome. Poleg tega se opazno zmanjša tveganje za krvavitev, trdovratno bolečino, srbečico in ponovitev simptomov (4, 5).

Pri akutni hemoroidalni bolezni se zdravniki večinoma odločijo za kirurški poseg, npr. ligaturo, ki pa je za bolnika boleča, stresna in neprijetna. Zdravljenje z mikroniziranim diosminom kljub njegovi uradni indikaciji še ni tako zelo uveljavljeno in ga zdravniki redkeje uporabijo. Poleg tega še ni dobro pojasnjeno, kako lahko mikronizirani diosmin zmanjša resnost bolezni in ublaži njene simptome ter s tem odloži kirurški poseg. To razumevanje je ključnega pomena za klinično odločanje in prilagajanje zdravljenja bolniku. Namen te prospektivne neintervencijske opazovalne raziskave je bil dokazati učinkovitost mikroniziranega diosmina pri zdravljenju akutne hemoroidalne bolezni. Cilj je bil zagotoviti podrobna spoznanja, ki bodo lahko podlaga za klinično odločanje na podlagi dokazov, in izboljšati razumevanje terapevtskega potenciala mikroniziranega diosmina pri prilagajanju zdravljenja hemoroidalne bolezni bolniku.

METODE

Raziskava je potekala v Sloveniji v Medicinskem centru Iatros med marcem leta 2021 in julijem leta 2022, v zahtevnem obdobju pandemije koronavirusne bolezni 2019 (angl. *coronavirus disease 2019*, COVID-19). V njej so aktivno sodelovali trije zdravniki. Namen raziskave je bil proučiti vpliv in dokazati učinkovitost zdravila Flebaven® (Krka, d. d., Novo mesto), ki vsebuje aktivno učinkovino mikronizirani diosmin, pri bolnikih z akutno hemoroidalno boleznijo.

V raziskavo smo vključili bolnike obeh spolov, starejše od 18 let, s simptomi akutne hemoroidalne bolezni, navedenimi med terapevtskimi indikacijami v Povzetku glavnih značilnosti zdravila (Summary of product characteristics, SmPC) Flebaven®, in s krvavitvijo zaradi akutne hemoroidalne bolezni, ki v zadnjih treh mesecih niso bili farmakološko in/ali nefarmakološko zdravljeni zaradi te bolezni in so bili sposobni slediti navodilom v protokolu. Pogoja sta bila še bolnikova prostovoljna privolitev po poučitvi ter privolitev za zbiranje, analizo in obdelavo osebnih podatkov.

V raziskavo so bili vključeni le bolniki, ki so iz osebnega razloga zavrnili predlagano kirurško zdravljenje. Pet vključenih bolnikov je v preteklosti že imelo različne operativne posege, vključno z ligaturami, sklerozacijo, koagulacijo, laserskim posegom in ekscizijo. Poleg tega jih je 32,4 % med raziskavo jemalo zdravila, predvsem antihipertenzive, antitrombotike ter zdravila za zdravljenje bolezni ščitnice in sladkorne bolezni.

Bolniki so zdravnika obiskovali v skladu z redno klinično prakso. Podatki so se zbirali v treh časovnih točkah. Prvi zajem podatkov je bil ob vključitvi bolnika v raziskavo (ob izhodišču). Na drugem zajemu podatkov so bili zbrani podatki z obiska, opravljenega 7. dan zdravljenja (± 1 dan), na tretjem zajemu pa podatki z obiska 15. dan zdravljenja (± 1 dan). Način zbiranja podatkov je izbral raziskovalec glede na stanje v klinični praksi in takratno situacijo s pandemijo COVID-19.

Mikronizirani diosmin je bil vsem bolnikom uveden v skladu s klinično prakso na podlagi zdravnikove odločitve, in sicer na dan njihove vključitve v raziskavo. 73,5 % bolnikov ga je jemalo v obliki tablete po 1.000 mg, 26,5 % pa v obliki tablete po 500 mg. Vsi bolniki so jemali enak dnevni odmerek, in sicer od 1. do vključno 4. dneva zdravljenja 3.000 mg/dan, od 5. do vključno 7. dneva 2.000 mg na dan ter od 8. do vključno 15. dneva 1.000 mg/dan.

V raziskavi smo zbirali demografske podatke, podatke o ocenah simptomov akutne hemoroidalne bolezni, resnosti bolezni, izboljšanju bolezni ter izbranem in sočasnem zdravljenju. Med celotno raziskavo smo spremljali vse neželene dogodke (ND) in zbirali podatke o njih.

Na kontrolnih obiskih smo raziskovalci spremljali učinkovitost zdravljenja tako, da smo ocenili zmanjšanje simptomov AHB (jakosti in pogostosti krvavitve, jakosti občutka srbečice v anusu, jakosti izcedka sluzi, bolnikove resnosti bolezni in izboljšanja stanja bolezni) z opisno lestvico ter (jakosti bolečine v anusu) z vizualno analognostjo lestvico (angl. *visual analog scale*, VAS) 0–10. Glede na bolnikovo informacijo smo jakost krvavitve ocenjevali na podlagi štiristopenjske lestvice (vrednost 0 je pomenila, da je bil bolnik brez krvavitve, vrednost 4 pa, da je bila krvavitev izjemno močna), pogostost krvavitve na podlagi tristopenjske lestvice (0 – krvavitev ni prisotna, 3 – krvavitev je prisotna vsakič ob odvajanju), jakost srbečice na podlagi štiristopenjske lestvice (0 – brez srbečice, 4 – izjemno močna srbečica), jakost izcedka sluzi iz anusa na podlagi štiristopenjske lestvice (0 – brez izcedka sluzi, 4 – izjemno močen izcedek sluzi) in resnost bolezni na podlagi globalnega kliničnega kazalnika resnosti bolezni (Clinical Global Impression – Severity Scale, CGI-S), kjer vrednost 1 pomeni »ni bolan«, vrednost 7 pa »zelo hudo bolan« in izboljšanje bolezni na podlagi globalnega kliničnega kazalnika izboljšanja bolezni (Clinical Global Impression – Improvement Scale, CGI-I), kjer vrednost 1 pomeni »izrazito izboljšanje«, vrednost 7 pa »izrazito poslabšanje«. Za oceno varnostnega profila smo ND spremljali ves čas zdravljenja. Farmakovigilanco ocenjeni in analizirani opazovani neželeni dogodki so bili skupna pogostost ND ter pogostost ND glede na njihovo vrsto in število ali odstotek bolnikov, ki so zaradi ND prekinili zdravljenje. Vse ND smo razvrstili glede na

povezanost z zdravilom, jakost, resnost, čas do začetka pojava, pogostost, potrebo po zdravljenju in pričakovanost.

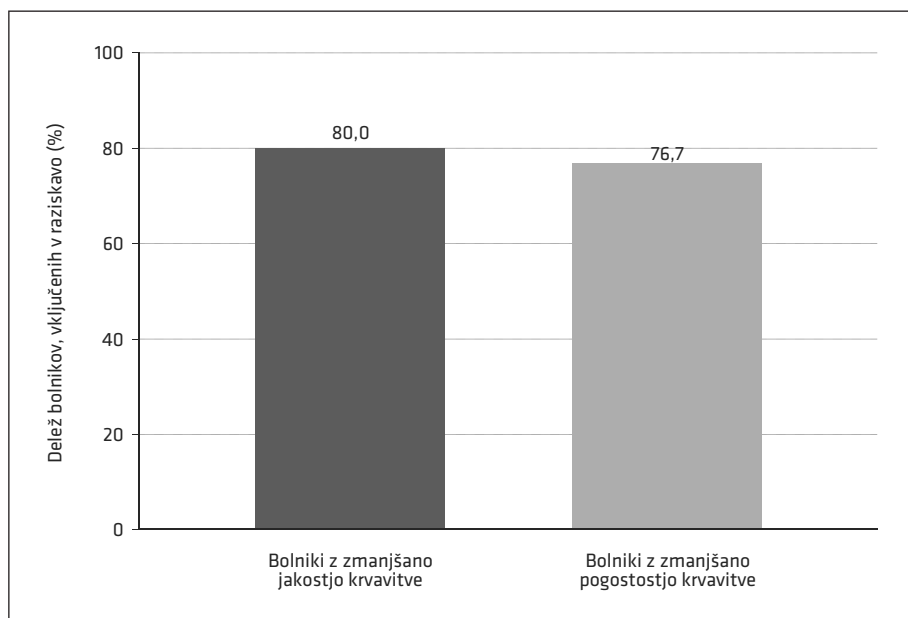
Za številske spremenljivke smo navedli numeruse oz. število bolnikov, ki podatek imajo (N), največjo vrednost, najmanjšo vrednost, povprečje, vzorčni standardni odklon. Za kategorične spremenljivke smo navedli števila in deleže po posameznih kategorijah. Kjer je bilo to mogoče oz. smiselno, smo prikazali števila in deleže manjkajočih vrednosti. Pri navedbi deležev po kategorijah je zaradi zaokroževanja mogoče, da skupna vsota navedenih deležev ni 100 %. Vsota ustreznih nezaokroženih deležev je 100 %. Uporabili nismo nobene metode za nadomeščanje manjkajočih vrednosti. Obravnavali smo vse bolnike, in sicer pri vsaki spremenljivki z numerusom, ki je ustrežal številu bolnikov s konkretnim podatkom. Izračune smo opravili s programom Microsoft Office Excel 2019®, poročilo pa napisali v programu Microsoft Office Word 2019®.

Komisija Republike Slovenije za medicinsko etiko je 14. 7. 2020 izdala pozitivno mnenje za opazovalno raziskavo. Javna agencija za zdravila in medicinske pripomočke je pozitivno mnenje za začetek raziskave dala 10. 8. 2020.

REZULTATI

V raziskavo smo vključili 34 bolnikov, in sicer 41,2 % žensk in 58,8 % moških. Povprečna starost je bila $45,6 \pm 13,6$ leta. Na prvem zajemu smo zbrali podatke 34 bolnikov, na drugem zajemu (7. dan) 30 bolnikov, na tretjem zajemu (15. dan) pa 28 bolnikov. Na vseh treh zajemih je bilo 27 bolnikov. Dva bolnika sta na svojo željo predčasno prenehala zdravljenje in nista prišla na tretji zajem – pri eni bolnici so vsi simptomi akutne hemoroidalne bolezni izginili, pri enem bolniku pa so se subjektivno izboljšali.

Opazovana primarna cilja zdravljenja sta bila zmanjšanje jakosti in pogostosti krvavitve. Višje ocene jakosti in pogostosti krvavitve pomenijo večjo resnost bolezni.



Slika 1. Delež bolnikov z doseženima primarnima ciljema sedmi dan zdravljenja glede na izhodiščne podatke (N = 30).

Vsi bolniki, vključeni v raziskavo, so v izhodišču poročali o rektalni krvavitvi. Delež bolnikov, pri katerih se je do sedmega dne zdravljenja z mikroniziranim diosminom zmanjšala jakost krvavitve, je bil 80,0-% (N = 24), delež bolnikov, pri katerih se je zmanjšala pogostost krvavitve, pa 76,7-% (N = 23) (slika 1).

Delež bolnikov, pri katerih je krvavitev do 7. dne zdravljenja z mikroniziranim diosminom popolnoma prenehala, je bil 60,0-%. Izhodiščna povprečna ocenjena jakost bolečine po vizualni analogni lestvici (0–10) se je na drugem zajemu podatkov (7. dan zdravljenja) absolutno zmanjšala za 6, in sicer s povprečno 10 na povprečno 4. Že v izhodišču je bilo brez bolečine 64,7 % bolnikov, zato je bila izhodiščna povprečna jakost bolečine majhna.

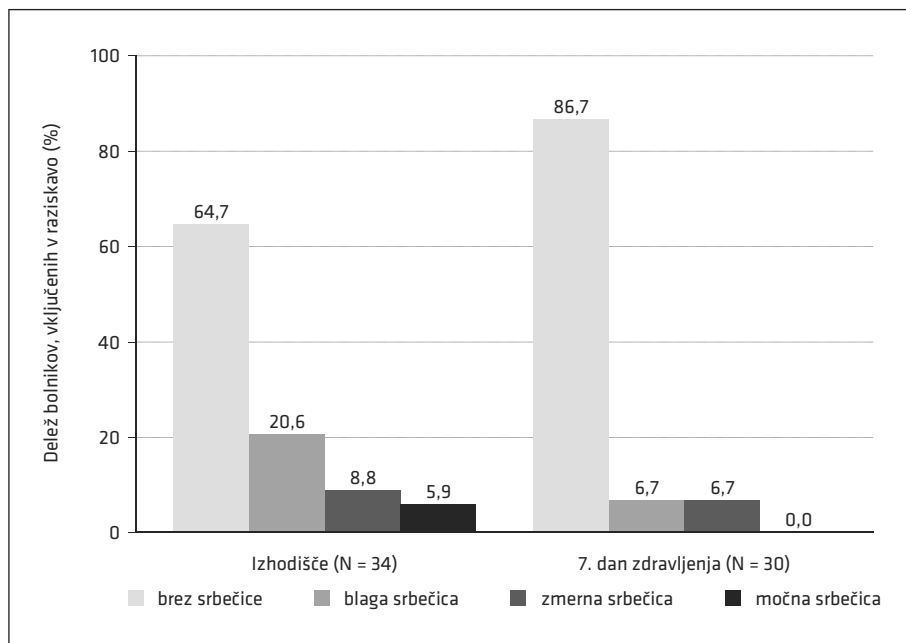
7. dan zdravljenja se je ocena jakosti srbečice v primerjavi z izhodiščem izboljšala pri 33,3 % bolnikov, pri čemer je bilo 64,7 % bolnikov že v izhodišču brez srbečice (slika 2).

7. dan zdravljenja se je ocena izcedka sluzi iz anusa glede na izhodišče izboljšala pri 16,7 % bolnikov. V izhodišču je imelo izcedek 20,5 % bolnikov (N = 7), 7. dan zdravljenja pa le še 6,6 % bolnikov (N = 2).

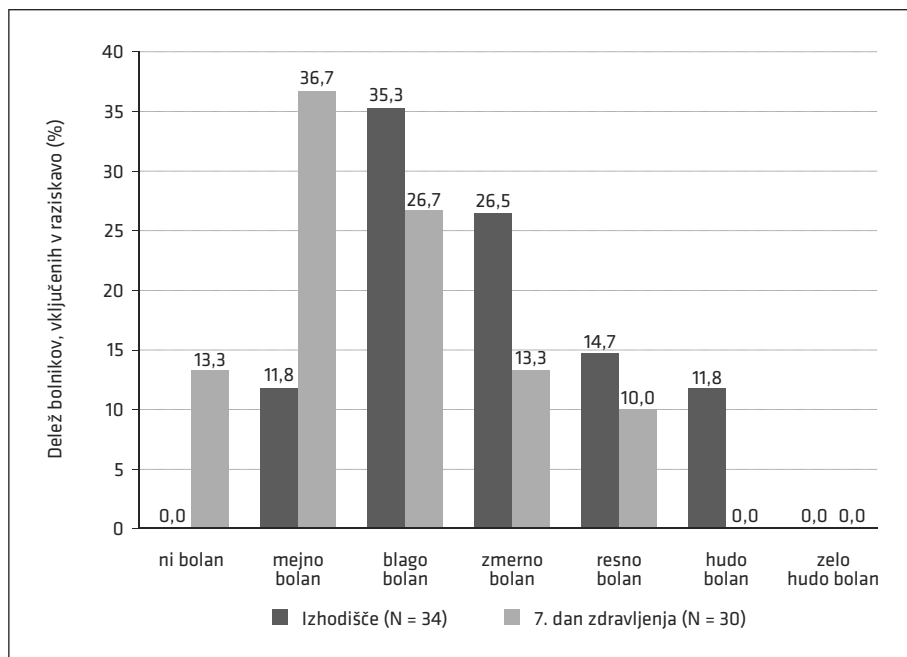
Izboljšanje ocen jakosti bolečine v anusu, srbečice in izcedka sluzi iz anusa je mogoče opredeliti tudi kot zmanjšanje bolečine v anusu, srbečice in izcedka sluzi iz anusa. Višje ocene pomenijo večjo resnost, znižanje ocene pa zmanjšanje resnosti.

7. dan zdravljenja se je zdravnikova ocena resnosti akutne hemoroidalne bolezni izboljšala pri 73,3 % bolnikov (N = 22). Pregled je prikazan na sliki 3. Izboljšanje ocen resnosti bolezni se lahko opredeli tudi kot zmanjšanje resnosti bolezni. Pri 16,7 % bolnikov (N = 5) se je ocena resnosti bolezni izboljšala izrazito, pri 26,7 % (N = 8) srednje in pri 30 % (N = 9) neznatno. Pri 26,7 % bolnikov (N = 8) je stanje ostalo nespremenjeno.

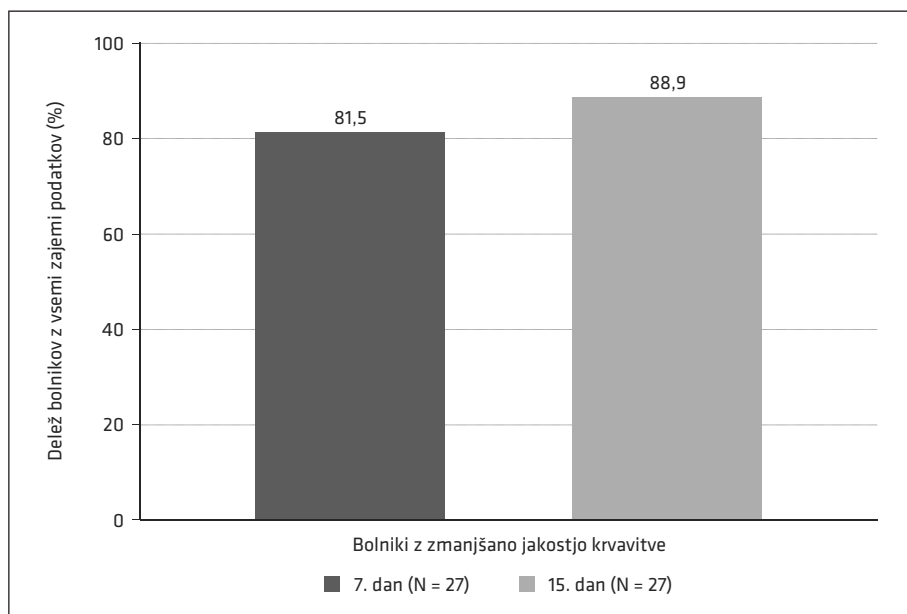
Za skupino bolnikov, ki so bili na vseh treh zajemih podatkov, je bila izvedena



Slika 2. Delež bolnikov z različnimi ocenami jakosti srbečice v izhodišču in sedmi dan zdravljenja.



Slika 3. Delež bolnikov glede na zdravnikovo oceno resnosti akutne hemoroidalne bolezni v izhodišču in sedmi dan zdravljenja.



Slika 4. Delež bolnikov z vsemi zajemi podatkov, pri katerih se je jakost krvavitve sedmi in 15. dan zdravljenja zmanjšala.

dodatna statistična analiza, ki je pokazala dodatno zmanjšanje jakosti krvavitve in izboljšanje zdravnikove ocene resnosti akutne hemoroidalne bolezni. V tej skupini (N = 27) se je po 7 dneh zdravljenja jakost krvavitve v primerjavi z izhodiščem izboljšala pri 81,5 % bolnikov (N = 22), po 15 dneh pa pri 88,9 % bolnikov (N = 24) (slika 4).

Zdravnikova ocena resnosti akutne hemoroidalne bolezni se je po 7 dneh zdravljenja izboljšala pri 74,1 % bolnikov (N = 20), po 15 dneh pa pri 85,7 % bolnikov (N = 23) z vsemi zajemi podatkov (slika 5).

Po 15 dneh zdravljenja z mikroniziranim diosminom je bilo pri 42,9 % bolnikov, ki so prišli na tretji zajem podatkov (N = 28), zdravljenje uspešno in niso potrebovali dodatnega operativnega zdravljenja z namestitvijo ligature.

Varnost zdravljenja smo ocenjevali pri vseh vključenih bolnikih, ki so prejeli vsaj en odmerek mikroniziranega diosmina. Med raziskavo smo zabeležili 14 ND pri 11

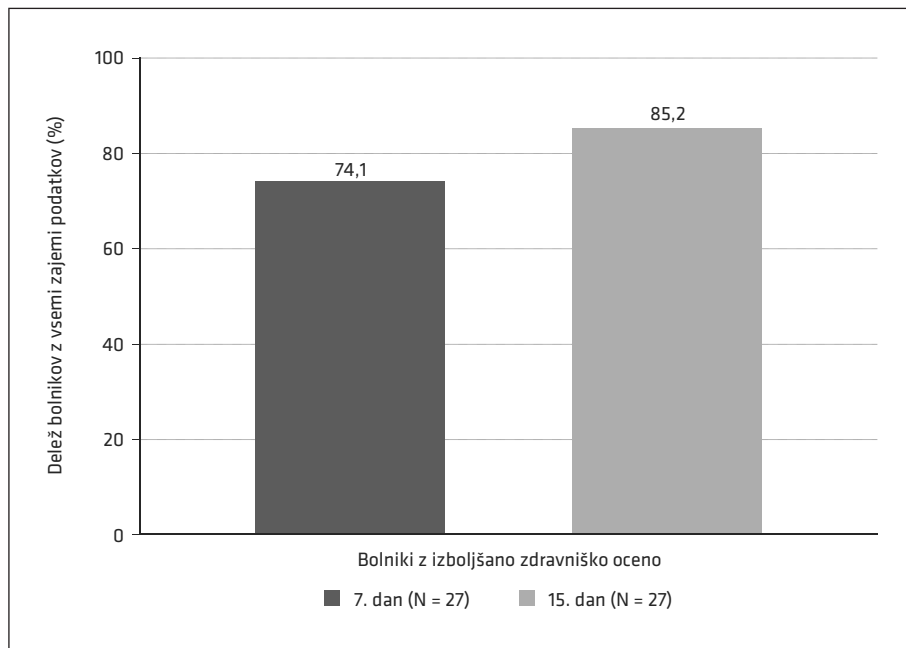
bolnikih (32,4 % vseh vključenih bolnikov). 11 ND pri devetih bolnikih (26,5 %) je bilo zabeleženih kot blagih, ne resnih, vzročno povezanih z zdravilom (neželeni učinki). Za nobenega bolnika ni bil zabeležen resen neželeni učinek.

Najpogostejši neželeni učinek so bile prebavne motnje, kot sta dispepsija in zaprtost. 7. dan zdravljenja je o neželenih učinkih poročalo 8 bolnikov (23,5 %), 15. dan zdravljenja pa trije bolniki (8,9 %).

Od bolnikov, ki so prišli na tretji zajem (N = 28), jih je 89,3 % zdravljenje z mikroniziranim diosminom dobro prenašalo.

RAZPRAVA

Oba opazovana primarna cilja (jakost in pogostost krvavitve) sta se med spremljanjem zdravljenja z mikroniziranim diosminom glede na izhodišče izboljšala. Krvavitev je po sedmih dneh zdravljenja pri 60,0 % bolnikov popolnoma prenehala, pri 80,0 % bolnikov se je zmanjšala jakost



Slika 5. Delež bolnikov z vsemi zajemi podatkov, pri katerih se je zdravnikova ocena resnosti bolezni 7. in 15. dan zdravljenja izboljšala.

krvavitve, pri 76,7 % bolnikov pa pogostost krvavitve. Primerljiva učinkovitost zdravljenja je bila dokazana v raziskavi s 162 bolniki, ki so za zdravljenje akutne hemoroidalne bolezni uporabili mikronizirano prečiščeno flavonoidno frakcijo. Po sedmih dneh zdravljenja so opazili pomembno zmanjšanje krvavitve pri 55,7–61,5 % bolnikov, pri čemer je krvavitev popolnoma prenehala pri polovici vključenih bolnikov (6).

Po sedmih dneh zdravljenja z mikroniziranim diosminom (N = 30) smo opazili tudi izboljšanje vseh sekundarnih ciljev glede na izhodišče. Po zdravnikovi oceni se je resnost akutne hemoroidalne bolezni izboljšala pri 73,3 % bolnikov. Nihče več ni bil uvrščen v kategorijo hudo bolan, pri nobenem bolniku se bolezen ni poslabšala. Pri opazovanih parametrih bolečine v anusu, srbečice in izcedka iz anusa je bil delež bolnikov z omenjenimi simptomi majhen že v izhodišču. To potrjuje simptomatiko akutne hemoroidalne bolezni, ki se v običajni klinični praksi večinoma kaže s krvavitvijo, medtem ko so simptomi, kot so bolečina, srbečica in izcedek, bistveno redkejši (7). Zaradi majhnega deleža bolnikov z bolečino v anusu, srbečico in izcedkom iz anusa je interpretacija rezultatov po sedmih dneh zdravljenja z mikroniziranim diosminom omejena. Vseeno pa smo zaznali izboljšanje simptomov akutne hemoroidalne bolezni pri bolnikih z bolečino v anusu, srbečico ali izcedkom iz anusa glede na izhodišče.

Analiza skupine 27 bolnikov, ki so bili na vseh treh zajemih podatkov, je pokazala še dodatno izboljšanje rezultatov zdravljenja po 15 dneh v primerjavi s 7 dnevi. Jakost krvavitve se je po 7 dneh zdravljenja zmanjšala pri 81,5 % bolnikov, po 15 dneh pa še pri dodatnih 7,4 % bolnikov, skupno pri 88,9 % bolnikov v primerjavi z obdobjem pred začetkom zdravljenja. Ocena resnosti bolezni se je po 7 dneh zdravljenja izboljšala pri 74,1 % bolnikov, pri 15-dnev-

nem zdravljenju pa še pri dodatnih 11,1 % bolnikov, skupno pri 85,2 % bolnikov.

V vsakdanji klinični praksi bi vsem bolnikom, ki so bili vključeni v raziskavo, že ob prvem obisku predlagali kirurški poseg. Izjema bi bili bolniki z medicinsko kontraindikacijo (npr. antikoagulacijskim zdravljenjem) ali bolniki, ki bi kirurškemu posegu nasprotovali iz osebnega razloga. V raziskavo so bili vključeni le bolniki, ki se za kirurški poseg niso odločili iz osebnega razloga. Zdravljenje z mikroniziranim diosminom je bilo uspešno pri 42,9 % bolnikov, saj po 15 dneh zdravljenja niso potrebovali dodatnega operativnega zdravljenja z namestitvijo ligature oz. drugega kirurškega posega. Poleg tega so raziskovalci pri bolnikih, zdravljenih z mikroniziranim diosminom, na kliničnem pregledu, ki je vključeval tudi endoskopsko oceno akutne hemoroidalne bolezni, opazili manj hiperemije in vnetja. Ocena je seveda subjektivna, vendar za izkušenega zdravnika na kliniki dovolj zanesljiva, da potrdi spremembo.

Bolniki, vključeni v raziskavo, so zdravljenje z zdravilom Flebaven® dobro prenašali. Med raziskavo smo pri 26,5 % bolnikov zabeležili neželene učinke zdravljenja. Večinoma so bili blagi, najpogostejše izraženi kot prebavne motnje (dispepsija, zaprtost). 15. dan zdravljenja so o neželenih učinkih poročali le še trije bolniki. Od bolnikov, ki so prišli na tretji zajem podatkov, jih je 89,3 % zdravljenje z zdravilom Flebaven® dobro prenašalo. Podoben varnostni profil zdravila Flebaven® je bil zabeležen tudi v klinični raziskavi, v kateri sta se ocenjevali učinkovitost in varnost zdravila Flebaven® pri bolnikih s kronično vensko boleznijo (8).

Glavna prednost raziskave je, da je vključevala oceno učinkovitosti in varnosti zdravljenja hemoroidalne bolezni z mikroniziranim diosminom v vsakdanji klinični praksi. Ker je na tem kliničnem področju v strokovno pregledani literaturi objavljenih le malo dokazov o učinkovitosti zdravljenja

z mikroniziranim diosminom, bodo rezultati te opazovalne raziskave pripomogli k razumevanju zdravljenja akutne hemoroidalne bolezni.

Glavna omejitev naše raziskave je velikost vzorca (34 bolnikov), kar lahko vpliva na splošnost rezultatov in statistično moč raziskave ter omeji zmožnost zaznavanja manjših ali subtilnih učinkov v populaciji. Pri začetnem izračunu velikosti vzorca je bil cilj raziskave vključiti 100 bolnikov. Zaradi pandemije s COVID-19, ki je bila razglašena med načrtovanjem raziskave, pa se je spremenila struktura bolnikov, napotnih na kliniko, saj je bil dostop do zdravnikov takrat omejen. Daljše čakalne dobe za posvet z zdravnikom od pojava simptomov so morda prispevale k večjemu deležu bolnikov, ki so se zdravili sami. Raziskovalci so opazili, da se je povečalo število bolnikov, ki so imeli simptome akutne hemoroidalne bolezni in so uporabljali različne načine samozdravljenja. Ti bolniki zaradi predhodnega zdravljenja niso ustrezali vključitvenim kriterijem za sodelovanje v raziskavi. Ob vključitvi v raziskavo je vseh 34 bolnikov potrebovalo kirurško intervencijo, za katero se iz osebnih razlogov niso odločili. Poleg tega je večji del bolnikov (57,1 %) ob koncu te raziskave kirurški poseg še vedno potreboval. To bi lahko pripisali spremenjeni strukturi bolnikov in dolgemu obdobju od pojava simptomov do obiska zdravnika, kar običajno pomeni bolj razvito bolezen.

Dodatna omejitev raziskave je bila tudi, da zaradi zbiranja nekaterih podatkov na daljavo (po telefonu ali elektronsko) ni bilo mogoče opraviti kliničnega pregleda, npr. endoskopske ocene akutne hemoroidalne bolezni.

Tretja omejitev raziskave je povezana z literaturo. Našo raziskavo je težko primerjati s podobnimi, saj je drugače zasnovana. Večina dokazov v strokovno

pregledani literaturi na tem kliničnem področju poudarja prednosti jemanja flavonoidov takoj po kirurškem posegu in ne raziskuje njihovega potenciala za preprečevanje ali odložitev posega.

Opazovalna raziskava je pokazala, da je bilo zdravljenje z zdravilom Flebaven® učinkovito, saj so se simptomi akutne hemoroidalne bolezni izboljšali. Raziskovalci so že sedmi dan zdravljenja opazili zmanjšani jakost in pogostost krvavitve, prenehanje krvavitve, zmanjšano jakost srbečice in bolečine v anusu ter izcedka sluzi iz anusa, izboljšano zdravnikovo oceno resnosti bolezni ter splošno izboljšanje bolezni. Po 15 dneh zdravljenja se je ocena resnosti bolezni še dodatno izboljšala, število ND pa se je zmanjšalo. To nakazuje smiselnost 15-dnevnega zdravljenja. Zdravljenje z zdravilom Flebaven® se kaže kot smiselna izbira pri bolnikih s klinično dokazano akutno hemoroidalno boleznijo s krvavitvijo ali s prvo ali drugo stopnjo hemoroidalne bolezni, kadar zaradi pridruženih bolezni ali iz osebnih razlogov kirurški poseg ni izvedljiv. Z zdravilom Flebaven® je to mogoče odložiti. Poleg tega rezultati kažejo dober varnostni profil zdravila.

Zaradi majhnega števila bolnikov, ki so bili vključeni v raziskavo, bi bila smiselna nadaljnja raziskava, ki bi zajela več bolnikov. Smiselna bi bila tudi raziskava, s katero bi ocenili učinkovitost in varnost daljšega zdravljenja z mikroniziranim diosminom.

Zaključimo lahko, da je 15-dnevno jemanje zdravila Flebaven® v vsakdanji klinični praksi učinkovito in varno, saj lahko pričakujemo bistveno izboljšanje simptomov akutne hemoroidalne bolezni brez pojava pomembnih neželenih učinkov. Po 15 dneh zdravljenja 42,9 % vključenih bolnikov ni potrebovalo kirurškega posega, ki bi bil sicer v običajni klinični praksi predlagan vsem.

LITERATURA

1. Gallo G, Sacco R, Sammarco G. Epidemiology of hemorrhoidal disease. In: Ratto C, Parello A, Litta F, eds. Hemorrhoids. Springer, Cham; 2018. p. 3–7.
2. Gavrilidis P, Askari A, Gavrilidis E, et al. Evaluation of the current guidelines for the management of haemorrhoidal disease using the Appraisal of Guidelines Research and Evaluation II instrument. *Ann Transl Med.* 2023; 11 (6): 265.
3. Lohsiriwat V, Sheikh P, Bandolon R, et al. Recurrence rates and pharmacological treatment for hemorrhoidal disease: A systematic review. *Adv Ther.* 2023; 40 (1): 117–32.
4. Gallo G, Martellucci J, Sturiale A, et al. Consensus statement of the Italian society of colorectal surgery (SICCR): Management and treatment of hemorrhoidal disease. *Tech Coloproctol.* 2020; 24 (2): 145–64.
5. Gravina AG, Pellegrino R, Facchiano A, et al. Evaluation of the efficacy and safety of a compound of micronized flavonoids in combination with vitamin C and extracts of centella asiatica, vaccinium myrtillus, and vitis vinifera for the reduction of hemorrhoidal symptoms in patients with grade II and III hemorrhoidal disease: A retrospective real-life study. *Front Pharmacol.* 2021; 12: 773320.
6. Shelygin Y, Krivokapic Z, Frolov SA, et al. Clinical acceptability study of micronized purified flavonoid fraction 1000 mg tablets versus 500 mg tablets in patients suffering acute hemorrhoidal disease. *Curr Med Res Opin.* 2016; 32 (11): 1821–26.
7. Margetis N. Pathophysiology of internal hemorrhoids. *Ann Gastroenterol.* 2019; 32 (3): 264–272.
8. Krevel B, Barbič-Žagar B, Uranič N. Učinkovitost in varnost enega odmerka Flebavena® (diosmin) po 1.000 mg dnevno pri bolnikih s kronično vensko boleznijo. *Med Razgl.* 2020; 59 (1): 107–18

Flebaven®

Obvladajte HEMOROIDE

Flebaven učinkovito zdravi simptome hemoroidov:

- ✓ krvavitev,
- ✓ bolečino,
- ✓ otekanje v predelu zadnjika.

www.flebaven.si

FLEBAVEN®
mikronizirani diosmin
tablete, 1000 mg

Sestava Ena tableta vsebuje 1000 mg mikroniziranega diosmina. **Terapevtske indikacije** Zdravilo Flebaven je indicirano pri odraslih za zdravljenje znakov in simptomov kronične bolezni ven, kot so bolečine, občutek težkih nog, utrujene noge, nemirne noge, nočni krči, edem nog in trofične spremembe, ter za zdravljenje simptomov, povezanih z akutno hemoroidalno boleznijo. **Odmerjanje in način uporabe** Odmerjanje **Kronična bolezen ven** Običajni dnevni odmerek je 1 tableta. Zdravljenje mora trajati vsaj 4 do 5 tednov. **Akutna hemoroidalna bolezen** Dnevni odmerek v prvih 4 dneh zdravljenja so 3 tablete. Naslednje 3 dni je priporočeni dnevni odmerek 2 tableti. Priporočeni dnevni odmerek za nadaljevanje zdravljenja je 1 tableta. Pri tej indikaciji je zdravilo Flebaven namenjeno samo za kratkotrajno uporabo. **Posebne populacije** Pri bolnikih z okvaro ledvic in/ali jeter ter pri starejših bolnikih niso opravili nobenih študij glede odmerjanja. Razpoložljivi podatki ne kažejo posebnega tveganja za te populacije. Zaradi pomanjkanja podatkov se zdravila Flebaven ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih. **Način uporabe** Zdravilo je namenjeno peroralni uporabi. Tablete je treba jemati med obroki. **Kontraindikacije** Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi** Pri kronični bolezni ven je zdravljenje najbolj učinkovito, če ga spremlja uravnotežen način življenja (izogibanje soncu in predolgemu stanju, ohranjanje ustrezne telesne mase, nošenje posebnih nogavic za izboljšanje krvnega obtoka). Posebna pozornost je potrebna, če med zdravljenjem pride do poslabšanja bolezni, kar se kaže kot vnetje kože, vnetje ven, podkožne otrdlince, hujše bolečine, kožne razjede, ali če se pojavijo neznaki simptomi, npr. nenadno otekanje ene noge ali obeh nog. Zdravilo Flebaven ni učinkovito pri zmanjševanju oteklina v spodnjih okončinah, ki so nastale zaradi bolezni srca, jeter ali ledvic. Zdravljenje akutne hemoroidalne bolezni z zdravilom Flebaven ne more nadomestiti specifičnega zdravljenja drugih analnih motenj. Zdravljenje mora biti kratkotrajno. Če simptomi vztrajajo, je treba opraviti proktološki pregled in ponovno določiti zdravljenje. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij** Študij o medsebojnem delovanju niso izvedli. V obdobju trženja zdravila o medsebojnem delovanju diosmina z drugimi zdravili niso poročali. **Plodnost, nosečnost in dojenje** Študije na živalih niso pokazale neposrednih ali posrednih škodljivih vplivov na nosečnost, razvoj zarodka ali ploda. Pri predpisovanju zdravila nosečnicam je potrebna previdnost. Ni znano, ali se diosmin izloča v materino mleko, zato se tega zdravila ne sme jemati med dojenjem. **Neželeni učinki** Večina neželenih učinkov, o katerih so poročali v kliničnih preizkušanjih, je bilo blagih in prehodnega značaja. V glavnem so bili povezani s prebavnimi motnjami (driska, dispepsija, slabost, bruhanje). Ostali neželeni učinki so bili občasni, redki ali neznane pogostosti. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravili** Krka, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija. **Način izdajanja zdravila** Zdravilo se izdaja brez recepta v lekarnah. **Oprema** 30 in 90 tablet po 1000 mg mikroniziranega diosmina. **Datum zadnje revizije besedila** 25. 3. 2022.

Samo za strokovno javnost.
Celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila je objavljen na www.krka.si.



 **KRKA** | 70let