

ยา Antihaemorrhoidal preparations ชนิดรับประทาน และ ยา Diosmin + Hesperidin ในโรคเส้นเลือดขอด

ก. ข้อมูลเบื้องต้น

ยาในกลุ่มนี้หมายถึงยาชนิดกินที่ใช้ในการบรรเทาอาการของโรคริดสีดวงทวาร จัดเป็นยาในกลุ่ม flavanoid compounds มีชื่อพ้องคือ bioflavonoids; flavonoides; vitamin P substances หรือ micronized purified flavonoid fraction (MPFF) มีจำหน่ายใน 20 ประเทศในทวีปยุโรปเช่น อิตาลี สเปน ฝรั่งเศส กรีซ และในทวีปเอเชียเช่น ไทย มาเลเซีย ฮองกง และสิงคโปร์ ไม่มีจำหน่ายในสหรัฐอเมริกา สหราชอาณาจักร และออสเตรเลีย มีจำหน่ายในประเทศไทย ภายใต้ชื่อการค้าดังต่อไปนี้

ก. ยาผสมระหว่าง Diosmin + Hesperidin เช่น Daflon 500 mg film-coated tab, Dafomin และ Heroid 500 sugar-coated tab

ข. ยาเดี่ยวของ Diosmin เช่น Flavon tab และ Heteroid tab

ค. ยาผสมระหว่าง Hesperidin กับยาอื่น ๆ เช่น Cyclo 3 Fort cap

ง. ยาอื่น ๆ เช่น Circanetten sugar-coated tab, Essaven cap, Ginkor Fort cap, Hemorhin tab, Reparil coated tab, Siduol cap และ Venoruton 300 cap

ข. ข้อมูลเกี่ยวกับองค์ประกอบของยา ขนาดยาและวิธีใช้

เนื่องจากยาในกลุ่ม ก. ข้างต้น เป็นยาที่นิยมใช้สูงสุด จึงใช้เป็นตัวอย่างในการนำเสนอในบทนี้

Daflon[®] 500 mg film-coated tab ประกอบด้วย¹ micronized purified flavonoid fraction 500 mg (corresp to diosmin 450 mg, flavonoids expressed as hesperidin 50 mg). ข้อบ่งใช้ Disorders of the venous circulation (heavy legs, pain, early morning restless legs), functional symptoms related to an acute hemorrhoidal episode. ขนาดยา Chronic venous insufficiency 2 tab daily. Acute hemorrhoidal attacks 6 tab/day for the 1st 4 days, then 4 tab.

ยาในกลุ่มนี้เป็นที่นิยมใช้ทั้งในกรณีการบรรเทาอาการของโรคริดสีดวงทวารและโรคหลอดเลือดขอด

ค. คุณสมบัติทั่วไป

¹ Daflon 500 mg film-coated tab in MIMS CliniConsult CD-ROM Thailand 2nd Issue 2005

Flavonoides เป็นสารที่พบตามธรรมชาติในผัก ผลไม้ ชา และไวน์แดง จัดเป็นตัวต้านออกซิเดชัน (antioxidant) เชื่อว่าช่วยปรับปรุงหน้าที่ของหลอดเลือดฝอย โดยการลดการรั่วซึมที่ผิดปกติของผนังหลอดเลือด²

MPFF เป็นยาผสมระหว่าง 10% hesperidin และ 90% micronised diosmin โดย hesperidin เป็นสารสกัดจากส้มผลเล็กที่ยังไม่สุก (immature small orange) ส่วน diosmin เป็นสารสังเคราะห์จาก hesperidin ซึ่งถูกทำให้เป็นผงขนาดเล็กมากเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพการดูดซึม³

MPFF จัดเป็น phlebotropic drug ในกลุ่ม benzopyrone derivatives เช่นเดียวกับ coumarin และ hydroxyethylrutosides ยาอื่นในกลุ่ม phlebotropic drug ได้แก่ saponins เช่น escin ซึ่งเป็นสารสกัดจาก horsechestnut สารสกัดจากพืชอื่น เช่น bilberry และสารสังเคราะห์ เช่น calcium dobesilate³

ง. คำแนะนำการรักษาโรคริดสีดวงทวาร จาก treatment guidelines ต่าง ๆ

² Flavonoid Compounds Profile in Martindale The Complete Drug Reference.. MICROMEDEX(R) Healthcare Series Vol. 127. Thomson Micromedex 2006

³ 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(1):71-100. **3**

สำหรับการรักษาโดยไม่ใช้การผ่าตัด Prodigy Guidance⁴ แนะนำให้รักษาโดยการเพิ่มไฟเบอร์ในอาหาร ดื่มน้ำเพิ่มขึ้น ใช้ยาเฉพาะที่ ปรับปรุงพฤติกรรม แต่ไม่แนะนำให้ใช้ยาในกลุ่ม MPFF เนื่องจากผลการรักษายังไม่แน่นอน ซึ่งข้อสรุปนี้อ้างอิงเอกสารจากงานวิจัยที่ทำในประเทศไทย ยาในกลุ่มนี้ไม่มีจำหน่ายในประเทศอังกฤษ

“Dietary supplementation with semi-synthetic flavonoids has been assessed in several studies. Flavonoids act primarily to increase venous tone, lymphatic drainage, and capillary resistance, and to normalize capillary permeability. **Results are currently inconsistent for micronized purified flavonoid fraction (MPFF), and further studies are needed to determine its place in therapy** [Thanapongsathorn and Vajrabukka, 1992; Ho et al, 2000]. MPFF does not have a license for use in the UK.”

แนวทางการรักษาในสหรัฐอเมริกา แนะนำให้ใช้เพียง การกินอาหารที่มีไฟเบอร์ และการดื่มน้ำให้พอเพียง การให้สเตียรอยด์เฉพาะที่ ยาแก้ปวด และ bulk-forming laxatives.^{5 6} โดยมีการกล่าวถึงการให้ยาในกลุ่ม MPFF ว่าให้ผลบวกในบางการศึกษา และให้ผลลบในบางการศึกษา⁵ ยาในกลุ่มนี้ไม่มีจำหน่ายในสหรัฐอเมริกา

⁴ PRODIGY Guidance - Haemorrhoids Available at <http://www.prodigy.nhs.uk/guidance.asp?gt=Haemorrhoids#managementIssues>. Last revised July 2005.

⁵ American Gastroenterological Association medical position statement: Diagnosis and treatment of hemorrhoids. *Gastroenterology* 2004 May;126(5):1461-2. **5**

⁶ Treatment Guidelines Hemorrhoids. Philadelphia (PA): Intracorp; 2005. Various p. [15 references]

Alonso-Coello P และคณะ (2003)⁷ จาก Iberoamerican Cochrane Centre and the Catalan Health Institute, Barcelona, Spain ระบุว่า MPFF ให้ผลบวกในบางอาการคือระยะเวลาของการมีเลือดออก แต่ให้ผลขัดแย้งกันในบางอาการที่สำคัญคืออาการปวดและ prolapse

“Moderate reduction of duration of bleeding during acute episodes of internal hemorrhoids; conflicting results for other outcomes (pain and prolapse)”

จ. ราคาขาย

ยานี้มีจำหน่ายในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ราคาเม็ดละ 10.20 บาท คิดเป็นค่าใช้จ่ายประมาณ 1,200 บาทต่อเดือน โดยถูกจัดอยู่ในบัญชี 2⁸ ซึ่งหมายถึง “เป็นยาที่มีไว้เพื่อขายเท่านั้น โดยทั่วไปไม่สามารถเบิกค่าใช้จ่ายจากสภาากาชาดไทยหรือทางราชการได้ ยกเว้นได้รับอนุมัติจากผู้อำนวยการโรงพยาบาลหรือตามแนวทางปฏิบัติที่ทางราชการกำหนด” ทั้งนี้โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์จัดยาดังกล่าวไว้ในกลุ่มยา 22. UNCLASSIFIED THERAPEUTIC AGENTS ซึ่งประกอบด้วยยาอื่น ๆ เช่น aescin และ serratiopeptidase เป็นต้น

ฉ. หลักฐานเกี่ยวกับประสิทธิภาพของยา

เอกสารวิจัยต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องกับ diosmin + hesperidin และ diosmin เดี่ยว ได้สรุปรวมไว้ใน appendix ท้ายบท โดยเอกสารหมายเลข 16⁹ เป็นเอกสารสำคัญที่ Prodigy Guidance อ้างอิงในการสรุปว่า **ประสิทธิภาพของยายังไม่แน่นอน** เป็นการศึกษาในคนไทย 100 คน ใช้ยา Daflon[®] 2 เม็ด วันละ 3 ครั้ง ใน 4 วันแรก ต่อด้วย 2 เม็ดวันละ 2 ครั้ง นาน 10 วัน เทียบกับยาหลอก วัดผลด้วยการสังเกตอาการโดยแพทย์ และการซักถามอาการจากผู้ป่วย ยาให้ผลบวกเฉพาะจากการสังเกตอาการโดยแพทย์ ในวันที่ 4 ของการรักษา แต่ไม่ได้ผลจากการซักถามอาการจากผู้ป่วย ในวันที่ 14 ของการรักษา ยาไม่ได้ผลทั้งจากการวัดผลโดยแพทย์ และจากผู้ป่วย

“Two parallel groups (50 in each) were treated with Daflon 500 mg (diosmin group) or placebo (placebo group). During the first four days, the patients received 12 tablets in three divided doses, and then they received two tablets twice daily for another 10 days. RESULTS: The diosmin group showed statistically significant **objective improvement (P < 0.01) without accompanying subjective improvement on the fourth day.** However, **at day 14, there was no significant difference** in either subjective or objective improvement between the two groups.”

⁷ Alonso-Coello P, Castillejo MM. Office evaluation and treatment of hemorrhoids. J Fam Pract. 2003 May;52(5):366-74. Review.

⁸ อรรถวรรณ เกตุเจริญ. พวงเพ็ญ ฤทธิวีระกุล บรรณาธิการ. เภสัชตำรับโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ พ.ศ.2547 ฝ่ายเภสัชกรรมโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

⁹ Thanapongsathorn W, Vajrabukka T. Clinical trial of oral diosmin (Daflon) in the treatment of hemorrhoids. Department of Surgery, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand. Dis Colon Rectum. 1992 Nov;35(11):1085-8. **8**

ธนิต วัชรพุกก์ และคณะ (2537)¹⁰ รายงานผลการทดลองแบบ prospective, randomized, double-blind ในโรงพยาบาล 9 แห่ง จำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 226 คน โดยใช้ยา Daflon 500 mg เป็นเวลา 7 วัน เปรียบเทียบกับ placebo รักษาโรคริดสีดวงทวารภายใน ซึ่งมีอาการมาก่อนการทดลองไม่เกิน 3 วัน ระยะเวลาที่ใช้รักษา 7 วัน เมื่อประเมินความเปลี่ยนแปลงของอาการแต่ละอย่างแยกกัน พบว่ายาทำให้อาการคันและ (discharge) ดีขึ้นกว่าการใช้ placebo อย่างชัดเจน แต่ไม่พบผลต่างที่เด่นชัดระหว่างยากับ placebo ในการรักษาอาการอื่นๆ ได้แก่ เลือดออก (bleeding), ปวดก้น (pain) และ ไม่สบายก้น (anal discomfort) การเปลี่ยนแปลงรูปลักษณะของหัวริดสีดวงทวารภายในไม่แตกต่างกันในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม เมื่อประเมินการเปลี่ยนแปลงการดำเนินโรคโดยพิจารณาอาการทั้งหมดร่วมกันพบว่าผู้ป่วยพอใจการรักษาด้วยยาพอๆ กับยาหลอก เนื่องจากในการศึกษานี้ยาหลอกให้ผลการรักษาในเกณฑ์สูง อย่างไรก็ตามกลุ่มที่ได้รับยามีผลตอบสนองในระดับดีมากและดีชัดกว่ากลุ่ม placebo และจำนวนผู้ป่วยที่อาการหายขาดในกลุ่มที่ได้รับยามีนี้นั้นมากกว่ากลุ่ม placebo. ในการวิจัยนี้พบว่ายาให้ผลบวกใน

บางผลการรักษา และให้ผลลบในบางผลการรักษาที่สำคัญเช่นเลือดออกและการเปลี่ยนแปลงรูปลักษณะของหัวริดสีดวงทวารภายใน จึงยังไม่สามารถสรุปได้อย่างมั่นใจว่ายามีประสิทธิภาพอย่างแท้จริง

Ho YH และคณะ (1995)¹¹ ศึกษาประสิทธิภาพของ Daflon® ในการป้องกันเลือดออกหลังการผ่าตัดริดสีดวงทวารในผู้ป่วย 228 คน ในงานวิจัยชนิด RCT พบว่าการให้ยาในผู้ป่วย 114 คน นาน 7 วัน ป้องกันเลือดออกหลังการผ่าตัดริดสีดวงทวารได้ 6 คน เหนือการไม่ใช้ยา คิดเป็น NNT ได้เท่ากับ 19 ซึ่งชี้ให้เห็นว่ายามีประสิทธิภาพค่อนข้างต่ำ ใน guideline ต่างๆ ทางศัลยกรรมเช่น Standards Task Force; American Society of Colon and Rectal Surgeons (2003)^{12,13} จึงไม่ได้

¹¹ Ho YH, Foo CL, Seow-Choen F, Goh HS. Prospective randomized controlled trial of a micronized flavonoidic fraction to reduce bleeding after haemorrhoidectomy. Br J Surg. 1995 Aug;82(8):1034-5.

¹² Place R, Hyman N, Simmang C, Cataldo P, Church J, Cohen J, Denstman F, Kilkenny J, Nogueras J, Orsay C, Otchy D, Rakinic J, Tjandra J; Standards Task Force; American Society of Colon and Rectal Surgeons. Practice parameters for ambulatory anorectal surgery. Dis Colon Rectum. 2003 May;46(5):573-6.

¹³ Cataldo P, Ellis CN, Gregorcyc S, Hyman N, Buie WD, Church J, Cohen J, Fleshner P, Kilkenny J 3rd, Ko C, Levien D, Nelson R, Newstead G, Orsay C, Perry WB, Rakinic J, Shellito P, Strong S, Ternent C, Tjandra J, Whiteford M; The Standards Practice Task Force, The American Society of Colon and Rectal

¹⁰ ธนิต วัชรพุกก์ และคณะ ผลการใช้ยาเดฟลอน 500 มก. ในการรักษาอาการของโรคริดสีดวงทวาร จุฬาลงกรณ์เวชสาร ก.พ. 2537 ; 38,2 : 77-83

กล่าวถึงการใช้ยาดังกล่าวใน post operative management ของการผ่าตัดริดสีดวงทวารแต่อย่างไร

MacKay (2001)¹⁴ ทำการทบทวนงานวิจัย (review) เกี่ยวกับการรักษาริดสีดวงทวารและหลอดเลือดขอด ตีพิมพ์ในวารสารแพทย์ทางเลือก สรุปว่า flavonoid mixture มีประสิทธิภาพและมีความปลอดภัยในการใช้

"There has been **extensive research** on the flavonoid mixture containing 90-percent diosmin and 10-percent hesperidin. Several randomized controlled studies have **established its efficacy** in the treatment of varicose veins and **hemorrhoids**. The **safety** of these flavonoids has been established through animal studies, and **confirmed clinically in longterm trials.**"

Lyseng-William และ Perry (2003)³ ทำการทบทวนงานวิจัย (review) เกี่ยวกับการรักษาริดสีดวงทวารและหลอดเลือดขอด ตีพิมพ์ในวารสาร Drugs สรุปว่า MPFF อาจช่วยลดระยะเวลาและความรุนแรงของอาการของโรคริดสีดวงทวารเกรด 1 และ 2 และการใช้ยาระยะยาวอาจช่วยบรรเทาอาการในผู้ป่วยที่เป็นริดสีดวงทวารแบบเรื้อรัง

"MPFF may reduce the duration and/or intensity of symptoms of grade 1 or 2 **acute** internal haemorrhoids. Although the duration of treatment with

Surgeons, USA. Practice parameters for the management of hemorrhoids (revised). Dis Colon Rectum. 2005 Feb;48(2):189-94.

¹⁴ Douglas MacKay, ND Candidate 2001. Hemorrhoids and Varicose Veins: A Review of Treatment Options Altern Med Rev 2001;6(2):126-140. **9**

MPFF for the **prevention of relapse** of acute internal haemorrhoids **remains to be clarified**, the frequency of acute symptoms and the severity of the signs and **symptoms of chronic haemorrhoids may be reduced** with long-term MPFF treatment."

หากพิจารณาจากงานวิจัยชนิด review ทั้งสองข้างต้นดูเหมือนว่า MPFF เป็นยาที่มีประสิทธิภาพชัดเจน อย่างไรก็ตามในงานวิจัยชนิด systematic review (Cochrane Review) เรื่อง "Phlebotonics for venous insufficiency". โดย Martinez และคณะ (2005)¹⁵ ซึ่งศึกษา MPFF และยาอื่น ๆ อีกหลายชนิดในการรักษาและบรรเทาอาการจากโรคหลอดเลือดขอด ได้ชี้ให้เห็นข้อบกพร่องของงานวิจัยชนิด review บางรายงานที่เกี่ยวข้องกับการทบทวนเอกสารไว้ว่า "ผู้วิจัยใช้ระเบียบวิธีทบทวนเอกสารที่บกพร่องกล่าวคือ ไม่ระบุวิธีการค้นและการรวบรวมเอกสาร ไม่ระบุแหล่งข้อมูล ตลอดจนไม่แสดงวิธีการคัดกรองข้อมูลและวิธีการวัดผลทางสถิติ"

Discussion:
Several reviews have tried to evaluate the clinical benefit of phlebotonics. Some of these **used poor methodologies**, which did not include information on search strategies and data collection sources, extraction and statistical treatment (diosmine, escin and calcium dobesilate (Markwardt 1996 rutosides (Diehm 1996b); avonoids, tribenosides, escin and calcium dobesilate (Markwardt 1996)"

ดังนั้นงานวิจัยชนิดทบทวนเอกสารที่ไม่ได้ใช้ระเบียบวิธีทบทวนเอกสารที่รัดกุม

¹⁵ Martinez MJ, Bonfill X, Moreno RM, Vargas E, Capella D. Phlebotonics for venous insufficiency. Cochrane Database Syst Rev. 2005 Jul 20;(3):CD003229. **10**

อาจเลือกนำเสนอข้อมูลที่ให้ผลทางใดทางหนึ่ง หรืออาจดเว้นไม่นำเสนอข้อมูลจากบางรายงานได้ เช่นงานวิจัยของ MacKay (2001)⁹ Lyseng-William และ Perry (2003)³ ที่กล่าวมาข้างต้นไม่กล่าวถึงงานวิจัยที่ระบุว่า MPFF ไม่มีผลในการรักษาโรคกรดไหลย้อน เช่นไม่ได้กล่าวถึงงานวิจัยของ Thanapongsathorn และคณะ (1992)⁸ นอกจากนี้การไม่แสดงค่าทางสถิติให้ปรากฏทำให้ไม่ทราบขนาดของผลการรักษา (effect size) ว่าได้ผลมากน้อยเพียงใด มีความคุ้มค่ากับค่าใช้จ่ายหรือไม่ หรือแม้แต่งานวิจัยที่มีระเบียบวิธีทบทวนเอกสารถูกต้องสมบูรณ์ ก็อาจเลือกแสดงผลเฉพาะบาง outcome เช่นงานวิจัยชนิด Meta-analysis โดย Poynard (1994) สรุปว่ายาที่ศึกษา (rutoside) มีประสิทธิภาพเหนือกว่ายาหลอกในการบรรเทาอาการต่าง ๆ (subjective outcome) แต่ไม่ได้กล่าวถึงประสิทธิภาพของยาต่ออาการแสดงของผู้ป่วย (sign) ซึ่งเป็น objective outcome¹⁰ งานวิจัยบางเรื่องคำนวณผลการรักษาด้วยวิธี per protocol ซึ่งหากมีผู้ป่วยที่หยุดการรักษาาก่อนกำหนดหรือติดตามผลการรักษาไม่ได้เป็นจำนวนมาก อาจหมายถึงการรักษาไม่ได้ผลในผู้ป่วยกลุ่มนั้น หรือเกิดผลข้างเคียงที่ผู้ป่วยทนไม่ได้เป็นต้น จึงควรใช้ค่าสถิติชนิด intention to treat (ITT) analysis เช่นงานวิจัยชนิด meta-analysis ของ Boda (1999) ซึ่งใช้ค่าสถิติชนิด per

protocol ในการสรุปว่ายามีประสิทธิภาพในโรคหลอดเลือดขอด¹⁰

งานวิจัยส่วนใหญ่ของ MPFF ในการรักษาโรคกรดไหลย้อน ได้ถูกแสดงไว้ใน appendix ทำยบท เมื่อดูใน comment ที่กำกับอยู่ในงานวิจัยแต่ละเรื่องพบว่างานวิจัยส่วนใหญ่มีข้อบกพร่องในกระบวนการวิจัย ทำให้นำผลการศึกษาไปประยุกต์ใช้ได้ยาก หากพิจารณาจากข้อสรุปของ Martinez และคณะ (2005)¹⁰ ซึ่งศึกษา MPFF ในการรักษาโรคหลอดเลือดขอดกล่าวว่า “หากนำข้อมูลการวิจัยที่มีคุณภาพระดับดีเท่าที่นั้นมาวิเคราะห์ (Jadad score 4-5) จะไม่พบประสิทธิภาพของยาในการบรรเทาอาการของโรคเมื่อเทียบกับยาหลอก แต่หากรวมงานวิจัยทุกระดับคุณภาพเข้าด้วยกันจะพบแนวโน้มว่ายามีประสิทธิภาพ” แสดงให้เห็นว่าคุณภาพงานวิจัยมีผลอย่างยิ่งต่อการแปลผลงานวิจัย

“When the studies with a **Jadad score of four or more** were assessed, the results of the variables trophic disorders, swelling, cramps, heaviness and global assessment by the patient were **not different to placebo**.”

ท้ายที่สุด Martinez และคณะ (2005)¹⁰ ได้สรุปใน Author's conclusion ว่า “ไม่มีหลักฐานเพียงพอที่จะสนับสนุนประสิทธิภาพรวมของ phlebotonics (รวมทั้ง MPFF) ในโรคหลอดเลือดขอด มีการแนะนำ (suggestion) ว่ายา มีประสิทธิภาพบ้างในอาการชาบวม แต่ประสิทธิภาพในอาการดังกล่าวมีความเคลือบคลุม (uncertain) ในความตรง

ประเด็น (relevance) ทางคลินิก (หมายถึง ประโยชน์อย่างแท้จริงทางคลินิก) เนื่องจาก ข้อจำกัดของหลักฐานเท่าที่มีอยู่ในปัจจุบัน ควรมีการวิจัยชนิด RCT เพิ่มขึ้นโดยให้ความใส่ใจเป็นพิเศษกับคุณภาพของระเบียบวิธีวิจัย” ซึ่งข้อสรุปข้างต้นน่าจะเป็นข้อสรุปเดียวกันกับประสิทธิภาพของ MPFF ในการรักษาโรคริดสีดวงทวาร ซึ่งยังไม่ได้รับการ review แบบ Cochrane Review จึงใช้ข้อมูลของ MPFF ในโรคหลอดเลือดขอดมาเป็น ข้อมูลเปรียบเทียบ

Authors' conclusions:

There is not enough evidence to globally support the efficacy of phlebotonics for chronic venous insufficiency. There is a suggestion of some efficacy of phlebotonics on oedema but this is of uncertain clinical relevance. Due to the limitations of current evidence, there is a need for further randomised, controlled clinical trials with greater attention paid to methodological quality.

เมื่อพิจารณาจากข้อสรุปของ BMJ Clinical Evidence ในหัวข้อ Venous Leg Ulcers โดย Nelson และคณะ (2004)¹⁶ ซึ่งศึกษา oral flavonoids (MPFF) ในการรักษาแผลที่ขาที่มีสาเหตุจาก venous insufficiency จากงานวิจัยชนิด RCT 2 เรื่อง ในงานวิจัยเรื่องแรกไม่พบว่ายาช่วยให้แผลหายเร็วขึ้นเมื่อติดตามผลนาน 2 เดือน ในขณะที่งานวิจัยเรื่องที่ 2 พบว่ายาช่วยให้แผลหายเร็วขึ้นเมื่อติดตามผลนาน 6 เดือน

จึงจัดให้ยานี้อยู่ในกลุ่มการรักษาที่ “น่าจะมีความหมายในการรักษา” (Likely to be beneficial) ซึ่งมีความหมายว่า ประสิทธิภาพของยาในกลุ่มการรักษานี้ ยังไม่ได้รับการพิสูจน์อย่างชัดเจน (effectiveness is less well established)

กล่าวโดยสรุป ถึงแม้งานวิจัยชนิด review จะระบุว่า MPFF เป็นยาที่มีประสิทธิภาพในการบรรเทาอาการของโรค ริดสีดวงทวาร แต่เมื่อพิจารณาจากคุณภาพ ของเอกสาร และผลการศึกษาที่ยังมีการ ขัดแย้งกัน ยังไม่สามารถระบุได้ว่า MPFF เป็นยาที่มีประสิทธิภาพอย่างปราศจากข้อ สงสัย ซึ่งสอดคล้องกับข้อสรุปจากงานวิจัย ชนิด Systematic Review ของ Cochrane Review และ BMJ Clinical Evidence ที่ ศึกษาคุณสมบัติการเป็น phlebotropic drug ของ MPFF ในการนำมาใช้รักษา venous insufficiency ซึ่งสรุปได้ว่า “ประสิทธิภาพของยายังไม่ได้รับการพิสูจน์ อย่างชัดเจน”

สรุป

Diosmin + Hesperidin (MPFF) เป็นยาที่ยังไม่ได้รับการแนะนำให้ใช้ในการ รักษาโรคริดสีดวงทวาร จาก standard treatment guidelines เช่น Prodigy Guidance และ American Gastroenterological Association

ยาดังกล่าวไม่มีจำหน่ายใน สหราชอาณาจักร สหรัฐอเมริกา และ

¹⁶ E Andrea Nelson, Nicky Cullum, and June Jones. Venous leg ulcers in BMJ Clinical Evidence. Available at <http://www.clinicalevidence.com/ceweb/conditions/wnd/1902/1902.jsp>. Search and appraisal July 2004.

ออกสเตอโรล จึงอาจเป็นเหตุผลที่ยาไม่ได้รับการแนะนำไว้ในแนวทางการรักษาข้างต้น

จากข้อมูลหลายแห่ง สรุปได้ว่า ประสิทธิภาพของยายังไม่ได้รับการพิสูจน์อย่างชัดเจนทั้งในโรคกรดสีดวงทวารและโรคหลอดเลือดขด

ในประเทศไทยผู้ป่วยจำนวนมากใช้ ยาดังกล่าวในระยะยาว ซึ่งมีค่าใช้จ่าย ประมาณ 1,200 บาทต่อเดือน (Daflon® 4 เม็ดต่อวัน) ซึ่งมีค่าใช้จ่ายต่อเดือนมากกว่า การรักษาผู้ป่วย 1 คนที่ต้องใช้ยา ASA, HCTZ, simvastatin และ metformin ร่วมกัน

ในโรคหลอดเลือดหัวใจ ความดันโลหิตสูง ไชมันสูงในเลือด และเบาหวาน ซึ่งมี ค่าใช้จ่ายเพียง 132 บาทต่อเดือน (ASA 81 มก. 1 เม็ด HCTZ 50 มก. ครึ่งเม็ด Bestatin® 10 มก. 1 เม็ด และ Miformin® 500 มก. 2 เม็ด ต่อวัน)

บัญชียาหลักแห่งชาติ จึงไม่คัดเลือก MPFF (และยาอื่นในกลุ่ม phelbotrophic) ไว้ในบัญชี เนื่องจากไม่มีหลักฐานว่าการใช้ ยาดังกล่าวมีความจำเป็นขาดเสียมิได้และ เกิดความคุ้มค่าสมประโยชน์

Appendix ท้ายบท

สรุปงานวิจัยที่เป็น Clinical Trial เกี่ยวกับ diosmin + hesperidin ที่ค้นได้จาก pubmed และ แหล่งอื่น ๆ หลังปี 1990 หมายเหตุ เอกสารหมายเลข 3 ไม่เป็นเอกสารในฐานข้อมูล Pubmed

1. Dimitroulopoulos D, Tsamakidis K, Xinopoulos D, Karaitianos I, Fotopoulou A, Paraskevas E. Prospective, randomized, controlled, observer-blinded trial of combined infrared photocoagulation and micronized purified flavonoid fraction versus each alone for the treatment of hemorrhoidal disease. Clin Ther. 2005 Jun;27(6):746-54.			
Year	Type of Study	Subjects	Method
2005	prospective, randomized, controlled, single-blind study.	351	compare the efficacy of a treatment combining IRP (Infrared photocoagulation) and oral micronized purified flavonoid fraction (MPFF) versus each treatment used alone, (117 patients in each).
RESULTS: The percentage of patients with no bleeding after 5 days of treatment was higher in the combined treatment group (74.8%) compared with MPFF alone (59.6%; P = 0.023) or with IRP alone (55.6%; P = 0.004). MPFF alone was as effective as IRP alone at stopping bleeding.			
CONCLUSIONS: Five days of treatment combining MPFF with IRP significantly reduced bleeding status in these study patients with grades I and II acute internal hemorrhoids			

compared with each treatment used alone.

Comment เป็น single blind study อาจเกิดความลำเอียงในการวัดผลได้

2. Meshikhes AW. Daflon for haemorrhoids: a prospective, multi-centre observational study. Surgeon. 2004 Dec;2(6):335-8, 361.

Year	Type of Study	Subjects	Method
2004	multicentre non-randomised observational study with no placebo arm	268	diosmin (450 mg) + hesperidin (50 mg) four tablets per day, in two divided doses for four weeks

RESULTS: There was a statistically significant improvement ($p < 0.001$) in all haemorrhoidal symptoms (pain, heaviness, bleeding, pruritus and anal discharge) and in the proctoscopic appearance of the 'piles,' comparing baseline visit findings with the last visit four weeks after treatment with Daflon

CONCLUSIONS: Daflon has been shown to be effective in alleviating (variable degree) haemorrhoidal symptoms and improving the proctoscopic appearance of haemorrhoids. Therefore, it should be considered initially for patients presenting with haemorrhoidal symptoms. However, prospective randomised trials and longer follow-up are needed to confirm the findings of this study and delineate more precisely the role of Daflon in the management of haemorrhoidal disease

Comment เป็น observational study มีความน่าเชื่อถือในระดับต่ำ

3. Sandhu PushpinderS, Singh Karam. A randomized comparative study of micronised flavonoids and rubber band ligation in the treatment of acute internal haemorrhoids. Indian Journal of Surgery, Vol. 66, No. 5, September-October, 2004, pp. 281-285

Year	Type of Study	Subjects	Method
2004	Randomized Controlled Trial	100	One hundred patients of acute internal haemorrhoids were treated with Rubber Band Ligation or Daflon 500 mg (50 each).

RESULTS: 84% of patients on Daflon 500 and 60% of patients undergoing Rubber Band Ligation were completely cured ($P < 0.01$) on the 7th day but this statistical significance

was lost during consequent follow-up.

CONCLUSION: Daflon gives rapid relief from symptoms of acute internal haemorrhoids as compared to Rubber Band Ligation but the long duration of treatment and its high cost leads to poor patient acceptability and compliance. In the present study, Daflon was very effective in the first 30 days of treatment and led to the rapid relief of various associated symptoms. Daflon was more effective than Rubber Band Ligation during the acute phase of the disease.

Comment เป็นการเปรียบเทียบยากับหัตถการ (rubber band ligation) จึงไม่สามารถ blind ผู้วิจัยและผู้ป่วยได้ อาจเกิดความลำเอียงในการวัดผลได้

4. La Torre F, Nicolai AP. Clinical use of micronized purified flavonoid fraction for treatment of symptoms after hemorrhoidectomy: results of a randomized, controlled, clinical trial. Dis Colon Rectum. 2004 May;47(5):704-10. Epub 2004 Mar 25.

Year	Type of Study	Subjects	Method
2004	prospective, randomized, controlled, single-blind study.	50	compare routine antibiotic and anti-inflammatory treatment alone (control patients) or a combination of micronized purified flavonoid fraction with identical antibiotic and anti-inflammatory treatment (micronized purified flavonoid fraction patients).

RESULTS: The global scores for each symptom are as follows: **pain** after 3 days, 6.16 (SD = 1.9) in the control group vs. 3.48 (SD = 1.8) in the micronized purified flavonoid fraction group (P < 0.0001); **tenesmus**, 5.36 (SD = 1.8) in the control group vs. 1.48 (SD = 1.5) in the micronized purified flavonoid fraction group (P < 0.0001); **pruritus**, 4.04 (SD = 1.9) in the control group vs. 1.84 (SD = 1.4) in the micronized purified flavonoid fraction group (P < 0.0001); **bleeding**, 4.4 (SD = 2.1) in the control group vs. 2.0 (SD = 1.3) in the micronized purified flavonoid fraction group (P < 0.0001). A significant difference (P < 0.0001) between groups was also shown in favor of micronized purified flavonoid fraction patients when global scores were calculated over the entire study period (60 days).

CONCLUSIONS: Micronized purified flavonoid fraction used in combination with short-term antibiotic and anti-inflammatory treatment can reduce both the duration and extent

of postoperative symptoms and wound bleeding following hemorrhoidectomy.

Comment เป็น single blind study อาจมีความลำเอียงในการวัดผลได้

5. Colak T, Akca T, Dirlik M, Kanik A, Dag A, Aydin S. Micronized flavonoids in pain control after hemorrhoidectomy: a prospective randomized controlled study. Surg Today. 2003;33(11):828-32.

Year	Type of Study	Subjects	Method
2003	Randomized Controlled Trial -	112	compare MFF (group 1) for 1 week or not to receive MFF, as a control (group 2), after hemorrhoidectomy.

RESULTS: on postoperative day 2 and 3, both the pain score (P = 0.033 and P = 0.011, respectively) and the number of patients who required intramuscular analgesic injections were significantly less in group 1 (P = 0.022 and P = 0.007, respectively). Moreover, the hospital stay was shorter and patient satisfaction was superior in group 1 (P = 0.001 and P = 0.001, respectively). After 1 week, the pain score and number of intramuscular analgesic injections given were significantly less in group 1 (P = 0.001 and P = 0.021).

CONCLUSIONS: Using MFF after hemorrhoidectomy reduced the severity of pain and intramuscular analgesic requirement..

Comment เป็นการเปรียบเทียบการให้ยากับการไม่ให้ยา จึงไม่เป็น blind study อาจมีความลำเอียงในการวัดผลได้

6. Meshikhes AW. Efficacy of Daflon in the treatment of hemorrhoids. Saudi Med J. 2002 Dec;23(12):1496-8.

Year	Type of Study	Subjects	Method
2002	prospective clinical study	105	diosmin (450 mg) + hesperidin (50 mg) four tablets per day, in two divided doses for four weeks

RESULTS: There was a statistically significant (p<0.001) improvement in pain, heaviness, bleeding, pruritus, and mucosal discharge from baseline to last visit. There was also a significant (p<0.001) improvement on the proctoscopic appearance.

CONCLUSION: Daflon is a very safe and effective drug in the treatment of all hemorrhoidal symptoms in the population of Eastern KSA.

Comment ไม่ได้ระบุว่า เป็น RCT หรือ blind study

7. 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(1):71-100.

Year	Type of Study	Subjects	Method
2003	review		diosmin (450 mg) + hesperidin (50 mg) in various dosage

RESULTS: There was a statistically significant improvement ($p < 0.001$) in all haemorrhoidal symptoms (pain, heaviness, bleeding, pruritus and anal discharge) and in the proctoscopic appearance of the 'piles,' comparing baseline visit findings with the last visit four weeks after treatment with Daflon

CONCLUSIONS: MPFF may reduce the frequency, duration and/or intensity of symptoms of grade 1 or 2 acute internal haemorrhoids, and also the severity of the signs and symptoms of chronic haemorrhoids.

Comment เป็นการ review เอกสาร ไม่ใช้การทดลองทางคลินิก ในการ review นี้ ไม่ได้กล่าวถึงงานวิจัยหมายเลข 16 ซึ่งให้ผลการวิจัยที่แตกต่างจากข้อสรุปข้างต้น

8. Misra MC, Parshad R. Randomized clinical trial of micronized flavonoids in the early control of bleeding from acute internal haemorrhoids. *Br J Surg*. 2000 Jul;87(7):868-72.

Year	Type of Study	Subjects	Method
2000	Randomized Controlled Trial	100	90-day randomized, double-blind study treatment with a micronized purified flavonoid fraction (MPFF) was compared with placebo

RESULTS: Of 50 patients randomized to each group, acute bleeding ceased by the third day in 40 (80 per cent) who received MPFF compared with 19 (38 per cent) who had placebo ($P < 0.01$). Mean (s.d.) duration of acute bleeding from onset to cessation of 4.9 (1.6) days was 2.1 (95 per cent confidence interval 1.2-2.9) days less than that in patients receiving placebo ($P < 0.01$). Continued treatment in patients with no bleeding

prevented a relapse in 30 of 47 patients, compared with 12 of 30 receiving placebo ($P < 0.05$).

CONCLUSIONS: Patients with acute internal haemorrhoids treated with MPFF had rapid cessation of bleeding and a reduced risk of relapse. This could be of value in the more convenient timing of treatment with invasive outpatient procedures.

Comment เป็นการศึกษาที่มีกระบวนการวิจัยที่ดี และให้ผลการรักษาที่ชัดเจน

9. Ho YH, Tan M, Seow-Choen F. Micronized purified flavonoid fraction compared favorably with rubber band ligation and fiber alone in the management of bleeding hemorrhoids: randomized controlled trial. *Dis Colon Rectum*. 2000 Jan;43(1):66-9.]

Year	Type of Study	Subjects	Method
2000	Randomized Controlled Trial	162	ispaghula husk alone (66), rubber band ligation plus ispaghula husk (57), or micronized purified flavonoid fraction plus ispaghula husk (39).

RESULTS: Hemorrhoidal bleeding was relieved most expediently in the micronized purified flavonoid fraction plus ispaghula husk group, 10.6, 5.6 and 3.9 days, respectively, $P=0.03$. However, there were no significant differences in the recurrences at six months of follow-up, $P = 0.075$)

CONCLUSIONS: micronized purified flavonoid fraction used with fiber supplements rapidly and safely relieved bleeding from nonprolapsed hemorrhoids..

Comment การศึกษานี้ระบุว่าใช้ blind observers ในการบันทึกผล แต่ไม่ได้ blind ผู้ป่วยและผู้วิจัย จึงไม่ใช่ double blinded study และจำนวนผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มไม่ควรแตกต่างกันมากหากได้รับการสุ่มอย่างถูกต้อง

10. Buckshee K, Takkar D, Aggarwal N. Micronized flavonoid therapy in internal hemorrhoids of pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet*. 1997 May;57(2):145-51.

Year	Type of Study	Subjects	Method
1997	open study on hospital outpatients	50	micronized purified flavonoid fraction for a median of 8 weeks before delivery and 4 weeks after delivery.

RESULTS: 66% (95% confidence interval, range 79.1-52.9) had relief from acute

symptoms by the 4th day; 53.6% (95% confidence interval, range 70-37.1, $P < 0.001$) fewer patients had relapse in the antenatal period.

CONCLUSION: In the short term, micronized diosmin 90% and hesperidin 10% is safe, acceptable, and effective in the treatment of hemorrhoids of pregnancy.

Comment เป็น open study ไม่มีกลุ่มเปรียบเทียบ ไม่สามารถบอกประสิทธิผลของยาได้อย่างชัดเจน

11. Deen KI. Outpatient treatment of isolated strangulated haemorrhoids with single dose injection sclerotherapy and oral Daflon. Eur J Surg. 1996 May;162(5):403-5.

Year	Type of Study	Subjects	Method
1996	Prospective non randomised study.	15	single, large dose injection sclerotherapy together with oral Daflon 500 mg

RESULTS: 14 patients were evaluated at 12 weeks, and symptoms had resolved completely in 13. In all of these patients, the prolapsed haemorrhoid was restored within the anal canal..

CONCLUSION: Single, large dose injection sclerotherapy combined with Daflon 500 mg was beneficial in the short term in patients with isolated strangulated haemorrhoids.

Comment เป็น observational study ไม่มีกลุ่มเปรียบเทียบ ไม่สามารถบอกประสิทธิผลของยาได้อย่างชัดเจน

12. Ho YH, Foo CL, Seow-Choen F, Goh HS. Prospective randomized controlled trial of a micronized flavonoidic fraction to reduce bleeding after haemorrhoidectomy. Br J Surg. 1995 Aug;82(8):1034-5.

Year	Type of Study	Subjects	Method
1995	Randomized Controlled Trial	228	Some 114 patients were randomized to receive Daflon 500 mg for 1 week after operation (group 1), and there were 114 controls (group 2).

RESULTS: One patient (0.9 per cent) from group 1 and seven (6.1 per cent) from group 2 had postoperative bleeding ($P = 0.03$). All bleeding occurred from 6 to 15 days after

haemorrhoidectomy.
CONCLUSION: The risk of secondary bleeding from haemorrhoidectomy is reduced with postoperative Daflon.
Comment ไม่ได้ระบุว่า control group ได้รับ placebo หรือเพียงแต่ไม่ได้รับยา ซึ่งหากเป็นกรณีหลังการวิจัยไม่จัดเป็น blind study หากคำนวณจากผลการวิจัยข้างต้นอาจได้ข้อสรุปว่า การให้ยาในผู้ป่วย 114 คนป้องกันเลือดออกหลังการผ่าตัดริดสีดวงทวารได้ 6 คน เหนือการไม่ใช้ยา คิดเป็น NNT ได้เท่ากับ 19

13. Meyer OC. Safety and security of Daflon 500 mg in venous insufficiency and in hemorrhoidal disease. <i>Angiology</i> . 1994 Jun;45(6 Pt 2):579-84.			
Year	Type of Study	Subjects	Method
1994	review	2,850	Daflon 500 mg at the dosage of two tablets per day for six weeks to one year.
RESULTS: Satisfactory clinical acceptability already confirmed in the short term was equally found in long-term treatment..			
Comment เป็นงานวิจัยเอกสารของการทดลองที่ทำก่อนปี 1994 งานวิจัยที่ทำการทบทวนไม่ได้ระบุว่า เป็นชนิด double blind, RCT			

14. Godeberge P. Daflon 500 mg in the treatment of hemorrhoidal disease: a demonstrated efficacy in comparison with placebo. <i>Angiology</i> . 1994 Jun;45(6 Pt 2):574-8.			
Year	Type of Study	Subjects	Method
1994	Randomized Controlled Trial	120	Daflon 500 mg (group D, n = 60) or placebo (group P, n = 60) two tablets daily for two months
RESULTS: In group D, 40% of patients had an attack during the trial with a mean duration of 2.6 days and a mean severity of 1.1 scored on a scale from 1 to 3. These values were significantly different ($P < 0.01$) from the corresponding values in the P group: 70%, 4.6 days and 1.6 respectively. In groups D and P, mean overall symptom scores fell from 6.6 and 6.1 (NS), respectively, to 1.1 and 4.0 ($p < 0.01$), and mean			

overall sign scores from 4.9 and 4.5 (NS) to 0.9 and 2.9 ($p < 0.01$).

Conclusion: This study confirms that Daflon 500 mg is an effective treatment for haemorrhoids in terms of both cardinal symptoms and clinical course. A 6-month open study in 20 patients confirmed that its efficacy and tolerance were sustained long term.

Comment งานวิจัยนี้ใช้ยาเพียงวันละ 2 เม็ดก็ได้ผล ในขณะที่ขนาดยาปกติคือ 4 เม็ดต่อวัน

15. Cospite M. Double-blind, placebo-controlled evaluation of clinical activity and safety of Daflon 500 mg in the treatment of acute hemorrhoids. *Angiology*. 1994 Jun;45(6 Pt 2):566-73.

Year	Type of Study	Subjects	Method
1994	Randomized Controlled Trial	100	two parallel groups were treated with Daflon 500 mg* (D500) or placebo (PL). Daflon 500 mg was administered at the dosage of three tablets bid the first four days and two tablets bid the following three days.

RESULTS: Overall improvement of symptoms was greater in the D500 group than in the PL group, from D2 up to D7. The clinical severity of proctorrhagia, anal discomfort, pain, and anal discharge diminished in both groups but to a greater extent in the D500 group ($P < 0.001$ for all parameters except proctorrhagia, $P = 0.006$). Inflammation, congestion, edema, and prolapse were more markedly improved in the D500 group than in the PL group. Duration and severity of the current hemorrhoidal episode, as assessed by patient self-evaluation, were less important in the D500 group as compared with previous episodes. Use of analgesics and topical medications diminished in both groups, with a major reduction in the D500 group from D4 ($P < 0.001$).

CONCLUSION: In summary, treatment with D500 resulted in a quicker and more pronounced relief of signs and symptoms of acute hemorrhoids than with the placebo.

Comment เป็นการศึกษามีกระบวนการวิจัยที่ดี และให้ผลการรักษาที่ชัดเจน

16. Thanapongsathorn W, Vajrabukka T. Clinical trial of oral diosmin (Daflon) in the treatment of hemorrhoids. Department of Surgery, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand. *Dis Colon Rectum*. 1992 Nov;35(11):1085-8.

Year	Type of Study	Subjects	Method
1992	Randomized Controlled Trial	100	two parallel groups were treated with Daflon 500 mg* (diosmin group) or placebo (placebo group). During the first four days, the patients received 12 tablets in three divided doses, and then they received two tablets twice daily for another 10 days.
RESULTS: The diosmin group showed statistically significant objective improvement (P < 0.01) without accompanying subjective improvement on the fourth day. However, at day 14, there was no significant difference in either subjective or objective improvement between the two groups.			
Comment ไม่ได้ระบุวิธีวัดผลทั้งจากการวัดผลโดยแพทย์และผู้ป่วย ไม่ได้ระบุวิธี randomized แต่ งานวิจัยนี้ให้ผลแตกต่างจากงานวิจัยอื่นในแง่ที่แสดงว่ายาไม่มีประสิทธิภาพในการบรรเทาอาการของโรคริดสีดวงทวาร และถูกนำไปอ้างอิงในหลายแหล่ง			

สรุปงานวิจัยเกี่ยวกับ diosmin (ไม่ผสม hesperidin) ที่ค้นได้จาก pubmed

1. Diana G, Catanzaro M, Ferrara A, Ferrari P. [Activity of purified diosmin in the treatment of hemorrhoids]. Clin Ter. 2000 Sep-Oct;151(5):341-4. [Article in Italian]			
Year	Type of Study	Subjects	Method
2000	Evaluation Studies	66	diosmin (450 mg) bid for the first 7 days, then at 1 tablet bid for up to 2 months
RESULTS: Our results confirmed diosmin efficacy in decreasing both pain and bleeding: reduction rates of 79% and 67%, respectively, were reached in the first treatment week. In the second week, figures were 98% and 86%, respectively.			
CONCLUSIONS: Diosmin tolerability was excellent: this characteristic makes the drug very easy to handle by the general practitioner and also useful to the proctologist in the preparation of patient to further treatments.			
Comment เป็นการศึกษาที่ไม่มีกลุ่มเปรียบเทียบ แต่แสดงให้เห็นว่า diosmin เพียงขนาดเดียว ซึ่งเป็นส่วนผสม 90% ของ MPFF ให้ผลการรักษาที่ต้องการ จึงเกิดคำถามว่ามีความจำเป็นเพียงใดที่ต้องใช้ยาสูตรผสม การมี hesperidin อีก 10% ในสูตรยาที่มีผลต่อประสิทธิภาพของยามากน้อยเพียงใด			

สรุปงานวิจัยเกี่ยวกับ antihemorrhoidal agents อื่นๆ ที่วิจัยในไทย ที่ค้นได้จาก pubmed

1. Sumboonnanonda K, Lertsithichai P. Clinical study of the Ginko biloba--Troxerutin-Heptaminol Hce in the treatment of acute hemorrhoidal attacks. Department of Surgery, Faculty of Medicine, Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Bangkok 10400, Thailand. J Med Assoc Thai. 2004 Feb;87(2):137-42.

Year	Type of Study	Subjects	Method
2004	prospective clinical study	22	studied the effect of Ginko biloba--Troxerutin-Heptaminol Hce for a week in adults (18-70 years old) with acute hemorrhoidal attacks.
RESULTS: On intention to treat analysis, bleeding, pain, tenesmus and discharge were significantly improved.			
CONCLUSION: In the short-term, Ginko biloba--Troxerutin-Heptaminol Hce is effective, acceptable and safe in the treatment of patients with acute hemorrhoidal attacks.			
Comment ไม่มีกลุ่มเปรียบเทียบ และมีผู้ป่วยจำนวนน้อย			

2. Titapant V, Indrasukhsri B, Lekprasert V, Boonnuch W. Trihydroxyethylrutosides in the treatment of hemorrhoids of pregnancy: a double-blind placebo-controlled trial. Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand. J Med Assoc Thai. 2001 Oct;84(10):1395-400.

Year	Type of Study	Subjects	Method
2001	Randomized Controlled Trial	53 hemorrhoids of pregnancy (16th-34th week)	The dosage of Trihydroxyethylrutosides was 1 tablet of 300 milligrams twice daily for the first 2 weeks. If the treatment was successful, the treatment was stopped. If the clinical signs or symptoms still persisted, the treatment was continued for another two weeks.
RESULTS: The study revealed improvement of symptoms in the study group which was better than in the control group after 2 weeks of treatment but the clinical signs were not different. After a further 2 weeks of treatment, the result showed improvement of both clinical signs and symptoms in this study.			
Comment ไม่มีรายละเอียดของวิธีการวัดผล ไม่แสดงตัวเลขหรือค่าทางสถิติ			

