https://doi.org/10.33878/2073-7556-2021-20-4-70-86

Check for updates CC BY 4.0

# Эффективность лечения геморроя комбинированным препаратом, содержащим флуокортолона пивалат и лидокаина гидрохлорид: результаты многоцентрового наблюдательного исследования

Костарев И.В.[1], Агапов М.А.[2], Грошилин В.С.[3], Дваладзе Л.Г.[4], Творогов Д.А.[4], Чургулиа М.З.[4]

[1]Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России (ул. Саляма Адиля, д. 2, г. Москва, 123423, Россия)

[2]Медицинский научно-образовательный центр Московского Государственного Университета им. М.В. Ломоносова (Ломоносовский просп., 27 корп. 10, г. Москва, 119234, Россия)

[3]Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ (пер. Нахичеванский, д. 29, Ростовская обл., г. Ростов-на-Дону, 344022, Россия)

[4]Федеральное государственное бюджетное учреждение «Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л.Г. Соколова» Федерального медико-биологического агентства России (пр. Культуры, д. 4, г. Санкт-Петербург, 194291, Россия)

**РЕЗЮМЕ** *ЦЕЛИ: оценить динамику выраженности основных симптомов геморроя и удовлетворенности лечением на фоне терапии комбинированным топическим препаратом Релиф® Про.*

*ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ: многоцентровое проспективное неинтервенционное когортное исследование было проведено в 13 клинических центрах на территории России. В исследование включали пациентов в возрасте от 18 до 65 лет с острым геморроем 1–2 стадий, получавших лечение комбинированным препаратом Релиф® Про в форме суппозиториев, крема или их комбинации. Срок наблюдения пациентов составил до 14 дней (в случае 2 визитов в клинический центр после получения исходных данных). Анализ выполнен на основе данных, полученных на Визите 2 (5–7 день терапии) и Визите 3 (10–14 день терапии) в сравнении с исходными данными (Визит 1). В качестве конечных точек оценивались изменения выраженности симптомов геморроя по шкале Sodergren, динамика выраженности симптомов геморроя (боль, кровоточивость, зуд, отек, наличие отделяемого, чувство дискомфорта), динамика размеров самого большого геморроидального узла, удовлетворенность врача и пациента лечением, оценка приверженности пациента рекомендациям по изменению образа жизни и лечению, оценка использования препарата Релиф® Про в процессе лечения и предпочтения пациентов относительно лекарственной формы назначаемого препарата. Кроме того, оценивались нежелательные явления.*

*РЕЗУЛЬТАТЫ: в исследование были включены 1000 пациентов. У пациентов был диагностирован острый геморрой 1 степени (330 пациентов), 2 степени (345 пациентов) и обострение хронического геморроя (325 пациентов). Препарат Релиф® Про в форме крема ректального применяли 333 пациента; в форме суппозиториев — 383 пациента; совместная терапия обеими лекарственными формами была назначена 284 пациентам. Во время визитов наблюдения (Визиты 2 и 3) у пациентов отмечалась положительная динамика — уменьшение выраженности симптомов геморроя, как при объективном осмотре, так и по данным опросников пациентов. Независимо от лекарственной формы лечение приводило к уменьшению степени выраженности или исчезновению основных симптомов геморроя — кровоточивости, зуда, отека, наличия отделяемого, дискомфорта уже к Визиту 2 и практически у всех пациентов к окончанию наблюдения. Аналогичная картина наблюдалась и в отношении симптомов, оцениваемых врачом при проведении пальцевого исследования: к 5–7 дню уменьшилась выраженность боли, отека и кровоточивости в перианальной области, кровоточивости.*

*Эффективностью лечения были удовлетворены около 96% пациентов и примерно 97% врачей. Применение обеих форм Релиф® Про характеризовалось хорошей переносимостью: не было зафиксировано нежелательных явлений, связанных по мнению исследователя, с изучаемым препаратом.*

*ВЫВОДЫ: комбинированный топический препаратом Релиф® является эффективным средством лечения геморроя.*

***КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:*** *геморрой, наблюдательное исследование, лидокаин, флуокортолона пивалат, Релиф Про*

***КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ:*** *исследование организовано при участии компании «Байер».*

***ФИНАНСИРОВАНИЕ:*** *финансирование исследования осуществлялось компанией «Байер».*

***ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:*** Костарев И.В., Агапов М.А., Грошилин В.С., Дваладзе Л.Г., Творогов Д.А., Чургулиа М.З. Эффективность лечения геморроя комбинированным препаратом, содержащим флуокортолона пивалат и лидокаина гидрохлорид: результаты российского многоцентрового наблюдательного исследования. *Колопроктология*. 2021; т. 20, № 4, с. 70–86. https://doi.org/10.33878/2073-7556-2021-20-4-70-86

# The effectiveness of combined topical product with fluocortolone pivalate and lidocaine for hemorrhoids: results of a multicenter observational study

Ivan V. Kostarev[1], Mikhail A. Agapov[2], Vitaly S. Groshilin[3], Liya G. Dvaladze[4], Dmitry A. Tvorogov[4], Mamuka Z. Churgulia[4]

[1]Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology (Salyama Adilya str., 2, Moscow, 123423, Russia)
[2]Medical Scientific and Educational Center of Lomonosov Moscow State University (Lomonosovsky Ave., 27 building 10, Moscow, 119234, Russia)
[3]Federal State Budgetary Educational Institution Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Nakhichevan per., 29, Rostov-on-Don, 344022, Russia)
[4]Federal State Budgetary Research Center named after L.G. Sokolov of the Federal Medico-biological agency of Russia (Kultury Ave., 4, St. Petersburg, 194291, Russia)

**ABSTRACT** *AIM: to assess the changes in hemorrhoids symptoms and satisfaction with treatment against the background of treatment with a combined topical product Relief® Pro.*

*PATIENTS AND METHODS: multicenter prospective non-interventional cohort study was done in 13 clinical centers in Russia. The study included patients aged 18 to 65 years with acute hemorrhoids of stages 1–2 treated with the combined product Relief® Pro (rectal suppositories, cream or a combination thereof). The follow-up period was up to 14 days (in the case of 2 visits to the clinical center after receiving the initial data). The analysis was performed on the basis of data obtained at Visit 2 (5–7 days of therapy) and Visit 3 (10–14 days of therapy) vs the initial data (Visit 1). Following criteria were used: the severity of hemorrhoid symptoms on the Sodergren scale, the severity of hemorrhoid symptoms (pain, bleeding, itching, edema, the presence of discharge, a feeling of discomfort), the size of the largest hemorrhoid node, the satisfaction of the doctor and the patient with treatment, assessment of the patient's adherence to recommendations for lifestyle changes and treatment, evaluation of the use of the drug Relief® were evaluated as endpoints About the treatment process and patient preferences regarding the dosage form of the prescribed drug. In addition, adverse events were evaluated.*

*RESULTS: the study included 1000 patients aged 18 to 65 years (men — 54.5%, women — 45.5%) Patients had grade 1 acute hemorrhoids (330 patients), grade 2 acute hemorrhoids (345 patients) and exacerbation of chronic hemorrhoids (325 patients). The drug Relief® Pro rectal cream was used by 333 patients; suppositories — 383 patients; joint therapy with both dosage forms — 284 patients. During follow-up (visits 2 and 3), positive dynamics was observed in patients — a decrease in the severity of hemorrhoid symptoms both during objective examination and according to patient questionnaires. So, according to the patients' estimates, the use of Relief® Pro, regardless of the form, led to a decrease in the severity or disappearance of the main symptoms of hemorrhoids — bleeding, itching, edema, the presence of discharge, discomfort already by Visit 2 and in almost all patients by the end of observation.*

*A similar change of the symptoms due the digital examination: by day 5–7, the severity of edema and bleeding in the perianal region, bleeding decreased. About 96% of patients and about 97% of doctors were satisfied with the treatment. Application of both forms of Relief® The ABM was characterized by good tolerability: there were no adverse events associated, according to the researcher, with the studied drug.*

*CONCLUSIONS: combined topical product Relief® Pro is effective for hemorrhoids.*

***KEYWORDS:*** *hemorrhoids, observational study, lidocaine, fluocortolone pivalate, Relief Pro*

***CONFLICTS OF INTEREST:*** *the study was organized and financed by Bayer Company.*

***FOR CITATION:*** Kostarev I.V., Agapov M.A., Groshilin V.S., Dvaladze L.G., Tvorogov D.A., Churgulia M.Z. The effectiveness of combined topical product with fluocortolone pivalate and lidocaine for hemorrhoids: results of a multicenter observational study. *Koloproktologia*. 2021;20(4):70–86. (in Russ.). https://doi.org/10.33878/2073-7556-2021-20-4-70-86

***АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:*** *Костарев Иван Васильевич, ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, ул. Саляма Адиля, д. 2, Москва, 123423, Россия, тел.: +7 (903) 610-70-61; e-mail: djovani_80@mail.ru*
***ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:*** *Kostarev I.V., Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology, Salyama Adilya str., 2, Moscow, 123423, Russia; tel.: +7 (903) 610-70-61; e-mail: djovani_80@mail.ru*

*Дата поступления — 04.10.2021* *После доработки — 13.10.2021* *Принято к публикации — 30.11.2021*
*Received — 04.10.2021* *Revised — 13.10.2021* *Accepted for publication — 30.11.2021*

## КЛЮЧЕВЫЕ ТЕЗИСЫ

**Что уже известно о предмете?**

- Современные алгоритмы лечения геморроя рекомендуют проводить симптоматическую терапию с применением топических комбинированных лекарственных препаратов. Однако их клиническая эффективность может меняться в зависимости от лекарственной формы или дозировки действующих веществ в конкретном препарате.
- Одним из комбинированных препаратов, применяемых при лечении острого геморроя, в состав которых входит ГКС (флуокортолона пивалат) и местный анестетик (лидокаина гидрохлорид), является Релиф® Про. Препарат одобрен к медицинскому применению с 1986 года и был предметом изучения ряда клинических исследований. Однако данных о применении препарата Релиф® Про у большого числа пациентов в реальной клинической практике нет.

**Что нового отмечено в данном исследовании?**

- Данные по эффективности и безопасности комбинированного препарата, содержащего флукортолона пивалат и лидокаина гидрохлорид, в форме ректального крема и суппозиториев у пациентов с острым геморроем 1–2 степени, полученные из реальной практики.

**Как это может повлиять на клиническую практику?**

- Результаты настоящего исследования подтверждают значительную эффективность и безопасность применения препарата Релиф® Про как в форме ректального крема, так и в форме суппозиториев, а также их комбинации для лечения острого геморроя и обострения хронического геморроя.

## ВВЕДЕНИЕ

Геморрой является одним из самых распространенных заболеваний человека и наиболее частой причиной обращения к врачу-колопроктологу. Распространенность заболевания в РФ составляет 130–145 человек на 1000 взрослого населения (13–14,5%), а его удельный вес в структуре заболеваний толстой кишки колеблется от 34 до 41% [1–5,18]. Эта патология одинаково часто встречается у мужчин и женщин. Известно, что частота встречаемости геморроя увеличивается с возрастом [6] и наиболее часто наблюдается между 30 и 60 годами, однако может развиваться в любом возрасте, даже в детском [7].

К факторам риска развития геморроя традиционно относят хронический запор, беременность, наследственность, высокий социально-экономический статус, хроническую диарею, злокачественные образования толстой кишки, заболевания печени, ожирение, повышенное давление покоя анального канала, снижение мышечного тонуса прямой кишки, состояние после операции на прямой кишке, эпизиотомию [8,9]. Современный темп жизни сопровождается усилением гиподинамии. Вынужденное длительное сидение (за компьютером в офисе и дома, за рулем автомобиля и т.п.) сопровождается застоем кровообращения в органах малого таза, и, в первую очередь, в прямой кишке. Это, в свою очередь, приводит к росту заболеваемости геморроем, которым все чаще страдают люди молодого трудоспособного возраста [1–5].

Согласно клиническим рекомендациям Ассоциации колопроктологов России [18], для лечения геморроя в зависимости от стадий применяются диетотерапия, консервативные (медикаментозные), малоинвазивные хирургические и оперативные методы лечения и их комбинации.

Устранение запоров, благодаря включению в рацион достаточного количества пищевых волокон и воды — важнейшее и необходимое условие успешной терапии геморроя. При этом консервативная терапия, направленная только на нормализацию деятельности желудочно-кишечного тракта, не является самостоятельным эффективным методом лечения геморроя.

Консервативная медикаментозная терапия должна включать пероральные и местные препараты. Пероральный прием рутозида, диосмина, центеллы азиатской, флавоноидов, растительных экстрактов уменьшает хрупкость капилляров и улучшает микроциркуляцию при венозной недостаточности [10]. Топические препараты с обезболивающим и противовоспалительным эффектом обеспечивают быстрое купирование основных симптомов геморроя — дискомфорта, зуда, боли и кровотечения. Несмотря на все более широкое использование хирургических методик лечения геморроя, топические препараты используются в клинической практике в качестве симптоматических средств. Инвазивные виды лечения, такие как склеротерапия, коагуляция, перевязка узлов и хирургическое вмешательство, рекомендуются в ситуациях, когда симптомы геморроя влияют на качество жизни пациента [8,9].

Каждый случай геморроидальной болезни полиэтиологичен, обычно носит хронический характер и зачастую требует индивидуальной схемы терапии. Основные цели местного лечения — купирование

симптомов заболевания и возвращение пациента к нормальной жизнедеятельности. Препараты для симптоматического местного лечения геморроя показаны к применению на всех стадиях. К таким лекарственным средствам относятся стероидные и нестероидные противовоспалительные средства, местные анестетики, вяжущие и смягчающие вещества или их комбинации [9]. Большинство из них помогают пациенту поддерживать личную гигиену и облегчают зуд и боль. Наиболее часто используемые в проктологии формы препаратов — это кремы и мази для перианальной и анальной областей и ректального введения, а также ректальные свечи.

Топические препараты для лечения симптомов геморроя, в т.ч. боли и зуда, часто содержат местные анестетики, которые на определенное время обеспечивают местную потерю чувствительности (анестезию) в области нанесения препарата. Бензидамин и лидокаин являются одними из наиболее часто применяемых топических анестетиков, применяемых в проктологии [1–3,18].

Некоторые топические антигеморроидальные препараты содержат ГКС, которые оказывают противовоспалительный, противоаллергический и противозудный эффекты. ГКС диффундируют в клетки и связываются со стероидными рецепторами в цитоплазме, образуя стероид-рецепторный комплекс [11]. Активированный комплекс связывается со специфическими последовательностями ДНК и модифицирует транскрипцию генов, что в итоге влияет на синтез медиаторов воспаления [12]. В результате уменьшаются дилатация капилляров, межклеточный отек и инфильтрация тканей, подавляется капиллярная пролиферация [13].

В настоящее время широкое применение в клинической практике получили местные антигеморроидальные средства, содержащие фиксированные комбинации ГКС (гидрокортизон, флуоркортолон) и местного анестетика (цинхокаин, лидокаин). Такие комбинации быстро и эффективно купируют симптомы и улучшают качество жизни пациентов [15–17]. Поскольку механизм действия ГКС реализуется через экспрессию генов и подавление синтеза клеточных белков, их эффект не может наступить моментально. И в этом случае важна комбинация с быстродействующим местным анестетиком, который обеспечивает купирование боли и зуда сразу после применения.

Помимо двойного механизма действия, комбинированные препараты обладают еще одним важным преимуществом: пациенту проще использовать 1 комбинированное средство, а не каждое из них по отдельности, что облегчает соблюдение режима лечения. К тому же фиксированная комбинация активных ингредиентов гарантирует применение компонентов в необходимых пропорциях и дозировках.

**Описание исследования**

Для оценки эффективности одного из лекарственных препаратов для местной терапии геморроя — фиксированной комбинации флуокортолона пивалата и лидокаина гидрохлорида — и других аспектов лечения заболевания было проведено проспективное многоцентровое неинтервенционное исследование.

Исследование проводилось в период с ноября 2018 года по октябрь 2019 года в 13 клинических центрах, расположенных в 8 городах РФ: Москва, Санкт-Петербург, Ярославль, Смоленск, Ростов-на-Дону, Астрахань, Рязань, Курск. В исследовании приняли участие 44 врача-колопроктолога.

## ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основной целью исследования была оценка аспектов использования 2 лекарственных форм (крем ректальный и суппозитории ректальные) комбинированного препарата Релиф® Про (МНН: флуокортолон + лидокаин) в реальной клинической практике. Для достижения поставленной цели изучались следующие параметры: динамика основных симптомов геморроя на фоне курса терапии; изменение размера наибольшего геморроидального узла за время терапии; приверженность пациентов рекомендациям врача; удовлетворенность врача и пациента лечением препаратом Релиф® Про; предпочтения пациентов относительно лекарственной формы назначаемого препарата и потребительские свойства этих лекарственных форм.

**Дизайн**

Это было проспективное многоцентровое неинтервенционное когортное исследование с участием пациентов с острым геморроем 1–2 степени или обострением хронического геморроя, которым лечащий врач в рамках рутинной клинической практики назначил для местного лечения лекарственный препарат фиксированной комбинации, содержащий флуокортолона пивалат и лидокаина гидрохлорид.

Пациент самостоятельно принимал решение, следовать ли назначению врача и соблюдать ли иные рекомендации (изменение образа жизни, диета и др.). Пациент мог изменить свое мнение (например, в аптеке) и купить другой доступный препарат/препараты или даже проигнорировать все предписания, назначения и рекомендации врача, полностью отказавшись от лечения. Если пациент принимал решение не использовать назначенный препарат, дальнейшие сведения о пациенте не собирались.

Пациенты включались в исследование при первичном обращении, если они соответствовали критериям включения и подписывали информированное

согласие (Визит 1). Предполагалось, что после первого визита пациент явится на контрольные осмотры дважды в течение ближайших 10–14 дней — Визит последующего наблюдения 2 (День 5–7) и Визит последующего наблюдения 3 (День 10–14).

Неинтервенционный дизайн исследования был выбран как наиболее подходящий для оценки эффективности зарегистрированного комбинированного препарата Релиф® Про в современной реальной клинической практике. В отличие от интервенционных исследований, дизайн неинтервенционных (наблюдательных) клинических исследований не предусматривает проведения рандомизации и «заслепления», а отбор пациентов не основан на строгих критериях включения/невключения. Такой дизайн также имеет определённые ограничения (например, в нем невозможно проведение сравнения с другим лекарственным препаратом), однако, с учетом целей настоящего исследования, данная методология позволила получить достаточный объем интересующих данных.

Все данные, регистрируемые в ходе проведения исследования, были получены из совокупности манипуляций выполняемых врачом в процессе рутинного колопроктологического приема и осмотра. Кроме того, на каждом визите собиралась дополнительная информация от пациентов в форме заполнения опросника или предоставления данных из дневника пациента — «исходы, сообщаемые пациентами» («Patient Reported Outcome» (PRO)).

**Исследуемая популяция**

В исследование был включен 1001 пациент, на этапе скрининга выбыл 1 пациент, завершили исследование 1000 пациентов — 545 (54,5%) мужчин и 455 (45,5%) женщин в возрасте от 18 до 65 лет. Для каждого участника исследования лекарственная форма, доза и режим дозирования препарата Релиф® Про выбирались в соответствии с утвержденной инструкцией по медицинскому применению и с учетом показаний, а также на основании личных предпочтений врача-исследователя либо предпочтений пациента. Решение о назначении терапии принималось до включения пациента в исследование. Для анализа данных пациенты были разделены на подгруппы в соответствии с назначенной лекарственной формой препарата — крем, суппозитории или их комбинация. Пациенты в подгруппах были сопоставимы по возрасту, росту и весу (Табл. 1).

Пациентам был установлен диагноз: острый геморрой 1 или 2 степени (с тромбозом наружных/внутренних/наружных + внутренних узлов, включая случаи кровоточивости) в соответствии с классификацией острого геморроя по Goligher — с острым геморроем 1 степени (330 пациентов), 2 степени (345 пациентов) и обострением хронического геморроя (325 пациентов) (Табл. 2).

Группы пациентов, применявших разные лекарственные формы Релиф® Про, не были статистически уравновешены по диагнозу и форме заболевания: пациентам с тромбозом узлов без воспалительной реакции (острый геморрой 1 степени) чаще всего назначался Релиф® Про крем ($n$ = 152, 46,1%), реже — Релиф® Про суппозитории ($n$ = 134, 40,6%); пациентам с тромбозом узлов с их воспалением (острый геморрой 2 степени) чаще назначали Релиф® Про крем ($n$ = 145, 42,0%) или комбинацию Релиф® Про крем + суппозитории ($n$ = 133, 38,6%); пациентам с обострением хронического геморроя чаще назначался Релиф® Про суппозитории ($n$ = 182, 56%), реже — комбинация Релиф® Про крем + суппозитории ($n$ = 107, 32,9%). Очевидно, что назначение той или иной лекарственной формы препарата Релиф® Про производилось в зависимости от формы геморроя: наружную форму геморроя чаще лечили препаратом Релиф® Про крем ($n$ = 318, 62,0%); внутреннюю форму — препаратом Релиф® Про суппозитории ($n$ = 253, 89,7%); комбинированную форму — комбинацией Релиф® Про крем + суппозитории ($n$ = 123, 60%).

В исследование не включались пациенты при наличии хотя бы одного из перечисленных условий/состояний: при участии пациента в исследовательских программах, предусматривающих проведение манипуляций, выходящих за рамки рутинной клинической практики; при остром геморрое 3 степени, наличии противопоказаний к применению препарата Релиф® Про, перечисленных в утвержденной инструкции по медицинскому применению, при наличии анемии и/или сильного/профузного кровотечения из геморроидальных узлов; после операции в перианальной области (в анамнезе); при сопутствующей терапии антибактериальными препаратами, антикоагулянтами и антиагрегантами, противоопухолевыми препаратами и/или иммуносупрессорами; в случае воспалительных заболеваний кишечника, тяжелого или острого заболевания печени; при колоректальном раке, гнойно-воспалительных заболеваниях перианальной области или анального канала.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включались пациенты, которым в рамках рутинной клинической практики назначался препарат Релиф® Про в одной или обеих лекарственных формах:

- крем ректальный: 1 мг/г Флуокортолона + 20 мг/г Лидокаина
- суппозитории ректальные: 1 мг Флуокортолона + 40 мг Лидокаина

**Таблица 1.** *Демографические показатели (n = 1000)*
**Table 1.** *Demographic indicators (n = 1000)*

| Демографические показатели | Значение показателя разных подгруппах терапии | | |
|---|---|---|---|
| | Релиф® Про крем (*n* = 333) | Релиф® Про суппозитории (*n* = 383) | Релиф® Про крем + суппозитории (*n* = 284) |
| **Пол** | | | |
| Мужской пол, n (%) | 183 (55,0%) | 217 (56,7%) | 145 (51,1%) |
| Женский пол, n (%) | 150 (45,0%) | 166 (43,3%) | 139 (48,9%) |
| **Возраст, лет** | | | |
| M ± SD | 40,7 ± 10,8 | 41,8 ± 11,1 | 41,4 ± 10,7 |
| Медиана | 39 | 41 | 40 |
| Минимум — Максимум | 19–65 | 20–66 | 18–65 |
| **Рост, см** | | | |
| M ± SD | 171,4 ± 8,8 | 172,7 ± 8,8 | 172,2 ± 8,2 |
| Медиана | 172 | 174 | 173 |
| Минимум — Максимум | 150–197 | 150–196 | 150–192 |
| **Масса тела, кг** | | | |
| M ± SD | 74,2 ± 13,7 | 76,9 ± 13,7 | 75,3 ± 13,5 |
| Медиана | 74 | 78 | 75 |
| Минимум– Максимум | 48–120 | 49–130 | 50–125 |

*M ± SD — среднее арифметическое ± стандартное отклонение*

**Таблица 2.** *Данные о распределении диагнозов и форм геморроя, исходные данные (n = 1000)*
**Table 2.** *Data on the distribution of diagnoses and forms of hemorrhoids, initial data*

| Данные об исходной патологии | Значение показателя в разных подгруппах терапии | | |
|---|---|---|---|
| | Релиф® Про крем (*n* = 333) | Релиф® Про суппозитории (*n* = 383) | Релиф® Про крем + суппозит (*n* = 284) |
| **Диагноз** | | | |
| Острый геморрой 1 степени — Тромбоз узлов без воспалительной реакции, частота (%) | 152 (45,6%) | 134 (35%) | 44 (15,5%) |
| Острый геморрой 2 степени — Тромбоз узлов с их воспалением, частота (%) | 145 (43,5%) | 67 (17,5%) | 133 (46,8%) |
| Обострение хронического геморроя, частота (%) | 36 (10,8%) | 182 (47,5%) | 107 (37,7%) |
| **Форма геморроя** | | | |
| Внутренний геморрой, частота (%) | 5 (1,5%) | 253 (66,1%) | 24 (8,5%) |
| Наружный геморрой, частота (%) | 318 (95,5%) | 58 (15,1%) | 137 (48,2%) |
| Комбинированный геморрой, частота (%) | 10 (3%) | 72 (18,8%) | 123 (43,3%) |

Для каждого участника исследования лекарственная форма, доза и режим дозирования препарата Релиф® Про выбирались в соответствии с утвержденной инструкцией по медицинскому применению и с учетом показаний, а также на основании личных предпочтений врача либо предпочтений пациента. Решение о назначении терапии принималось до включения пациента в исследование.

В исследовании изучались показатели, полученные врачом при осмотре и опросе пациента на визите, а также полученные из дневников наблюдения пациентов: динамика выраженности симптомов геморроя по шкале Sodergren, динамика основных симптомов геморроя (боль, кровоточивость, зуд, отек, наличие отделяемого, чувство дискомфорта) по 4-балльной шкале Ликерта (1 балл — «Отсутствует», 2 балла — «Минимально», 3 балла — «Умеренно» и 4 балла — «Очень сильно»), изменение размеров самого большого геморроидального узла по сравнению с исходными значениями, оценка удовлетворенности пациента и врача-исследователя лечением препаратом Релиф® Про, выраженность боли (ВАШ), скорость наступления и длительность обезболивающего эффекта после первого применения препарата. Оценивались также потребительские свойства обеих форм препарата. Врачи-исследователи также собирали данные о приверженности пациентов рекомендациям по уменьшению влияния факторов риска (изменение образа жизни, диета и др.) и лечению.

## Статистическая обработка

Для анализа полученных данных использовались эпидемиологические статистические методы. Интервальные (количественные) данные были описаны с помощью: среднего арифметического (M), стандартного отклонения (SD), медианы, нижнего (25,0%) и верхнего (75,0%) квартилей, минимума, максимума и коэффициента вариации.

Для сравнения количественных данных, распределенных по нормальному закону распределения, использовались стандартные параметрические критерии: t-критерий Стьюдента для зависимых/независимых выборок, дисперсионный анализ (ANOVA) для независимых выборок.

Для сравнения количественных данных, распределенных по закону, отличному от нормального, использовались стандартные непараметрические критерии: H-критерий Краскела-Уоллисса, U-критерий Манна-Уитни, T-критерий Вилкоксона.

Проверка на соответствие нормальному закону распределения проводилась с использованием критерия Шапиро-Уилка. Множественные сравнения проводились с использованием поправки Беньямини-Йекутили.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

***Оценка исходных данных***

Данные, полученные из опросников, позволили охарактеризовать популяцию пациентов с острым геморроем по таким показателям, как факторы риска развития заболевания и образ жизни.

Установлено, что наиболее распространенными факторами риска развития заболевания оказались сидячая работа (53,0%), запоры (47,6%), семейный анамнез (27,7%), а также работа, связанная с большими физическими нагрузками (18,0%). С меньшей частотой в популяции встречались такие факторы риска, как ожирение (7,6%), хроническая диарея (0,6%) и др. (6,2%). В женской популяции пациентов ($n$ = 455) дополнительно был оценен такой анамнестический фактор риска развития геморроя, как беременность (10,3%), роды (14,1%) и послеродовой период (4,4%).

В ходе проведенного исследования удалось получить данные, характеризующие популяцию пациентов по показателю «образ жизни» (употребление алкоголя, уровень физической активности, пищевые привычки и частота приема пищи). Однако установить связь показателей образа жизни с исходом лечения не удалось: установленные между подгруппами пациентов различия по частоте распределения ответов были случайны и, вероятно, были связаны с индивидуальными особенностями пациентов.

При местном осмотре в рамках рутинной колопроктологической практики проводились пальцевое исследование и инструментальное подтверждение диагноза. По результатам пальцевого исследования (Табл. 6) на визите включения было установлено, что в подгруппах терапии Релиф® Про крем и Релиф® Про крем + суппозитории самым большим геморроидальным узлом был наружный — у 98,5% и 78,2% пациентов, соответственно. В то же время у 72,6% пациентов из подгруппы Релиф® Про суппозитории самый большой узел был внутренним. Было установлено, что наиболее частым местом расположения таких узлов по условному циферблату (независимо от формы) была локализация на 3 часа (18,7% пациентов), 7 ч (23,6% пациентов) и 11 ч (15,7% пациентов) условного циферблата, что согласуется с литературными данными. Размеры самого большого геморроидального узла до лечения составили 13,9 ± 4,7 мм в подгруппе Релиф® Про крем, 15,2 ± 5,2 мм в подгруппе Релиф® Про суппозитории и 18,8 ± 5,5 мм в подгруппе Релиф® Про крем + суппозитории. Обращает на себя внимание, что размер самого большого геморроидального узла (среднее ± SD и медиана) в подгруппе терапии Релиф® Про крем + суппозитории был значительно больше, чем в двух других подгруппах.

По результатам осмотра пациентов исходная выраженность таких симптомов геморроя, как отек и кровоточивость в перианальной области (в баллах по шкале Ликерта), составила, в среднем, по популяции 2,8 ± 0,7 балла (умеренная) и 2,1 ± 0,8 балла (минимальная), соответственно.

По данным дневников пациентов, медиана болевых ощущений на момент начала исследования во всех подгруппах терапии составила 7 баллов (по 10-балльной шкале ВАШ). Выраженность симптомов геморроя до начала терапии, в среднем, по популяции (в баллах по шкале Ликерта) составила: кровоточивость — 2,2 ± 0,9 балла (минимальная), выраженность отделяемого — 2,2 ± 0,8 балла (минимальная), выраженность зуда — 2,7 ± 0,7 балла (умеренная), выраженность отека — 2,9 ± 0,7 балла (умеренная), выраженность чувства дискомфорта — 3,2 ± 0,5 балла (умеренная).

Данные о выраженности основных симптомов геморроя, оцениваемых пациентом, представлены в таблице 7. Согласно этим данным, на момент начала исследования (Визит 1) общая сумма баллов по шкале Sodergren в подгруппе терапии Релиф® Про крем была значимо ниже по сравнению с двумя другими подгруппами ($p$ < 0,001).

Согласно информации, полученной от участников исследования (PRO), часть пациентов сообщала об отсутствии кровоточивости, значительную часть составили пациенты с минимальной и умеренной выраженностью кровоточивости (по шкале Ликерта), в редких случаях участники оценивали выраженность своего симптома как очень сильную (в основном, в подгруппе Релиф® Про крем + суппозитории). Медиана выраженности кровоточивости до начала терапии составила 3 балла в подгруппе Релиф® Про суппозитории и 2 балла в двух других подгруппах терапии.

Медиана выраженности зуда на момент начала исследования составила 3 балла по шкале Ликерта во всех

**Таблица 3.** *Встречаемость некоторых наиболее распространенных факторов риска в медицинском анамнезе пациентов (n = 1000)*
**Table 3.** *The occurrence of some of the most common risk factors in the medical history of patients*

| Наличие фактора риска | Значение показателя в разных подгруппах терапии | | |
|---|---|---|---|
| | Релиф® Про крем (*n* = 333) | Релиф® Про суппозитории (*n* = 383) | Релиф® Про крем + суппоз (*n* = 284) |
| **Факторы риска: Семейный анамнез** | | | |
| Да, *n* (%) | 90 (27,0%) | 151 (39,4%) | 36 (12,7%) |
| Нет, *n* (%) | 243 (73,0%) | 232 (60,6%) | 248 (87,3%) |
| **Факторы риска: Сидячая работа** | | | |
| Да, *n* (%) | 185 (55,6%) | 188 (49,1%) | 157 (55,3%) |
| Нет, *n* (%) | 148 (44,4%) | 195 (50,9%) | 127 (44,7%) |
| **Факторы риска: Работа, связанная с большими физическими нагрузками** | | | |
| Да, *n* (%) | 54 (16,2%) | 52 (13,6%) | 74 (26,1%) |
| Нет, *n* (%) | 279 (83,8%) | 331 (86,4%) | 210 (73,9%) |
| **Факторы риска: Запоры** | | | |
| Да, *n* (%) | 145 (43,5%) | 223 (58,2%) | 108 (38,0%) |
| Нет, *n* (%) | 188 (56,5%) | 160 (41,8%) | 176 (62,0%) |

**Таблица 4.** *Частота встречаемости более одного фактора риска в медицинском анамнезе пациентов (n = 1000)*
**Table 4.** *Frequency of occurrence of more than one risk factor in the medical history of patients*

| Количество факторов риска у одного пациента | Количество пациентов, n (%) | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Общее количество (*n* = 1000) | Релиф® Про крем (*n* = 333) | Релиф® Про суппозитории (*n* = 383) | Релиф® Про крем + суппозитории (*n* = 284) |
| 2 | 434 (43,4%) | 153 (45,9%) | 196 (51,2%) | 85 (29,9%) |
| 3 | 103 (10,3%) | 13 (3,9%) | 53 (13,8%) | 37 (13%) |
| 4 | 29 (2,9%) | 2 (0,6%) | 16 (4,2%) | 11 (3,9%) |
| 5 | 2 (0,2%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 2 (0,7%) |
| 6 | 1 (0,1%) | 1 (0,3%) | 0 (0%) | 0 (0%) |

**Таблица 5.** *Некоторые показатели образа жизни пациентов (n = 1000)*
**Table 5.** *Some indicators of patients' lifestyle*

| Образ жизни | Значение показателя в разных подгруппах терапии | | |
|---|---|---|---|
| | Релиф® Про крем (*n* = 333) | Релиф® Про суппозитории (*n* = 383) | Релиф® Про крем + суппозитории (*n* = 284) |
| **Пищевые привычки (Фастфуд)** | | | |
| Да, *n* (%) | 68 (20,4%) | 99 (25,8%) | 47 (16,5%) |
| Нет, *n* (%) | 265 (79,6%) | 284 (74,2%) | 237 (83,5%) |
| **Пищевые привычки (Острая пища)** | | | |
| Да, *n* (%) | 95 (28,5%) | 147 (38,4%) | 95 (33,5%) |
| Нет, *n* (%) | 238 (71,5%) | 236 (61,6%) | 189 (66,5%) |
| **Уровень физической активности** | | | |
| Низкий, *n* (%) | 93 (27,9%) | 142 (37,1%) | 48 (16,9%) |
| Средний, *n* (%) | 201 (60,4%) | 204 (53,3%) | 193 (68%) |
| Высокий, *n* (%) | 39 (11,7%) | 37 (9,7%) | 43 (15,1%) |

подгруппах терапии. Данный симптом присутствовал у большинства пациентов (91,0% — в подгруппе Релиф® Про крем, 98,7% — в подгруппе Релиф® Про суппозитории, 78,2% — в подгруппе Релиф® Про крем + суппозитории). Наиболее часто во всех подгруппах терапии выявлялся зуд умеренной степени выраженности.

Умеренная выраженность отека выявлялась у основной массы пациентов на момент начала исследования (более 60% — в подгруппе Релиф® Про крем, более 70% — в подгруппе Релиф® Про суппозитории и более 40% — в подгруппе Релиф® Про крем + суппозитории). Пациентам с очень выраженным отеком терапия обеими лекарственными формами назначалась наиболее часто (около 40% пациентов в подгруппе Релиф® Про крем + суппозитории).

Медиана показателя обилия отделяемого до начала терапии составила 3 балла по шкале Ликерта в подгруппе Релиф® Про суппозитории и 2 балла в двух других подгруппах терапии. У большей части пациентов, по их мнению, выраженность симптома была умеренной, минимальной, либо симптом отсутствовал.

**Таблица 6.** *Данные пальцевого исследования, исходные данные (n = 1000)*
**Table 6.** *Finger examination data, initial data*

| Показатель | Значение показателя в разных подгруппах терапии | | |
|---|---|---|---|
| | Релиф® Про крем (*n* = 333) | Релиф® Про суппозитории (*n* = 383) | Релиф® Про крем + суппозитории (*n* = 284) |
| **Локализация самого большого геморроидального узла** | | | |
| Внутренний, n (%) | 5 (1,5%) | 278 (72,6%) | 62 (21,8%) |
| Наружный, n (%) | 328 (98,5%) | 105 (27,4%) | 222 (78,2%) |
| **Размер самого большого геморроидального узла, мм** | | | |
| M ± SD | 13,9 ± 4,7 | 15,2 ± 5,2 | 18,8 ± 5,5 |
| Медиана | 13 | 14 | 20 |
| Минимум — Максимум | 5–30 | 1–40 | 1–50 |
| **Выраженность отека в перианальной области, частота распределения ответов по шкале Ликерта** | | | |
| Отсутствует, n (%) | 35 (10,5%) | 12 (3,1%) | 15 (5,3%) |
| Минимально, n (%) | 61 (18,3%) | 47 (12,3%) | 26 (9,2%) |
| Умеренно, n (%) | 222 (66,7%) | 291 (76%) | 197 (69,4%) |
| Очень сильно, n (%) | 15 (4,5%) | 33 (8,6%) | 46 (16,2%) |
| **Степень кровоточивости в перианальной области, частота распределения ответов по шкале Ликерта** | | | |
| Отсутствует, n (%) | 129 (38,7%) | 90 (23,5%) | 96 (33,8%) |
| Минимально, n (%) | 76 (22,8%) | 130 (33,9%) | 93 (32,7%) |
| Умеренно, n (%) | 128 (38,4%) | 162 (42,3%) | 94 (33,1%) |
| Очень сильно, n (%) | 0 (0%) | 1 (0,3%) | 1 (0,4%) |

**Таблица 7.** *Динамика оценки тяжести симптомов геморроя по шкале Sodergren: данные, полученные в ходе стандартизованного опроса пациента*
**Table 7.** *Dynamics of assessing the severity of hemorrhoidal disease on the Sodergren scale: data obtained during a standardized patient survey*

| Показатель | Общая сумма баллов по шкале Sodergren | | | Изменение относительно исходного уровня | |
|---|---|---|---|---|---|
| | Визит 1 (День 1) | Визит 2 (День 5-7) | Визит 3 (День 10-14) | Визит 2 — Визит 1 | Визит 3 — Визит 1 |
| **Релиф® Про крем (*n* = 333)** | | | | | |
| N | 333 | 332 | 312 | 332 | 312 |
| M ± SD | **3,74 ± 3,19*** | **0,50 ± 1,40#** | **0,05 ± 0,47#** | –3,24 ± 3,16 | –3,60 ± 3,10 |
| **Релиф® Про суппозитории (*n* = 383)** | | | | | |
| N | 383 | 383 | 379 | 383 | 379 |
| M ± SD | **5,05 ± 3,23** | **0,53 ± 1,31#** | **0,05 ± 0,46#** | –4,53 ± 3,23 | –4,97 ± 3,13 |
| **Релиф® Про крем + суппозитории (*n* = 284)** | | | | | |
| N | 284 | 284 | 263 | 284 | 263 |
| M ± SD | **5,53 ± 3,12** | **1,67 ± 2,07#** | **0,22 ± 1,13#** | –3,86 ± 2,85 | –4,86 ± 2,70 |

**статистически значимое отличие по сравнению с другими подгруппами терапии, (U-критерий Манна-Уитни, p < 0,001)*
*#статистически значимое отличие по сравнению с первым визитом, (T-критерий Вилкоксона, p < 0,001)*

Подавляющей частью пациентов выраженность дискомфорта была расценена как умеренная или очень сильная. Наибольшее чувство дискомфорта на момент начала исследования испытывали пациенты из подгруппы Релиф® Про крем + суппозитории (4 балла по шкале Ликерта по сравнению с 3 баллами в двух других подгруппах терапии).

Кроме местного лечения геморроя препаратом Релиф® Про около половины пациентов (49,7%) использовали сопутствующую терапию. При этом к наиболее часто принимаемым препаратам относились биофлавоноиды: препараты данной группы принимали 120 (36,0%) пациентов подгруппы терапии Релиф® Про крем; 137 пациентов (35,8%) подгруппы Релиф® Про суппозитории и 194 пациента (68,3%) подгруппы Релиф® Про крем + суппозитории. К числу часто принимаемых препаратов также можно отнести слабительные препараты и ингибиторы протонного насоса. Очевидно, что основное количество препаратов принималось пациентами или рекомендовалось врачом в связи с основным заболеванием.

### *Оценка эффективности терапии*

Эффективность исследуемой терапии оценивалась у всех пациентов, которые применяли Релиф® Про в ходе исследования хотя бы один раз. Уже ко второму визиту (день 5–7) во всех подгруппах терапии, согласно PRO, прослеживалась существенная динамика в виде уменьшения степени тяжести проявления геморроя по шкале Sodergren по сравнению

с исходными значениями и сохранялась до окончания наблюдения ($p < 0{,}001$). Так, среднее изменение показателя общей суммы баллов Sodergren относительно исходного уровня в подгруппе терапии Релиф® Про крем составило: — 3,24 ± 3,16 на Визите 2 и — 3,60 ± 3,10 на Визите 3; в подгруппе Релиф® Про суппозитории — 4,53 ± 3,23 и — 4,97 ± 3,13 на Визите 3; в подгруппе Релиф® Про крем + суппозитории — 3,86 ± 2,85 на Визите 2 и — 4,86 ± 2,70 на Визите 3 (Табл. 7).

Обращает на себя внимание, что межгрупповые отличия в значении этого показателя, имевшие место до начала терапии исследуемым препаратом, проявлялись и на Визитах наблюдений 2 и 3. В связи с этим было сделано предположение о том, что отличия обусловлены формой и степенью геморроя, а также индивидуальными особенностями включенных в исследование пациентов. При этом, несмотря на обнаруженные межгрупповые отличия, во всех подгруппах терапии прослеживалась положительная динамика уменьшения степени тяжести геморроя по шкале Sodergren, по сравнению с исходными значениями.

Согласно оценкам пациентов, применение исследуемого препарата Релиф® Про независимо от лекарственной формы приводило к значительному уменьшению степени выраженности или исчезновению основных симптомов геморроя — кровоточивости, зуда, отека, наличия отделяемого, дискомфорта уже к Визиту 2 и практически у всех пациентов — к окончанию наблюдения на визите 3 (Рис. 1–3). Оценка симптомов в баллах составила на Визите 2: дискомфорт 2,2 ± 0,6 балла, отек 2,1 ± 0,7 балла, зуд 1,9 ± 0,6 балла, наличие отделяемого 1,5 ± 0,6, кровоточивость 1,5 ± 0,6 балла по шкале Ликерта; оценка на Визите 3: дискомфорт 1,4 ± 0,6 балла, отек 1,3 ± 0,5 балла, зуд 1,2 ± 0,4 балла, наличие отделяемого 1,0 ± 0,2 балла, кровоточивость 1,0 ± 0,2 балла по шкале Ликерта.

Аналогичная картина наблюдалась и в отношении симптомов, оцениваемых врачом-исследователем при проведении пальцевого исследования: данные симптомы исчезали либо их интенсивность минимизировалась у большинства пациентов уже к Визиту 2 (в среднем по популяции отек в перианальной области — 82,3%, кровоточивость — 98,3%) и практически у всех пациентов — к Визиту 3 (отек в перианальной области — 98,4%, кровоточивость — 99,8%). На Визите 2 выраженность отека в перианальной области составляла 2 ± 0,6 балла по шкале Ликерта (минимальная), на Визите 3–1,2 ± 0,5 балла (отсутствует); выраженность кровоточивости на Визите 2 составляла 1,4 ± 0,5 балла (отсутствует или минимальная), на Визите 3–1,0 ± 0,2 балла (отсутствует) (данные представлены для общей популяции) (Рис. 2, 3; Табл. 8, 9).

Представленные данные демонстрируют, что во всех без исключения подгруппах терапии прослеживалась положительная динамика выраженности всех оцениваемых симптомов.

### *Изменения размеров самого большого геморроидального узла*

На фоне применения препарата Релиф® Про во всех подгруппах терапии отмечалось уменьшение размеров самого большого геморроидального узла ($p < 0{,}001$) (Табл. 10). При этом полученные результаты

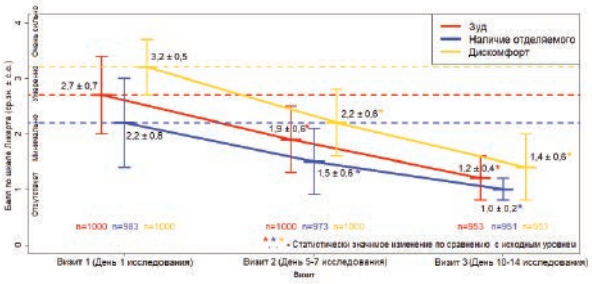



**Рисунок 1.** *Динамика выраженности основных симптомов геморроя: Зуд, Наличие отделяемого, Дискомфорт, по оценке пациента (n = 1000)*

**Figure 1.** *Dynamics of the severity of the main symptoms of hemorrhoids: Itching, the presence of discharge, Discomfort, according to the patient's assessment (n = 1000)*

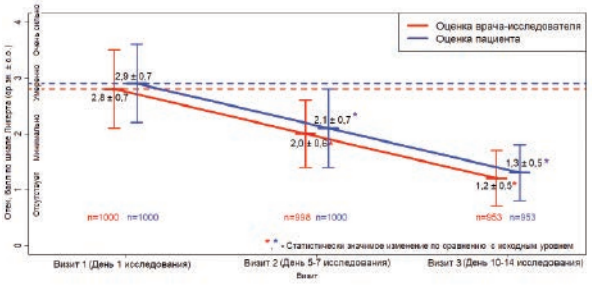



**Рисунок 2.** *Динамика выраженности симптома* ***Отек в перианальной области*** *по оценкам врача и пациента (n = 1000)*

**Figure 2.** *Dynamics of symptom severity* ***Edema in the perianal region*** *according to the doctor's and patient's estimates (n = 1000)*

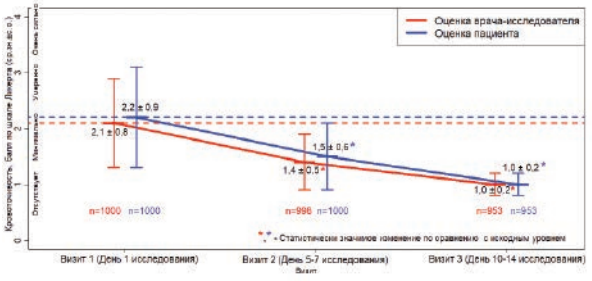



**Рисунок 3.** *Динамика выраженности симптома* ***Кровоточивость*** *по оценкам врача и пациента (n = 1000)*

**Figure 3.** *Dynamics of symptom severity* ***Bleeding*** *according to the estimates of the doctor and the patient (n = 1000)*

**Таблица 8.** *Динамика выраженности симптома* ***Отек в перианальной области****, оценка которого производилась в ходе пальцевого исследования*
**Table 8.** *Dynamics of symptom severity* ***Edema in the perianal region*** *which was evaluated during the finger examination*

| Показатель | Отек в перианальной области, балл по шкале Ликерта[1] | | | Изменение относительно исходного уровня | |
|---|---|---|---|---|---|
| | Визит 1 (День 1) | Визит 2 (День 5–7) | Визит 3 (День 10–14) | Визит 2 — Визит 1 | Визит 3 — Визит 1 |
| **Релиф® Про крем (*n* = 333)** | | | | | |
| N | 333 | 331 | 311 | 331 | 311 |
| M ± SD | 2,65 ± 0,73 | 1,86 ± 0,55* | 1,10 ± 0,32* | –0,80 ± 0,60 | –1,57 ± 0,73 |
| **Релиф® Про суппозитории (*n* = 383)** | | | | | |
| N | 383 | 383 | 379 | 383 | 379 |
| M ± SD | 2,90 ± 0,57 | 2,04 ± 0,49* | 1,21 ± 0,42* | –0,86 ± 0,45 | –1,69 ± 0,61 |
| **Релиф® Про крем + суппозитории (*n* = 284)** | | | | | |
| N | 284 | 284 | 263 | 284 | 263 |
| M ± SD | 2,97 ± 0,68 | 2,20 ± 0,69* | 1,47 ± 0,59* | –0,76 ± 0,54 | –1,50 ± 0,67 |

*Примечание: * — статистически достоверные различия по сравнению с исходными данными (p < 0,001)*

**Таблица 9.** *Динамика выраженности симптома* ***Кровоточивость в перианальной области****, оценка которого производилась в ходе пальцевого исследования*
**Table 9.** *Dynamics of symptom severity* ***Bleeding in the perianal area*** *which was evaluated during the finger examination*

| Показатель | Кровоточивость в перианальной области, балл по шкале Ликерта[1] | | | Изменение относительно исходного уровня | |
|---|---|---|---|---|---|
| | Визит 1 (День 1) | Визит 2 (День 5–7) | Визит 3 (День 10–14) | Визит 2 — Визит 1 | Визит 3 — Визит 1 |
| **Релиф® Про крем (*n* = 333)** | | | | | |
| N | 333 | 331 | 311 | 331 | 311 |
| M ± SD | 2,0 ± 0,88 | 1,38 ± 0,51* | 1,02 ± 0,15* | –0,63 ± 0,67 | –1,04 ± 0,88 |
| **Релиф® Про суппозитории (*n* = 383)** | | | | | |
| N | 383 | 383 | 379 | 383 | 379 |
| M ± SD | 2,19 ± 0,80 | 1,44 ± 0,53* | 1,02 ± 0,16* | –0,75 ± 0,63 | –1,18 ± 0,8 |
| **Релиф® Про крем + суппозитории (*n* = 284)** | | | | | |
| N | 284 | 284 | 263 | 284 | 263 |
| M ± SD | 2 ± 0,83 | 1,47 ± 0,55* | 1,04 ± 0,2* | –0,53 ± 0,61 | –1,00 ± 0,81 |

*Примечание: * — статистически достоверные различия по сравнению с исходными данными (p < 0,001)*

**Таблица 10.** *Динамика изменения размеров самого большого геморроидального узла (n = 1000)*
**Table 10.** *Dynamics of changes in the size of the largest hemorrhoid node (n = 1000)*

| Показатель | Размер самого большого геморроидального узла, мм | | | Изменение относительно исходного уровня | |
|---|---|---|---|---|---|
| | Визит 1 (День 1) | Визит 2 (День 5–7) | Визит 3 (День 10–14) | Визит 2 — Визит 1 | Визит 3 — Визит 1 |
| **Релиф® Про крем (*n* = 333)** | | | | | |
| N | *n* = 333 | *n* = 329 | *n* = 308 | *n* = 329 | *n* = 308 |
| M ± SD | 13,9 ± 4,7 | 7,9 ± 4,4* | 3,1 ± 4,1* | –5,8 ± 2,6 | –10,7 ± 3,2 |
| **Релиф® Про суппозитории (*n* = 383)** | | | | | |
| N | 383 | 383 | 379 | 383 | 379 |
| M ± SD | 15,2 ± 5,2 | 9,5 ± 4,9* | 4,6 ± 4,9* | –5,6 ± 2,3 | –10,5 ± 3,4 |
| **Релиф® Про крем + суппозитории (*n* = 284)** | | | | | |
| N | *n* = 284 | *n* = 284 | *n* = 263 | 284 | 263 |
| M ± SD | 18,8 ± 5,5 | 13,9 ± 4,9* | 8,9 ± 4,5* | –4,9 ± 2,8 | –9,7 ± 4,5 |

*Примечание: * — статистически достоверные различия по сравнению с исходными данными (p < 0,001)*

свидетельствуют об эффективности терапии независимо от лекарственной формы используемого препарата и формы геморроя — уменьшались как наружные, так и внутренние узлы. Наиболее значительное уменьшение этого показателя (в процентах) произошло в группах Релиф® Про крем и Релиф® Про суппозитории — на 41,72% и 36,84% — на 5–7 день лечения и на 76,98% и 69,08% — на 10–14 день, соответственно. Тем не менее, в группе комбинированной терапии результаты были также впечатляющими, уменьшение размеров самого большого узла составило 26,06% и 51,6% на 2 и 3 визитах, соответственно. Указанные данные позволили предположить, что отличия обусловлены формой и степенью геморроя, а также индивидуальными особенностями включенных в исследование пациентов.

**Таблица 11.** *Динамика изменения выраженности боли при первом применении препарата (n = 1000)*
**Table 11.** *Dynamics of changes in the severity of pain during the first use of the drug (n = 1000)*

| Группы | Выраженность болевых ощущений до применения препарата, балл по шкале ВАШ | Максимальная степень уменьшения боли после первого применения препарата, балл по шкале ВАШ | Наступление максимума обезболивающего эффекта после 1-го применения, мин. | Длительность обезболивающего действия, мин. |
|---|---|---|---|---|
| **Релиф® Про крем (*n* = 333)** | 6,85 ± 1,50 | –3,14 ± 1,45 | 20,19 ± 16,37 | 198,84 ± 92,19 |
| **Релиф® Про суппозитории (*n* = 383)** | 7,47 ± 1,35* | –3,16 ± 1,74 | 16,98 ± 11,12 | 188,25 ± 93,74 |
| **Релиф® Про крем + суппозитории (*n* = 284)** | 6,81 ± 1,73 | –4,86 ± 2,15* | 39,83 ± 25,26* | 130,99 ± 71,57* |

*Примечание: * — значимые различия по сравнению с другими подгруппами (p < 0,001)*

***Оценка обезболивающего эффекта***

В ходе исследования пациентов просили заполнить дома одностраничный дневник с целью оценки скорости наступления и степени выраженности обезболивающего действия после первого применения исследуемого лекарственного препарата. Об уменьшении выраженности болевого синдрома после первого применения Релиф® Про сообщили в общей сложности около 95% пациентов: 98,5%, 98,7% и 88,7% пациентов, получавших Релиф® Про в лекарственной форме крем, суппозитории или их комбинацию, соответственно. При этом в группе, получавшей Релиф® Про в составе комбинации лекарственных форм, о таком уменьшении заявило меньше всего пациентов ($p < 0,001$). Данный факт, вероятно, был обусловлен комбинированной формой заболевания, а также тяжестью, которая в этой подгруппе была несколько выше.

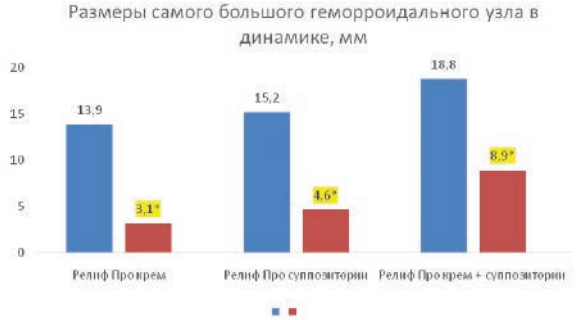
Исходно выраженность болевых ощущений по шкале ВАШ на момент первого применения была более высокой в подгруппе Релиф® Про суппозитории: 7,47 ± 1,35 баллов по сравнению с 6,85 ± 1,50 баллами (Релиф® Про крем) и 6,81 ± 1,73 баллами (Релиф® Про крем + суппозитории) ($p < 0,001$). При этом уменьшение выраженности болевых ощущений после первого применения препарата Релиф® Про было наивысшим ($p < 0,001$) в подгруппе терапии Релиф® Про крем + суппозитории: — 4,86 ± 2,15 баллов, по сравнению с — 3,14 ± 1,45 баллами и — 3,16 ± 1,74 баллами в подгруппах Релиф® Про крем и Релиф® Про суппозитории, соответственно.

Скорость наступления максимума обезболивающего эффекта после первого применения препарата была наименьшей в подгруппе Релиф® Про крем + суппозитории: 39,83 ± 25,26 мин. ($p < 0,001$), в сравнении с 20,19 ± 16,37 мин. в подгруппе Релиф® Про крем и 16,98 ± 11,12 мин. в подгруппе Релиф® Про суппозитории.

Длительность обезболивающего действия препарата в подгруппе Релиф® Про крем + суппозитории также была наименьшей: 130,99 ± 71,57 мин. ($p < 0,001$) в сравнении с 198,84 ± 92,19 мин. и 188,25 ± 93,74 мин. в подгруппах Релиф® Про крем и Релиф® Про суппозитории, соответственно (Табл. 11).

При этом при оценке выраженности болевых ощущений на Визитах 1, 2 и 3 отмечалась выраженная динамика со значительным уменьшением показателей на Визите 2 по сравнению с исходными и минимальными значениями или отсутствием боли на Визите 3 во всех подгруппах терапии (Табл. 12).

Выявленные в подгруппе Релиф® Про крем + суппозитории отличия по уменьшению выраженности болевых ощущений (как при первом применении препарата, так и по результатам курса лечения), скорости наступления максимума обезболивающего эффекта и длительности обезболивающего действия, вероятно, обусловлены несколькими факторами: комбинированной формой геморроя и более выраженной тяжестью заболевания в этой подгруппе, а также необходимостью применения двух лекарственных форм исследуемого препарата одновременно.




*Примечание: * — статистически достоверные различия по сравнению с исходными данными (p < 0,001)*

**Рисунок 4.** *Изменение размеров самого большого геморроидального узла на фоне лечения препаратом Релиф® Про.*
**Figure 4.** *Change in the size of the largest hemorrhoid node during treatment with Relif ® Pro*

**Таблица 12.** *Динамика изменения выраженности болевых ощущений на фоне курса лечения (n = 1000)*
**Table 12.** *Dynamics of changes in the severity of pain during the course of treatment (n = 1000)*

| Показатель | Боль, балл по ВАШ | | | Изменение относительно исходного уровня | |
|---|---|---|---|---|---|
| | Визит 1 (День 1) | Визит 2 (День 5–7) | Визит 3 (День 10–14) | Визит 2 — Визит 1 | Визит 3 — Визит 1 |
| **Релиф® Про крем (*n* = 333)** | | | | | |
| N | 333 | 333 | 310 | 333 | 310 |
| M ± SD | 6,79 ± 1,64 | 3,04 ± 1,47* | 0,65 ± 1,06* | –3,75 ± 1,44 | –6,27 ± 1,83 |
| Медиана | 7 | 3 | 0 | –4 | –7 |
| **Релиф® Про суппозитории (*n* = 383)** | | | | | |
| N | 383 | 383 | 380 | 383 | 380 |
| M ± SD | 7 ± 1,43 | 3,50 ± 1,59* | 1,02 ± 1,5* | –3,5 ± 1,51 | –5,98 ± 1,89 |
| Медиана | 7 | 3 | 0 | –4 | –6 |
| **Релиф® Про крем + суппозитории (*n* = 284)** | | | | | |
| N | 284 | 284 | 263 | 284 | 263 |
| M ± SD | 6,85 ± 1,81 | 4,46 ± 1,99* | 2,57 ± 1,78* | –2,39 ± 1,46 | –4,22 ± 1,6 |
| Медиана | 7 | 5 | 2 | –2 | –4 |

*Примечание: * — значимые различия по сравнению с другими подгруппами (p < 0,001)*

### *Оценка удовлетворенности лечением, приверженности рекомендациям и лечению*

И пациенты, и врачи отмечали очень высокую удовлетворенность результатами лечения препаратом Релиф® Про. К окончанию курса терапии, в среднем, примерно в 97% случаев врачи-исследователи были удовлетворены результатами терапии: 99,1% случаев — в подгруппе Релиф® Про крем; 99,5% случаев — в подгруппе Релиф® Про суппозитории; 92,8% случаев — в подгруппе Релиф® Про крем + суппозитории.

Подавляющее большинство пациентов, в среднем, около 96%, по окончании терапии также были удовлетворены исследуемой терапией: 98,7% случаев — в подгруппе Релиф® Про крем; 98,7% случаев — в подгруппе Релиф® Про суппозитории; 90,5% случаев — в подгруппе Релиф® Про крем + суппозитории.

Проведенное исследование позволило получить данные реальной клинической практики о приверженности пациентов таким рекомендациям врача-исследователя, как соблюдение правил гигиены, соблюдение диеты, рекомендации в отношении физической активности, применению БАД, применению препаратов сопутствующей терапии. Подавляющее большинство пациентов (более 99%) независимо от подгруппы терапии полностью или частично следовали рекомендациям врача-исследователя по соблюдению правил гигиены, более 97% пациентов (полностью или частично) соблюдали диету, более 96% пациентов соблюдали рекомендации по физической активности. Рекомендации по применению БАД предоставлялись пациентам в общей сложности более чем в 70% случаев, при этом большая часть пациентов (более 70%) либо полностью, либо частично следовала данным рекомендациям. Стоит отметить, что только около половины пациентов из подгруппы Релиф® Про крем + суппозитории получили рекомендации по применению БАД. Рекомендации врача-исследователя в отношении приема других лекарственных препаратов, препаратов сопутствующей терапии, также соблюдала полностью или частично подавляющая часть пациентов (более 81%).

Большая часть пациентов соблюдала назначения врача-исследователя в отношении лекарственной формы и кратности применения препарата Релиф® Про. Средняя длительность применения пациентами препарата Релиф® Про составила:

- 11,4 ± 1,9 дней (Релиф® Про крем),
- 11,4 ± 1,7 дней (Релиф® Про суппозитории),
- 12,6 ± 1,4 дней (Релиф® Про крем + суппозитории).

Длительность применения препарата в подгруппе Релиф® Про крем + суппозитории была наибольшей ($p < 0,001$). Это отличие, вероятно, может быть обусловлено более медленной динамикой изменения тяжести симптомов геморроя, измеряемой пациентами по шкале Sodergren, в данной подгруппе терапии.

### *Нежелательные явления (безопасность/переносимость)*

За время наблюдения всего было зарегистрировано 5 нежелательных явлений у 3 пациентов: 2 НЯ — у 1 пациента в подгруппе терапии Релиф® Про крем и 3 НЯ — у 2 пациентов из подгруппы Релиф® Про суппозитории. Были зафиксированы отек перианальной области (3 случая) и кровоточивость в перианальной области (2 случая). Случаев НЯ у пациентов из подгруппы Релиф® Про крем + суппозитории не выявлено.

Все НЯ были расценены исследователем как не связанные с исследуемым препаратом. Все НЯ, зарегистрированные в ходе исследования, разрешились к концу исследования.

Случаев развития серьезных нежелательных явлений (СНЯ) в ходе проведенного исследования выявлено не было.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Геморрой является актуальной и распространенной проблемой современного человека, приносит дискомфорт и большие неудобства в повседневную активность. Геморроем всё чаще страдают люди молодого трудоспособного возраста [2]. Малоподвижный/сидячий образ жизни и другие факторы, способствующие застою кровообращения в органах малого таза, и, в первую очередь, в прямой кишке, а также погрешности в питании и неустойчивая работа кишечника приводят к возникновению заболевания или обострению уже существующего процесса.

Топические лекарственные препараты для симптоматического лечения являются неотъемлемым компонентом комплексной консервативной терапии геморроя. Всё чаще применение находят комбинированные препараты, воздействующие на несколько симптомов одновременно. К тому же комбинированные препараты способствуют повышению комплаентности и облегчают соблюдение пациентами режима лечения. Комбинация топического ГКС флуокортолона пивалата и местного анестетика лидокаина гидрохлорида успешно применяется уже на протяжении многих лет и была изучена в нескольких исследованиях [15–17], однако данные об эффективности и переносимости препарата в реальной клинической практике до настоящего времени отсутствовали.

Целью проведенного проспективного, многоцентрового наблюдательного исследования была оценка эффективности и безопасности лечения препаратом Релиф® Про у пациентов с острым геморроем 1–2 степени и обострением хронического геморроя.

Количество пациентов с острым геморроем 1 степени, 2 степени и обострением хронического геморроя в исследовании было примерно одинаково. Однако распределение пациентов по подгруппам терапии было неравномерным, поскольку было основано на виде лекарственной формы назначенной терапии (крем, суппозитории или их комбинация). Можно предположить, что назначение той или иной лекарственной формы препарата Релиф® Про проводилось, исходя из формы заболевания: лечение наружной формы геморроя чаще проводили кремом ($n$ = 318, 62%); внутренней — суппозиториями ($n$ = 253, 89,7%); комбинированной формы — комбинацией лекарственных форм крем + суппозитории ($n$ = 123, 60%).

В ходе проведенного исследования в реальных условиях у пациентов с геморроем была отмечена положительная динамика в отношении тяжести заболевания по шкале Sodergren, уменьшение выраженности симптомов геморроя и изменения размеров самого большого геморроидального узла. Так на фоне применения исследуемого препарата Релиф® Про независимо от лекарственной формы уже на втором визите через 5–7 дней от начала лечения основные симптомы геморроя — кровоточивость, зуд, отек, наличие отделяемого, дискомфорта значительно уменьшались или исчезали, и отсутствовали практически у всех пациентов к окончанию наблюдения. На фоне лечения исследуемым препаратом размер самого большого геморроидального узла к окончанию исследования уменьшился на 76,9% в группе пациентов, которым был назначен крем Релиф® Про, на 69,1% — в группе пациентов, получавших лечение суппозиториями Релиф® Про, и на 51,6% — в группе пациентов, получавших лечение обеими формами препарата. При этом полученные результаты свидетельствуют об эффективности терапии независимо от лекарственной формы используемого препарата и формы геморроя — уменьшались как наружные, так и внутренние узлы. Было отмечено выраженное влияние препарата на болевой синдром, скорость развития и длительность обезболивающего эффекта.

Оказалось, что в подгруппе терапии с применением крема и суппозиториев Релиф® Про доля пациентов со 2 степенью геморроя и с комбинированным геморроем (внутренний + наружный) была больше в сравнении с другими подгруппами, что могло отразиться на показателях эффективности лечения (уменьшения выраженности симптомов), полученных в ходе терапии. При этом, несмотря на обнаруженные межгрупповые отличия, во всех без исключения подгруппах терапии прослеживалась положительная динамика изменения всех регистрируемых врачом-исследователем показателей эффективности.

Исходные характеристики включенных в настоящее исследование пациентов согласуются с данными о популяции пациентов с геморроем. Это люди активного трудоспособного возраста, имеющие несколько факторов риска /триггеров геморроя. Было отмечено, что подавляющее число пациентов соблюдали рекомендации врача по длительности лечения препаратом Релиф® Про, а также по соблюдению диеты, правил гигиены, физической активности. Представляется важным, что и пациенты, и врачи были очень удовлетворены результатами лечения препаратом Релиф® Про.

Была зафиксирована хорошая переносимость терапии — нежелательные явления были единичными и не были связаны с применением исследуемого препарата.

Необходимо также учитывать несколько ограничений этого исследования. Поскольку исследование было наблюдательным и не включало контрольную группу, то провести прямую оценку эффективности препарата Релиф® Про не представлялось возможным. Ввиду открытого дизайна исследования может быть

вынесена потенциальная систематическая ошибка оценки. Кроме того, стандартные клинические условия подразумевали невозможность контроля применения сопутствующей терапии и невозможность получать данные во всех временных точках, что могло негативно сказаться на интерпретации данных.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования подтвердили эффективность и безопасность исследуемого препарата Релиф® Про при применении его у пациентов с острым геморроем 1–2 степени и обострением хронического геморроя. На фоне применения препарата в виде крема, суппозиториев или их комбинации существенно и за короткий срок уменьшались степень тяжести геморроидальной болезни, выраженность основных симптомов заболевания и размеры геморроидальных узлов. Мониторинг безопасности медицинского применения препарата подтвердил его хорошую переносимость и отсутствие влияния на показатели жизненно-важных функций.

В процессе исследования получены ценные данные, характеризующие популяцию пациентов, подходы к диагностике и терапии геморроя в реальной клинической практике. Кроме того, получены дополнительные сведения о приверженности пациентов рекомендациям врача, удовлетворенности пациента и врача-исследователя лечением, а также произведена оценка предпочтений пациентов в отношении лекарственной формы исследуемого препарата и его потребительских свойств.

**СПОНСОР ИССЛЕДОВАНИЯ:** АО «Байер»

**ФИНАНСИРОВАНИЕ:** Наблюдательное исследование проведено при организационной и финансовой поддержке компании АО «Байер».

Авторы благодарят сотрудников контрактной исследовательской организации «Smooth Drug Development» за помощь в сборе и статистической обработке данных, а также в обеспечении качества исследования.

Авторы благодарят сотрудников компании «Байер» — менеджера по клиническим и доклиническим исследованиям Льва Никитина и медицинского советника Ирину Орловскую — за помощь в организации и проведении исследования и техническую помощь при написании статьи.

**УЧАСТИЕ АВТОРОВ:**

Концепция и дизайн исследования: *Костарев И.В., Агапов М.А.*

Сбор и обработка материалов: *Агапов М.А., Грошилин В.С., Дваладзе Л.Г., Костарев И.В., Творогов Д.А., Чургулиа М.З.*

Статистическая обработка: *ООО «Смуз Клиникал Трайлз»*

Написание текста: *Агапов М.А., Грошилин В.С., Дваладзе Л.Г., Костарев И.В., Творогов Д.А., Чургулиа М.З.*

Редактирование: *Агапов М.А., Грошилин В.С., Дваладзе Л.Г., Костарев И.В., Творогов Д.А., Чургулиа М.З.*

**AUTHORS CONTRIBUTION**

Concept and design of the study: *Ivan V. Kostarev, Mikhail A. Agapov*

Collection and processing of the material: *Mikhail A. Agapov, Vitaly S. Groshilin, Liya G. Dvaladze, Ivan V. Kostarev, Dmitry A. Tvorogov, Mamuka Z. Churgulia*

Statistical processing: *Smooth Clinical Trials LLC*

Writing of the text: *Mikhail A. Agapov, Vitaly S. Groshilin, Liya G. Dvaladze, Ivan V. Kostarev, Dmitry A. Tvorogov, Mamuka Z. Churgulia*

Editing: *Mikhail A. Agapov, Vitaly S. Groshilin, Liya G. Dvaladze, Ivan V. Kostarev, Dmitry A. Tvorogov, Mamuka Z. Churgulia*

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ (ORCID)**

Костарев Иван Васильевич — доктор медицинских наук, доцент кафедры колопроктологии РМАНПО, заведующий отделением малоинвазивной проктологиии тазовой хирургии ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России; ORCID 0000-0002-1778-0571.

Агапов Михаил Андреевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением хирургии №1 Университетской клиники МГУ имени М.В. Ломоносова; ORCID 0000-0002-6569-7078.

Грошилин Виталий Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней №2 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава РФ; ORCID 0000-0001-9927-8798

Дваладзе Лия Георгиевна — кандидат медицинских наук, хирург, колопроктолог II хирургического отделения ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л.Г. Соколова» ФМБА России

Творогов Дмитрий Анатольевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургии им. Н.Д. Монастырского Северо-Западного Государственного Медицинского Университета им. И.И. Мечникова, хирург, колопроктолог II хирургического отделения ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л.Г. Соколова» ФМБА России

Чургулиа Мамука Зурабович — кандидат медицинских наук, хирург, колопроктолог II хирургического отделения ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л.Г. Соколова» ФМБА России

**INFORMATION ABOUT THE AUTORS (ORCID)**

Ivan V. Kostarev — Doctor of Medical Sciences, Associate docent of the Department of Coloproctology of Federal State Budgetary Educational Institution of Continious Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education", Head of the Department of miniinvasive proctology and pelvic surgery of the Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology; ORCID 0000-0002-1778-0571.

Mikhail A. Agapov — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Surgery No. 1 of the University Clinic of Lomonosov Moscow State University; ORCID 0000-0002-6569-7078.

Vitaly S. Groshilin — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Surgical Diseases No. 2 of the Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; ORCID 0000-0001-9927-8798

Liya G. Dvaladze — Candidate of Medical Sciences, surgeon, coloproctologist of the II Surgical Department of the FSBI "Northwest District Scientific and Clinical Center named after L.G. Sokolov" FMBA of Russia

Dmitry A. Tvorogov — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Surgery named after N.D. Monastyrsky North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, surgeon, coloproctologist of the II surgical Department of the FSBI "North-Western District Scientific and Clinical Center named after L.G. Sokolov" FMBA of Russia

Mamuka Z. Churgulia — Candidate of Medical Sciences, surgeon, coloproctologist of the II Surgical Department of the FSBI "Northwest District Scientific and Clinical Center named after L.G. Sokolov" FMBA of Russia

## ЛИТЕРАТУРА

1. Шелыгин Ю.А., Благодарный Л.А. Справочник колопроктолога. М.: Литтера. 2012; с. 64–89.
2. Воробьев Г.И., Шелыгин Ю.А., Благодарный Л.А. Геморрой. М.: Литтера, 2010; сс. 38–40, 114–116, 137–138, 154–183.
3. Corman ML. Hemorrhoids. In: Corman ML, eds. Colon and rectal surgery. 6th ed. Philadelphia, USA: Lippincott; 2013; pp. 272–366.
4. Wald A, Bharucha AE, Cosman BC, Whitehead WE. ACG clinical guideline: management of benign anorectal disorders. *Am J Gastroenterol*. 2014;109:1141–1157, (Quiz) 1058.
5. Bradley RD, et al. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Management of Hemorrhoids. *Dis Colon Rectum*. 2018;61:284–292.
6. Johanson JF, Sonnenberg A. The prevalence of hemorrhoids and chronic constipation: an epidemiologic study. *Gastroenterology*. 1990;98:380–386.
7. Wienert V., Llitz H., Raulf F. Handbuch Ha¨morrhoidalleiden. *Uni-Med Brennen*. 2008; 30.
8. Kaidar-Person O, Person B, Wexner SD. Hemorrhoidal disease: a comprehensive review. *J Am Coll Surg*. 2007;204:102–117.
9. Acheson AG, Scholefield JH. Management of haemorrhoids. *BMJ*. 2008;336: 380–383
10. Martinez-Zapata MJ, Vernooij RW, Uriona Tuma SM, Stein AT, et al. Phlebotonics for venous insufficiency. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Apr 6;4(4):CD003229. DOI: 10.1002/14651858.CD003229.pub3. Update in: Cochrane Database Syst Rev. 2020 Nov 3;11:CD003229. PMID: 27048768; PMCID: PMC7173720.
11. Pauwels R. Mode of action of corticosteroids in asthma and rhinitis. *Clin Allergy*. 1986;16:281–288.
12. Truss M, Beato M. Steroid hormone receptors: interaction with deoxyribonucleic acid and transcription factors. *Endocr Rev*. 1993;14:459–479.
13. Schimmer BP, Parker KL. Adrenocorticotropic hormone; Adrenocortical steroids and their synthetic analogs; inhibitors of the synthesis and actions of adrenocortical hormones. In: Hardman J.G., Limbird L.E., Goodman Gilman A (Hrsg.), Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (10. Aufl.). New York, McGraw-Hill. 2001; p. 1649–1678.
14. Corman ML. Colon and rectal surgery. 5th ed. Philadelfia: Lippincott; 2004.
15. Neiger AHE. The symptomatic therapy of hemorrhoids and anal eczema — a report of experiences from proctology practice. *Schweiz Rundsch Med Prax*. 1990;79:918–920.
16. Abramowitz L, Weyandt G, Havlickova B. The diagnosis and management of haemorrhoidal disease from a global perspective. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31(1):1–58.
17. Иванов В.В., Лебедев И.С., Благодарный Л.А. Роль местной терапии болевого синдрома у пациентов после геморроидэктомии. *Колопроктология*. 2019;19(4):110–115. DOI: 10.33878/2073-7556-2019-18-4-110-115
18. Шелыгин Ю.А., Фролов С.А., Титов А.Ю., Благодарный Л.А., и соавт. Клинические рекомендации Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению геморроя. *Колопроктология*. 2019;18(1):7–38. DOI: 10.33878/2073-7556-2019-18-1-7-38

## REFERENCES

1. Shelygin Yu.A., Blagodarny L.A. Reference of coloproctologist. Moscow: Literra. 2012; c. 64–89. (in Russ.).
2. Vorobiev G.I., Shelygin Yu.A., Blagodarny L.A. Haemorrhoids. M.: Littera. 2010; pp. 38–40, 114–116, 137–138, 154–183. (in Russ.).
3. Corman ML. Hemorrhoids. In: Corman ML, eds. Colon and rectal surgery. 6th ed. Philadelphia, USA: Lippincott; 2013; pp. 272–366.
4. Wald A, Bharucha AE, Cosman BC, Whitehead WE. ACG clinical guideline: management of benign anorectal disorders. *Am J Gastroenterol*. 2014;109:1141–1157, (Quiz) 1058.
5. Bradley RD, et al. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Management of Hemorrhoids. *Dis Colon Rectum*. 2018;61:284–292.
6. Johanson JF, Sonnenberg A. The prevalence of hemorrhoids and chronic constipation: an epidemiologic study. *Gastroenterology*. 1990;98:380–386.
7. Wienert V., Llitz H., Raulf F. Handbuch Ha¨morrhoidalleiden. *Uni-*

*Med Brennen*. 2008; 30.
8. Kaidar-Person O, Person B, Wexner SD. Hemorrhoidal disease: a comprehensive review. *J Am Coll Surg*. 2007;204:102–117.
9. Acheson AG, Scholefield JH. Management of haemorrhoids. *BMJ*. 2008;336: 380–383
10. Martinez-Zapata MJ, Vernooij RW, Uriona Tuma SM, Stein AT, et al. Phlebotonics for venous insufficiency. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Apr 6;4(4):CD003229. DOI: 10.1002/14651858.CD003229.pub3. Update in: Cochrane Database Syst Rev. 2020 Nov 3;11:CD003229. PMID: 27048768; PMCID: PMC7173720.
11. Pauwels R. Mode of action of corticosteroids in asthma and rhinitis. *Clin Allergy*. 1986;16:281–288.
12. Truss M, Beato M. Steroid hormone receptors: interaction with deoxyribonucleic acid and transcription factors. *Endocr Rev*. 1993;14:459–479.
13. Schimmer BP, Parker KL. Adrenocorticotropic hormone; Adrenocortical steroids and their synthetic analogs; inhibitors of the synthesis and actions of adrenocortical hormones. In: Hardman J.G., Limbird L.E., Goodman Gilman A (Hrsg.), Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (10. Aufl.). New York, McGraw-Hill. 2001; p. 1649–1678.
14. Corman ML. Colon and rectal surgery. 5th ed. Philadelfia: Lippincott; 2004.
15. Neiger AHE. The symptomatic therapy of hemorrhoids and anal eczema — a report of experiences from proctology practice. *Schweiz Rundsch Med Prax*. 1990;79:918–920.
16. Abramowitz L, Weyandt G, Havlickova B. The diagnosis and management of haemorrhoidal disease from a global perspective. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31(1):1–58.
17. Ivanov V.V., Lebedev I.S., Blagodarny L.A. Role of local therapy of pain syndrome in patients after hemorroidectomy. *Koloproktologia*. 2019;19(4):110–115. (in Russ.). DOI: 10.33878/2073-7556-2019-18-4-110-115
18. Shelygin Yu.A., Frolov S.A., Titov A.Yu., Blagodarny L.A., et al. Clinical recommendations of the Association of Coloproctology of Russia on the diagnosis and treatment of hemorrhoids. *Koloproktologia*. 2019;18(1):7–38. (in Russ.). DOI: 10.33878/2073-7556-2019-18-1-7-38