

# ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ НОВОГО ПРЕПАРАТА ФИССАРИО ДЛЯ НАРУЖНОГО ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОЙ АНАЛЬНОЙ ТРЕЩИНЫ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ГЕМОРРОИДАЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ

Селиверстов Д.В., Гетьман М.А., Мануилов Д.М.,  
Хубезов Д.А., Кузнецов А.В., Юдин В.А., Новиков С.В.,  
Родимов С.В., Пучков Д.К., Ермилова Т.П., Морозова Н.В.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования «Рязанский государственный медицинский  
университет им. акад. И.П.Павлова» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации, г. Рязань

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ.** Доказать преимущественную эффективность препарата Фиссаро по сравнению с препаратом Релиф Адванс при терапии анальной трещины и подтвердить данные по его безопасности, полученные на предшествующих этапах разработки.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Было проведено многоцентровое, открытое, рандомизированное, сравнительное клиническое исследование в параллельных группах с активным контролем (мазь Релиф Адванс) на базе 18 центров в России с участием 188 пациентов. Участие в исследовании приняли пациенты, имеющие глубокие и поверхностные анальные трещины в сочетании с хроническим геморроем. Пациенты применяли исследуемые препараты 2 раза в день в течение 28 дней. Первичным критерием оценки эффективности являлась доля пациентов с полным заживлением анальной трещины и эпителизацией на День 28 от начала терапии. Также было выполнено исследование фармакокинетики: определялась концентрация нифедипина в плазме крови. Оценка безопасности проводилась на основании частоты и характера зарегистрированных нежелательных явлений.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** Анализ эффективности продемонстрировал статистически значимые различия в пользу исследуемого препарата по сравнению с препаратом сравнения по первичному показателю эффективности – доля пациентов с заживлением анальной трещины на День 28. Разность долей ответов между группой исследуемого препарата и препарата сравнения в популяции полного набора данных (с восстановлением пропущенных значений) составила 24,5% (двусторонний 95% ДИ для разности долей [11,9; 37,0%],  $p < 0,001$ ), отношение долей 1,4. Анализ фармакокинетики на основании концентраций нифедипина в плазме крови показал, что после однократного ректального и местного нанесения наблюдаемые концентрации нифедипина в плазме крови существенно ниже терапевтического диапазона. В ходе исследования наиболее часто встречающиеся нежелательные явления относились к нарушениям со стороны желудочно-кишечного тракта, а также к реакциям в месте нанесения препарата. В исследовании не были зарегистрированы серьезные нежелательные явления, серьезные непредвиденные лекарственные реакции или случаи смерти. В ходе исследования не было отмечено влияния препарата Фиссаро на показатели клинического, биохимического анализа крови, общего анализа мочи и ЭКГ.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Препарат Фиссаро, мазь для ректального и наружного применения, является эффективным и безопасным средством для местной терапии острых анальных трещин в сочетании с хроническим геморроем. Фиссаро продемонстрировал более чем на 40% большую эффективность по сравнению с препаратом Релиф Адванс по показателю заживления анальной трещины на 28-й день лечения.

**[Ключевые слова: Фиссаро, анальная трещина, геморрой, нифедипин, лидокаин, клиническое исследование]**

## THE EFFICACY AND SAFETY OF THE NEW DRUG FISSARIO IN CLINICAL USAGE FOR THE TOPICAL TREATMENT OF THE ACUTE ANAL FISSURE ASSOCIATED WITH CHRONIC HEMORRHOID DISEASE

Seliverstov D.V., Getman M.A., Manuilov D.M., Khubezov D.A., Kuznetsov A.V.,  
Yudin V.A., Novikov L.A., Rodimov S.V., Puchkov D.K., Ermilova T.P., Morozova N.V.  
Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

**AIM.** To prove primary efficiency of Fissario in comparison with RelifAdvans for anal fissure therapy and to confirm previously received safety data.

**MATERIAL AND METHODS.** Multicenter, open, randomized, comparative clinical trial in parallel groups with active control (RelifAdvans) was conducted at 18 clinical centers in Russia, 188 patients participated. Patients with deep and superficial anal fissure in combination with chronic hemorrhoids were eligible for participation in trial. Patients administered investigational drugs 2 times a day for 28 days. Efficacy primary endpoint assessed as part of patients with full healing of anal fissure and epithelization on Day 28 from start of therapy. Also pharmacokinetics research was performed: concentration of Nifedipine in blood plasma was assessed. Safety assessment was performed based on frequency and

character of registered adverse events.

**RESULTS.** Efficacy analysis showed statistically significant differences in favor of investigational drug in comparison with comparator on efficacy primary endpoint – part of patients with healing of anal fissure at Day 28. Difference of parts of defendants between group of investigational drug and comparator in full data population (with replacement of missed data) was 24,5% (two-sided confidence interval 95% for a difference of parts [11,9; 37,0 %],  $p < 0,001$ ), ratio of parts 1,4. Pharmacokinetics analysis based on Nifedipine concentration in plasma showed that observed concentration of Nifedipine in plasma after single rectal and topical use are significantly lower than therapeutic range. Most common adverse events registered during trial were gastrointestinal tract reactions and reactions at investigational drug application site. No serious adverse events, no serious unexpected adverse drug reactions nor cases of death were registered during trial. No influence of Fissario on results of clinical blood tests, biochemical blood tests, general urinalysis and ECG were registered during trial.

**CONCLUSION.** Fissario, ointment for rectal and topical use, is an effective and safe drug, for local therapy of acute anal fissure in combination with a chronic hemorrhoids. Fissario achieved more than 40% superiority in comparison with Relif Advans based on anal fissure epithelialization rate at Day 28 of treatment.

**[Key words: Fissario, anal fissure, hemorrhoid, nifedipine, lidocaine, clinical trial]**

**Адрес для переписки: ФДПО ФГБОУ ВО РязГМУ им. акад. И.П.Павлова МЗ РФ,  
ул. Интернациональная, д. 3А, Рязань, 390039, тел.: + 7 (910) 642 42 22, e-mail: doctor.ryazan@mail.ru**

## ВВЕДЕНИЕ

Анальная трещина является одним из самых распространенных колопроктологических заболеваний с заболеваемостью от 20 до 23 на 1000 человек взрослого населения [1], что составляет 11-15% среди болезней толстой кишки. Заболевание более характерно для трудоспособного населения, при этом чаще других от него страдают женщины среднего возраста [2,3]. Без своевременного лечения, в условиях персистирующего спазма внутреннего анального сфинктера и нарушения микроциркуляции в его тканях, в анальных трещинах может формироваться воспалительный инфильтрат, который увеличивает гипертонус мускулатуры сфинктера и может приводить к переходу процесса в хроническое течение [2,4]. Особенно тяжело, с выраженным болевым синдромом и проявлениями геморроидальной болезни, протекает острая анальная трещина у пациентов на фоне хронической геморроидальной болезни [3].

На настоящий момент в Российской Федерации не зарегистрированы лекарственные препараты для специализированного лечения анальной трещины. Поэтому, местная (наружная) медикаментозная терапия анальной трещины, тем более на фоне хронической геморроидальной болезни, остается актуальной проблемой колопроктологии.

Компанией «НоваМедика», Россия, был разработан инновационный препарат Фиссарио – фиксированная комбинация нифедипина 0,3% с лидокаином 2,0% в уникальной лекарственной форме – гелеобразная мазь на водной основе. Благодаря использованию нанотехнологий, впервые в мире удалось достигнуть концентрации нифедипина в лекарственной форме на водной основе в 0,3%, что более чем в 50 раз выше предельной растворимости нифедипина в воде, а также обеспечить стабильность препарата в течение всего срока годности. Преимуществом формы на водной основе

являются пролонгированное действие, удобство применения для пациентов, наличие увлажняющего действия на слизистые. При попадании на кожу или одежду гелеобразная мазь на водной основе легко смывается водой, не оставляя следов, что обеспечивает приверженность больных к лечению данной лекарственной формой [5]. Уникальность разработки подтверждена двумя патентными заявками, в том числе, международной.

Данная комбинация ранее не была зарегистрирована для медицинского применения в России, однако имеются зарубежные публикации, свидетельствующие о перспективности применения нифедипина, в том числе при его комбинации с лидокаином, в качестве местного препарата для терапии пациентов с острой и хронической анальной трещиной [6-8]. Разработка препарата Фиссарио ориентирована на решение проблемы отсутствия эффективных лекарственных препаратов, специфических для терапии анальных трещин.

Фармакологическая активность препарата Фиссарио обусловлена действием его компонентов. Нифедипин является блокатором медленных кальциевых каналов, он устраняет спазм внутреннего анального сфинктера и улучшает микроциркуляцию в его ишемизированных тканях. Лидокаин является анестетиком и после нанесения местно и в просвет анального канала обеспечивает эффективное обезболивание, препятствующее усилению рефлекторного спазма мышц сфинктера в связи с болями при дефекации.

В рамках проведенного исследования препарат Фиссарио оценивался по сравнению с препаратом сравнения Релиф Адванс, одобренным к медицинскому применению в РФ, в том числе, для лечения анальных эрозий и трещин. Релиф Адванс, мазь для ректального и наружного применения (АО «Байер», Россия), использовавшийся в исследовании в качестве препарата сравнения, содержит в своем составе анестетик бензокаин 20% в качестве действующего

щего вещества в сочетании с маслом печени акулы 3% в качестве вспомогательного компонента. Бензокаин оказывает обезболивающий эффект, а масло печени акулы обладает местным противовоспалительным, гемостатическим, ранозаживляющим и иммуномодулирующим действием. Выбор мази с описанным составом в качестве препарата сравнения позволил оценить эффективность и целесообразность местного применения нифедипина, содержащегося в исследуемом препарате Фиссарио, в терапии анальной трещины. Целью исследования было доказать преимущественную эффективность препарата Фиссарио по сравнению с препаратом сравнения при терапии анальной трещины и подтвердить данные по его безопасности, полученные на предшествующих этапах разработки.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучение препарата Фиссарио было проведено в форме многоцентрового, открытого, рандомизированного, сравнительного клинического исследования в параллельных группах с активным контролем (мазь Релиф Адванс). Исследование проводилось в амбулаторных условиях на базе 18 клинических центров в России, в том числе в ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации на клинической базе ГБУ РО «Рязанская областная клиническая больница», г. Рязань.

Проведение основного исследования препарата Фиссарио, а также дополнительного под-исследования фармакокинетики было одобрено Министерством Здравоохранения Российской Федерации, Центральным Этическим Комитетом, а также Локальными Этическими Комитетами каждого участвовавшего в исследовании центра. Исследование включало 6 визитов пациентов в исследовательский центр. Процедуры скрининга проводились после подписания Информированного согласия на участие в исследовании. Скрининг проходили пациенты мужского и женского пола с предварительным диагнозом острая анальная трещина.

Всего дали информированное согласие на участие в исследовании и прошли скрининг 192 пациента. 4 пациента выбыли на этапе скрининга до рандомизации по различным причинам.

Во время проведения процедур скрининга анальная трещина и геморроидальные узлы были оценены у пациентов посредством аноскопии по следующим критериям:

*Анальная трещина:*

0 – наличие глубокой трещины;

1 – поверхностная трещина;

2 – частичная эпителизация;

3 – полное заживление и эпителизация трещины.

*Геморрой:*

1 стадия – выступающие в просвет анального канала геморроидальные узлы без выпадения;

2 стадия – выпадение геморроидальных узлов с самостоятельным вправлением в анальный канал, с/без кровотечения;

3 стадия – выпадение геморроидальных узлов с необходимостью их ручного вправления в анальный канал, с/без кровотечения;

4 стадия – постоянное выпадение геморроидальных узлов с невозможностью их вправления в анальный канал, с/без кровотечения.

К участию в исследовании подходили пациенты, имеющие глубокие и поверхностные анальные трещины (категории 0-1 по результатам аноскопии на скрининге) в сочетании с хроническим геморроем 1-2 стадии вне периода обострения.

Скрининг в исследование успешно прошли 188 пациентов, которые были рандомизированы в соотношении 1:1 в группы исследуемого препарата Фиссарио и препарата сравнения Релиф Адванс. Рандомизация пациентов проводилась при помощи комплексной рандомизационной веб-системы (Interactive Web Response System (IWRS)). Пациенты были равномерно распределены между группами лечения по демографическим и другим исходным характеристикам.

У всех принимавших участие в исследовании пациентов была одна анальная трещина задней (n=154), передней (n=26) или боковой (n=8) локализации с длительностью существования от 3 до 156 дней (средняя длительность – 17,20±25,11 дней, медиана – 8,50 дней). У 116 пациентов были поверхностные трещины (категория 1 по аноскопии на скрининге), у 72 пациентов были глубокие анальные трещины (категория 0 по аноскопии на скрининге). Через 7 дней после старта терапии пациенты приходили в исследовательский центр на Визит 2 для проведения оценки безопасности лечения и приверженности пациента назначенной терапии. Последующие Визиты 3 и 4 проводились на 14 и 28 дни от начала терапии (±1 день), на них оценивалась эффективность и безопасность терапии, а также приверженность пациента назначенной терапии. Визит последующего наблюдения проводился через 14 дней после окончания лечения (Визит 5/День 42±2) для контроля безопасности терапии и оценки состояния анальной трещины. В случае повторного возникновения дефекта ано-

дермы с прежней локализацией (категории 0-2 по данным аноскопии) после того, как была зарегистрирована его полная эпителизация на предыдущих визитах, регистрировался рецидив анальной трещины.

Во время участия в исследовании пациенты применяли препараты Фиссарио и Релиф Адванс местно на перианальную область и интраанально на глубину примерно 1 см 2 раза в день с интервалом около 12 часов в течение 28 дней (4 недель). Пациентам рекомендовалось применять исследуемые препараты, по возможности, после дефекации и выполнения гигиенических процедур перианальной области.

Длительность терапии в исследовании составила от 7 до 28 дней (средняя длительность –  $27,8 \pm 1,84$  дней, медиана – 28 дней). Количество нанесений препаратов за период терапии составило от 14 до 56 раз (среднее  $55,55 \pm 3,69$  раз, медиана 56 раз). Суммарная полученная доза – препаратов составляла от 10,6 до 79,1 г мази.

184 пациента (по 92 пациента каждой группы) завершили исследование по протоколу. 4 пациента досрочно завершили участие в исследовании, в том числе, 1 пациент – из-за непереносимости препарата Релиф Адванс (развитие аллергического дерматита).

Первичным критерием оценки эффективности в исследовании являлась доля пациентов с полным заживлением анальной трещины и эпителизацией (категория 3 по данным аноскопии) на День 28 от начала терапии. Основной анализ эффективности по первичной конечной точке проводился с построением 95%-го двустороннего доверительного интервала для разности долей (исследуемый препарат – препарат сравнения). Время до ответа рассчитывалось как интервал в днях от даты первого применения препарата до даты аноскопии, когда было впервые зарегистрировано заживление анальной трещины. Данные всех 188 рандомизированных пациентов были включены в анализ эффективности исследуемой терапии в популяции полного набора данных для оценки эффективности (далее – популяция FAS). В анализ эффективности популяции по протоколу (далее – популяция PP) были включены данные 153 (81,4%) пациентов. Данные 14 (14,9%) пациентов из группы Фиссарио и 21 (22,3%) пациента из группы Релиф Адванс не были включены в популяцию по протоколу (популяция PP) в связи с наличием отклонений от протокола, потенциально влияющих на заживление трещины.

Одним из вторичных критериев эффективности было изменение средних значений интенсивности боли во время дефекации и максимальной боли

при оценке по Визуально Аналоговой Шкале (ВАШ) на Визитах День 7, 14, 28, 42 по сравнению с исходными данными.

Также было выполнено исследование фармакокинетики (ФК) препарата Фиссарио. Для исследования фармакокинетики были отобраны 12 пациентов мужского и женского пола, подписавшие Информированное согласие на взятие образцов крови для исследования ФК на скрининге, соответствующие критериям включения/невключения в ФК исследование на скрининге и Визите 1, распределенные в группу лечения исследуемым препаратом.

Образцы крови отбирались на Визите 1 (День 1) в течение 12 часов после первого применения препарата в следующие временные точки (по отношению ко времени применения препарата Фиссарио): до нанесения препарата (-30-0 мин), через 20 мин., 40 мин., 60 мин., 1 ч. 30 мин., 2 ч., 4 ч., 6 ч., 8 ч., 12 ч. после нанесения препарата. Перед самостоятельным нанесением препарата под контролем врача-исследователя пациенты, участвующие в ФК исследовании, опорожняли кишечник при помощи микроклизмы.

Для изучения фармакокинетики препарата Фиссарио после однократного применения определялась концентрация нифедипина в плазме крови валидированным методом высокоэффективной жидкостной хроматографии/тандемной масс-спектрометрии (ВЭЖХ-МС/МС) в центральной лаборатории.

Оценка безопасности применения препарата Фиссарио проводилась на основании частоты и характера зарегистрированных нежелательных явлений. Нежелательные явления регистрировались во время клинического, лабораторного и инструментального обследования пациентов, а также по результатам опроса пациентов. Данные всех 188 рандомизированных пациентов были включены в анализ безопасности исследуемой терапии.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ эффективности препаратов исследования по первичному показателю эффективности продемонстрировал статистически значимое преимущество исследуемого препарата Фиссарио по сравнению с препаратом Релиф Адванс в популяции FAS и в популяции PP. Дополнительный анализ первичного показателя эффективности в популяции FAS без восстановления пропущенных значений у преждевременно выбывших пациентов продемонстрировал аналогичные результаты.

Анализ данных в популяции FAS показал, что тера-

Таблица 1. Доли пациентов, ответивших на терапию, по визитам исследования (популяция FAS, анализ LOCF/BOCF- с восстановлением пропущенных значений)

| Визит     | Доля ответов и 95% ДИ   |                         | Разность долей | 95% ДИ*        | Значение р** |
|-----------|-------------------------|-------------------------|----------------|----------------|--------------|
|           | Фиссарио<br>N = 94      | Релиф Адванс<br>N = 94  |                |                |              |
| День 14±1 | 17 (18,1%) [10,3; 25,9] | 8 (8,5%) [2,9; 14,2]    | 9,6%           | [0,0%; 19,2%]  | 0,053        |
| День 28±1 | 78 (83,0%) [75,4; 90,6] | 55 (58,5%) [48,6; 68,5] | 24,5%          | [11,9%; 37,0%] | <0,001       |
| День 42±2 | 83 (88,3%) [81,8; 94,8] | 78 (83,0%) [75,4; 90,6] | 5,3%           | [-4,7%; 15,3%] | 0,298        |

\* Асимптотический двусторонний доверительный интервал Вальда для разности долей.

\*\* р-значения для двустороннего критерия  $\chi^2$

пия препаратом Фиссарио характеризуется более быстрым заживлением: у 18,1% пациентов достигнуто полное заживление трещины через 14 дней от начала лечения, а на 28 день терапии полное заживление достигнуто у 83,0% пациентов. При лечении препаратом Релиф Адванс такой процент пациентов с заживлением трещины (83,0% пациентов) наблюдался на 14 дней позднее. Время до заживления анальной трещины было значимо меньше среди пациентов, получавших препарат Фиссарио ( $p < 0,001$ ).

Результаты оценки долей пациентов с полным заживлением анальной трещины (категория 3 по данным аноскопии) с соответствующими 2-сторонними 95%-ми доверительными интервалами для разных периодов лечения, а также с разбивкой по группам лечения приведены в таблице 1.

Медианы времени до заживления анальной трещины составили 29 дней в обеих группах лечения, однако оценка распределения времени до ответа продемонстрировала, что приблизительно у 25% пациентов, получавших мазь Фиссарио, заживление анальной трещины наступало на 14 дней раньше пациентов, получавших мазь Релиф Адванс (29 против 43 дней). В группе пациентов, получавших мазь Фиссарио, заживление происходило до 16 дня включительно у большего числа пациентов (приблизительно на 10%). Время до заживления анальной трещины было значимо меньше среди пациентов, получавших препарат Фиссарио ( $p = 0,001$ ).

Анализ фармакокинетики препарата Фиссарио на основании концентраций нифедипина в плазме крови показал, что после однократного ректального и местного нанесения препарат быстро всасывается в кровь, медиана времени достижения максимальной концентрации ( $T_{max}$ ) составляла 0,67 часа (40 мин). Нифедипин определялся в плазме крови в диапазоне концентраций <0,05-2,08 нг/мл. Наблюдаемые концентрации нифедипина в плазме крови были существенно ниже терапевтического диапазона для развития системных эффектов, который составляет 15-35 нг/мл. Среднее геометрическое значение  $C_{max}$  составило 0,85 нг/мл (медиана 1,0 нг/мл), среднее геометрическое значение  $AUC_{0-t}$  4,01 ч·нг/мл (медиана 4,83 ч·нг/мл)

или 240,58 мин·нг/мл (медиана 290 мин·нг/мл). Значения константы элиминации ( $K_d$ ) и связанных с ней параметров выведения ( $T_{1/2}$ ,  $AUC_{0-\infty}$ ) были рассчитаны по усредненным концентрационным данным после исключения данных 4 пациентов со значительными колебаниями концентраций. Медиана периода полувыведения по разным оценкам находилась в пределах 5,2-7,6 часов (313-452 мин.). Таким образом, однократное ректальное и местное нанесение 0,3% мази с нифедипином в дозе примерно 1 г является безопасным у пациентов с повреждением слизистой анального канала и расширением геморроидальных вен, так как абсорбция препарата приводит к появлению в плазме крови очень низких концентраций нифедипина, не достигающих терапевтического диапазона (медиана  $C_{max}$  в 15 раз меньше нижней границы терапевтических концентраций, максимальное значение  $C_{max}$  – в 7 раз меньше).

Динамика боли в заднем проходе оценивалась на основании изменения средних значений интенсивности боли во время дефекации и максимальной боли в заднем проходе за период 24 часа с помощью шкалы ВАШ на Визитах 2, 3, 4, 5 по сравнению с исходными значениями. Для анализа показателя использовались данные дневника пациента по интенсивности боли за 24-часовые периоды, усредненные за 5 дней до каждого визита. В обеих группах лечения на всех визитах наблюдалось снижение абсолютных значений выраженности боли в заднем проходе во время дефекации или сразу после нее, которое постепенно нарастало к Визиту День 42. Среднее абсолютное уменьшение выраженности болевого синдрома во время дефекации в группе исследуемого препарата составило  $-2,1 \pm 0,2$  баллов (День 7),  $-3,9 \pm 0,2$  баллов (День 14±1),  $-5,8 \pm 0,1$  баллов (День 28±1),  $-6,3 \pm 0,1$  баллов (День 42±2). На всех визитах Фиссарио показал преимущество по показателям уменьшения выраженности болевого синдрома по сравнению с Релиф Адванс, однако отличия с группой препарата сравнения не были статистически значимыми (95%-ные доверительные интервалы для рассчитанных разностей средних изменений включали ноль на всех визитах,  $p > 0,05$ ), вероятно из-за

недостаточного для оценки данного параметра объема выборки, который был рассчитан для подтверждения первичной точки эффективности. При оценке относительных изменений показателя по сравнению с исходными значениями по визитам исследования были получены сходные результаты. Средняя приверженность терапии в популяции оценки безопасности составила  $95,2\pm 13,7$  (медиана – 94,1%), в популяции по протоколу –  $97,6\pm 9,0$  (медиана – 95,1%).

В ходе исследования, наиболее часто встречающиеся нежелательные явления относились к нарушениям со стороны желудочно-кишечного тракта, а также к реакциям в месте нанесения препарата – болезненность в месте нанесения и зуд. Распределение частоты возникших после начала терапии нежелательных явлений, показало, что частота их регистрации была сходной в группах Фиссарио и препарата сравнения.

1 (0,5%) пациент из группы Релиф Адванс завершил участие в исследовании досрочно в связи с возникновением аллергического дерматита. В группе препарата Фиссарио нежелательные явления, приведшие к отмене терапии, не регистрировались.

В исследовании не были зарегистрированы серьезные нежелательные явления, серьезные непредвиденные лекарственные реакции или случаи смерти. В ходе исследования не было отмечено влияние препарата Фиссарио на показатели клинического, биохимического анализа крови и общего анализа мочи. В исследовании по результатам оценки ЭКГ, ЧСС, интервалов PR, QRS, QT, QTc не было выявлено влияние препарата Фиссарио на функцию сердца. Во время исследования не регистрировались клинически или статистически значимые изменения средних значений интервала QT/QTc по сравнению с исходными значениями на скрининге и группой препарата сравнения.

На основании полученных данных по эффективности и безопасности, можно сделать вывод, что Фиссарио, мазь для ректального и наружного применения, при нанесении 2 раза в сутки в течение 28 дней эффективна и безопасна при лечении острой анальной трещины на фоне хронической геморроидальной болезни, что выражается в полном заживлении и эпителизации дефекта анодермы у 83,0% пациентов.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Анализ эффективности исследуемого препарата Фиссарио в популяциях FAS и PP продемонстрировал статистически значимые различия в пользу исследуемого препарата по сравнению с препара-

том Релиф Адванс по первичному показателю эффективности – доля пациентов с заживлением анальной трещины на День 28. Разность долей ответчиков между группой исследуемого препарата и препарата сравнения в популяции FAS (анализ LOCF/BOCF- с восстановлением пропущенных значений) составила 24,5% (двусторонний 95% ДИ для разности долей [11,9; 37,0%],  $p<0,001$ ), отношение долей 1,4, то есть эффективность Фиссарио на День 28 была более чем на 40% выше по сравнению с Релиф Адванс. Дополнительный анализ первичного показателя эффективности в популяции FAS без восстановления пропущенных значений у преждевременно выбывших пациентов продемонстрировал аналогичные результаты.

Отношение шансов (OR) заживления анальной трещины на День  $28\pm 1$  для группы исследуемого препарата Фиссарио по сравнению с группой препарата Релиф Адванс определено на уровне 3,5 [95% ДИ: 1,76; 6,8] ( $p<0,001$ ) в популяции FAS и 4,4 [95% ДИ: 2,02; 9,8] ( $p<0,001$ ) – в популяции по протоколу. Данные результаты свидетельствуют о том, что при лечении препаратом Фиссарио шанс заживления острой анальной трещины через 4 недели возрастает в 3,46 и 4,44 раз, соответственно. Полученные результаты анализа первичного показателя эффективности – доля пациентов с заживлением анальной трещины на День  $28\pm 1$  доказывают преимущественную эффективность препарата Фиссарио в отношении первичного показателя эффективности.

При проведении анализа в подгруппе FAS-пациентов с имеющимися оценками на Визитах День 14 и День 42 различия с группой препарата сравнения являлись статистически значимыми на Визите День 14 ( $p=0,049$ ).

Рецидив анальной трещины на День  $42\pm 2$  наблюдался у 2 (2,6%) пациентов, получавших препарат Фиссарио, и отсутствовал в группе препарата Релиф Адванс. Межгрупповые различия по данному показателю были статистически не значимыми (-2,6%, 95% ДИ [-0,9; 6,1%]) ( $p=0,5$ ).

Обезболивающие препараты с целью купирования болей в заднем проходе принимали 20 (21,3%) пациентов, получавших препарат Фиссарио, и 25 (26,6%) пациентов, получавших Релиф Адванс. Различия между группами были статистически не значимыми (-5,3%, 95% ДИ [-17,5; 6,9%]) ( $p=0,5$ ).

В анализе чувствительности, выполненном для оценки влияния восстановления пропущенных значений у преждевременно выбывших пациентов, при сравнении групп с помощью модели обобщенных уравнений оценки (GEE) на День  $28\pm 1$  наблюдалось статистически значимое различие в пользу препарата Фиссарио (разница средних изменений

от исходного  $-0,40 \pm 0,20$  баллов [95% ДИ:  $-0,7801$ ;  $-0,01$ ],  $p=0,04$ ) по показателям снижения уровня боли.

При оценке абсолютных и относительных изменений средних значений максимальной боли за сутки (с учетом боли во время дефекации) получены результаты, аналогичные таковым для болевого синдрома при дефекации. Среднее абсолютное уменьшение максимальной боли за сутки в группе исследуемого препарата составило  $-1,90 \pm 0,22$  баллов (День 7),  $-3,49 \pm 0,22$  баллов (День 14 $\pm$ 1),  $-5,36 \pm 0,15$  баллов (День 28 $\pm$ 1),  $-5,92 \pm 0,12$  баллов (День 42 $\pm$ 2). Не было выявлено статистически значимых отличий между группами при оценке абсолютных и относительных изменений от исходных значений в основном анализе с учетом приема обезболивающих препаратов и замещением пропущенных значений у выбывших пациентов (LOCF), а также в анализах чувствительности без замещения пропущенных значений и без учета приема обезболивающих.

## ВЫВОДЫ

1. Препарат Фиссарио при терапии анальных трещин продемонстрировал преимущественную эффективность по сравнению с препаратом Релиф Адванс. Количество пациентов с заживлением анальной трещины на День 28 было более чем на 40% больше в группе Фиссарио по сравнению с группой Релиф Адванс.
2. Препарат Фиссарио обладает хорошим профилем безопасности и переносимости. Распределение частоты возникших нежелательных явлений показало, что частота их регистрации была сходной в группах Фиссарио и препарата сравнения. Препарат Фиссарио не обладает системным действием, не оказывает влияния на функцию сердечно-сосудистой системы, артериальное давление, частоту сердечных сокращений и проводимость сердца, не влияет на другие системы и функции организма, лабораторные показатели крови и мочи.
3. Препарат Фиссарио, мазь для ректального и наружного применения, является эффективной и безопасной фиксированной комбинацией, объединяющей в своем составе патогенетическую и симптоматическую составляющие терапии острых анальных трещин. Препарат Фиссарио является первым официальным препаратом мази нифедипина в России, его появление существенно расширяет возможности консервативной местной терапии анальных трещин в соответствии с «Клиническими рекомендациями по диагностике и лечению взрос-

лых пациентов с анальной трещиной» [1].

**Прозрачность исследования.** Исследование спонсировалось ООО «НоваМедика», Россия. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Экспертная комиссия Общероссийской Общественной Организации «Ассоциация колопроктологов России» // Клинические рекомендации по диагностике и лечению взрослых пациентов с анальной трещиной, М. – 2013.
2. Altomare, D.F. The management of patients with primary chronic anal fissure: a position paper / D.F.Altomare et al. // Tech. Coloproctol. – 2011. – № 15, – с. 135-141.
3. Благодарный, Л.А. Медикаментозное лечение геморроя и анальной трещины / Л.А.Благодарный, Г.И.Воробьев // Фармацевтический вестник. Общая Колопроктология, М. – 2006. – т. 2. – № 1 – с. 34
4. Antropoli, C. Nifedipine for local use in conservative treatment of anal fissures: preliminary results of a multicenter study. / C.Antropoli, P.Perrotti, M.Rubino et al. // Dis. Colon Rectum. – 1999. – № Aug 42 (8). – с. 1011-5.
5. Перцев, И.М. Фармацевтические и медико-биологические аспекты лекарств. / И.М.Перцев, И.А.Зупанец // Харьков: Изд-во НФАУ; 1999. – т. 1.
6. Golfam, F. The effect of topical nifedipine in treatment of chronic anal fissure. / F.Golfam, P.Golfam, A.Khalaj et al. // Acta Med. Iran. – 2009. – № Sep-Oct 48 (5), – с. 295-9.
7. Katsinelos, P. Topical 0,5% nifedipine vs. lateral internal sphincterotomy for the treatment of chronic anal fissure: long-term follow-up / P.Katsinelos et al. // Int. J. Colorectal. Dis 2006. – № 21. – с. 179-183
8. Perrotti, P. Pharmacokinetics of anorectal nifedipine and lidocaine (lignocaine) ointment following hemorrhoidectomy: an open-label, single-dose, phase IV clinical study. / P.Perrotti, P.Dominici, E.Grossi et al. // Clin. Drug. Investig. – 2009. – № 29 (4). – с. 243-56.