

## Лечение геморроидальной болезни: медикаментозная терапия

П. Шейх, Индия

**Парвез ШЕЙХ** // Parvez SHEIKH, MD, MS, FACRSI

Заведующий отделением колоректальной хирургии,

Госпиталь Сайфи, Мумбаи, ИНДИЯ

«Медикаментозная терапия – основной подход в лечении геморроя, при этом предпочтение отдается пероральным флавоноидам. Микронизированная очищенная флавоноидная фракция (МОФФ), благодаря своей микронизации, является наиболее эффективным флавоноидным препаратом и продемонстрировала способность уменьшать практически все симптомы геморроя».

*Всего у 5-10% пациентов с геморроидальной болезнью (ГБ) возникает необходимость в удалении геморроидальных узлов, или геморроидэктомии, тогда как большинство пациентов успешно лечатся медикаментозно. Консервативное лечение базируется на двух необходимых компонентах – коррекции образа жизни и питания, а также пероральном приеме венотоников. Рекомендации по питанию заключаются в потреблении достаточных количеств жидкости и клетчатки. Пациентов также консультируют по поводу привычек опорожнения кишечника. Из средств для местного применения с целью облегчения симптомов используют кремы, содержащие лидокаин, стероидные гормоны, фенилэфрин и растительные экстракты, однако имеется очень мало доказательств в поддержку их применения. Наиболее широко применяемыми пероральными венотониками, используемыми для лечения геморроя, являются флавоноиды. Они повышают тонус сосудов, уменьшают венозную емкость, снижают проницаемость капилляров, улучшают лимфатический отток и оказывают противовоспалительное действие. Обычно на практике используют такие флавоноиды, как диосмин и оксерутины. Доказано, что из всех флавоноидных флеботропных препаратов (ФП) наиболее эффективна микронизированная очищенная флавоноидная фракция (МОФФ), в частности, благодаря микронизации с образованием частиц диаметром <2 мкм. Было показано, что при остром геморрое*

*препарат МОФФ, назначаемый в дозе по 3000 мг в сутки в течение 4 суток, а затем в дозе по 2000 мг в сутки в течение еще 3 суток, уменьшает кровотечение и воспаление. При длительном применении в течение 2-3 месяцев МОФФ способна предотвратить рецидив симптомов. Использование МОФФ в периоперационном периоде позволяет уменьшить как продолжительность, так и степень тяжести послеоперационных симптомов и кровоточивости раны после геморроидэктомии. Вдобавок в этому, МОФФ можно безопасно использовать в 3-м триместре беременности для устранения симптомов геморроя.*

*Medicographia. 2019;41:64-70*

*Адрес для корреспонденции:*

Parvez Sheikh, MD, Laud Mansion 21 M. Karve Road, Mumbai 400004, India

(email: [parvez\\_sheikh@hotmail.com](mailto:parvez_sheikh@hotmail.com))

[www.medicographia.com](http://www.medicographia.com)

## **Сокращения**

МОФФ – микронизированная очищенная флавоноидная фракция

ОШ – отношение шансов (рисков)

ОР – относительный риск

## **Введение**

Геморроидальная болезнь (ГБ), или геморрой – повсеместно встречающаяся патология у людей во всем мире, независимо от возраста, пола, расы и этнической принадлежности. Хотя геморрой редко приводит к каким-либо серьезным осложнениям, он пагубно влияет на качество жизни пациентов. В терапевтических руководствах во всем мире единодушно рекомендуется консервативный подход к лечению этого заболевания. Двумя основными симптомами геморроя являются кровотечение и пролапс. Всего у 5-10% пациентов с ГБ возникает необходимость в удалении геморроидальных узлов (геморроидэктомии), в тех случаях, когда медикаментозная терапия оказывается неэффективной или когда пациенты не могут переносить симптомы.<sup>1</sup> Большинство пациентов успешно лечатся медикаментозно, в связи с чем фармакотерапия занимает важнейшее место в лечении ГБ. Консервативное лечение базируется на двух необходимых компонентах – коррекции образа жизни и питания, а также пероральном приеме флеботоников. Сочетая эти два подхода, большинство пациентов могут избежать хирургического вмешательства, особенно на ранних стадиях заболевания.

## Медикаментозная терапия

### ♦ *Изменение образа жизни и питания*

У пациентов с симптоматической ГБ лечение первой линии обычно заключается в коррекции питания, с потреблением достаточных количеств жидкости и клетчатки, а также консультировании по поводу привычек опорожнения кишечника.<sup>2</sup> Применение пищевой клетчатки в лечении симптоматического геморроя оказывает стойкое благоприятное действие и уменьшает выраженность симптоматики в целом и кровотечения.<sup>3</sup> Клетчатка делает стул мягким и, как следствие, легко проходящим по кишечнику, что позволяет избежать длительного сидения на унитазе. Того же самого эффекта, вероятно, можно достичь путем использования слабительных средств, однако в литературе имеется не так много доказательств того, что стимуляторы моторики кишечника или осмотические слабительные средства помогают уменьшить симптомы геморроя. Тем не менее, обычной практикой является включать эти средства в медикаментозное лечение геморроя, поскольку значительная часть пациентов с геморроем также страдает запорами. Добавление клетчатки в пищевой рацион особенно полезно при внутреннем геморрое с кровотечением.<sup>4</sup>

Мета-анализ, проведенный Алонс-Коэльо и сотр. (Alonso-Coello et al.) для оценки влияния клетчатки на симптомы ГБ, включал 7 рандомизированных контролируемых исследований, в которых 378 пациентов были рандомизированы в группы с применением клетчатки или без нее (контрольные группы). Оказалось, что применение клетчатки ассоциируется с уменьшением симптоматики на 47% (относительный риск [ОР]: 0,53; 95% ДИ: 0,38–0,73) и риска кровотечения на 50% (ОР, 0,50; 95% ДИ: 0,28–0,89), причем эти эффекты были стойкими во времени.<sup>5</sup> Еще в исследовании Мисры (Misra) эффективность диетотерапии зависела от географического положения, при этом пищевой рацион с высоким содержанием клетчатки, типичный для севера Индийского субконтинента, оказался полезным в лечении геморроя.<sup>6</sup> Мисра впоследствии пришел к выводу, что прием флавоноидов, в частности, микронизированной очищенной флавоноидная фракция (МОФФ), оказывали положительное действие независимо и вдобавок к качественной коррекции диеты у жителей Северной Индии.<sup>6</sup>

Недавно с целью избежать операций у пациентов с геморроем на поздних стадиях была проведена оценка внедрения в лечение мнемонического правила TONE (Т: 3 минуты на опорожнение кишечника; О: частота дефекаций – 1 раз в сутки; Н: отсутствие напряжения при дефекации; Е: достаточное количество клетчатки).<sup>7</sup> В группе из 102 пациентов с геморроем (ранняя стадия 3 [n=41], поздняя стадия 3 [n=38], стадия 4 [n=6]) через 40 месяцев (диапазон: 12-96 месяцев) пролапс уменьшился у 56,5%, оставался

стабильным (без прогрессирования) у 25,9% и прогрессировал всего у 4,7% (4 из 85) пациентов. Одновременно с этим, отмечалось уменьшение частоты кровотечений с 71,8% до 29,4% ( $p < 0,0001$ ). Также важно потреблять достаточное количество жидкости, при этом ее избыток не нужен, так как просто будет выводиться с мочой.

Пациентам также следует рекомендовать соблюдать правила опорожнения кишечника, в частности, избегать натуживания и ограничивать время сидения на унитазе, поскольку такие факторы могут ассоциироваться с большей частотой симптоматического геморроя.<sup>8</sup> В связи с широким использованием мобильных телефонов становится все более важным настоятельно отговаривать пациентов от пользования телефоном в туалете, поскольку в таком случае пациент может бессознательно проводить долгое время на сиденье унитаза, поглощенный чтением со своего телефона. Из-за высокого темпа современной жизни пациенты часто спешат выполнить работу и откладывают дефекацию до того момента, когда они освободятся, что также может приводить к запорам и, как следствие, увеличению времени дефекации в связи с твердым стулом. Сидение на стульчаке длительное время вызывает еще большее повышение давления в зависимых геморроидальных венах и может привести к пролапсу узлов и кровотечению.

#### ◆ *Местная терапия*

Средства для местной терапии лишь облегчают симптомы, но не излечивают от заболевания. Их обычно используют в качестве вспомогательных средств в дополнение к другим препаратам или методам лечения. Доступно множество различных препаратов, в форме кремов или ректальных свечей, и они обычно отпускаются без рецепта врача. Эти препараты представляют собой различные комбинации местных анестетиков, кортикостероидов, антибиотиков и противовоспалительных средств. Наиболее частым компонентом имеющихся в продаже мазей являются кортикостероиды. Однако в опубликованной литературе отсутствуют убедительные доказательства, подтверждающие реальную эффективность средств для местного применения в лечении симптоматического геморроя.

При тромбозе наружных геморроидальных узлов и после геморроидэктомии боль связана со спазмами анального сфинктера. Эта боль обычно отвечает на анальную дилатацию или сфинктеротомию, однако такие процедуры часто связаны с риском появления недержания кала. Наиболее мощным тормозящим нейромедиатором в мышце внутреннего сфинктера заднего прохода является оксид азота (NO), и это означает, что его можно использовать для облегчения боли без какого-либо риска повреждений. В ряде клинических исследований была подтверждена эффективность местных средств с нитроглицерином или изосорбида динитритом в расслаблении анального сфинктера.

Однако даже местные препараты могут приводить к нежелательным явлениям, таким как головная боль, которую отдельные пациенты могут счесть невыносимой.

Блокатор кальциевых каналов нифедипин продемонстрировал эффективность в лечении острого тромбоза наружных геморроидальных узлов, что связано, скорее всего, с расслаблением внутреннего сфинктера заднего прохода. Лидокаин и дибукаин не играют значительной роли в лечении геморроя, за исключением случаев, когда геморрой ассоциируется с анальной трещиной. Фенилэфрин является вазоконстриктором, и его действие на артериальное кровообращение обеспечивает временное облегчение боли и уменьшение кровотечений при дефекации. Его также используют в местных препаратах. В качестве средств для местного применения также используют различные растительные экстракты, либо в отдельности, либо в комбинации с другими лекарственными веществами и экстрактами, однако имеется очень мало доказательств в обоснование их использования. Ректальные свечи с рекомбинантной стрептокиназой доказали свою эффективность в лечении острого геморроя<sup>9</sup> и имеют значительные преимущества, по сравнению с широко используемыми и отпускаемыми без рецепта ректальными свечами с гидрокортизона ацетатом, а также характеризуются подходящим профилем безопасности.

#### **♦ Пероральные флеботропные препараты**

Пероральные флеботропные препараты (венотонизирующие средства) составляют основу патогенетической медикаментозной терапии геморроя. У пациентов, страдающих геморроем, наблюдаются дегенеративные изменения в коллагеновых волокнах. В 100 хирургических образцах, полученных при геморроидэктомии, при гистологическом анализе была обнаружена сильная воспалительная реакция с вовлечением стенки кровеносного сосуда и соединительной ткани, что, вероятно, вызвало ишемическое повреждение слизистой оболочки и, как следствие создало условия для возникновения тромбоза сосудов, способствующего смещению слизистой оболочки с ее выпячиванием через задний проход.<sup>10</sup> Доказано, что флавоноиды, главным образом МОФФ, повышают тонус сосудов, снижают венозную емкость, уменьшают проницаемость капилляров, улучшают лимфатический отток и оказывают противовоспалительное действие.<sup>11</sup> Флавоноиды являются пероральными ФП, наиболее часто используемыми в лечении геморроя.<sup>6</sup>

По результатам Кохрановского обзора 24 рандомизированных контролируемых исследований с участием в целом 2334 пациентов, в которых сравнивали вмешательство с назначением ФП и без него, флеботропные препараты, по сравнению с контрольным вмешательством, продемонстрировали статистически значимое благоприятное действие на такие показатели, как зуд (отношение шансов [ОШ] 0,23; 95% ДИ: 0,07-0,79; p=0,02),

кровотечение (ОШ 0,12; 95% ДИ: 0,04-0,37;  $p=0,0002$ ), кровотечение после геморроидэктомии (ОШ 0,18; 95% ДИ: 0,06-0,58;  $p=0,004$ ), выделения и недержание (ОШ 0,12; 95% ДИ: 0,04-0,42;  $p=0,0008$ ), а также улучшили симптоматику в целом (ОШ 15,99; 95% ДИ: 5,97-42,84;  $p<0,00001$ ).<sup>12</sup> Несмотря на эти благоприятные эффекты, не было выявлено статистически значимых различий, по сравнению с контрольным вмешательством, по таким показателям, как боль (ОШ 0,11; 95% ДИ: 0,01-1,11;  $p=0,06$ ), шкальная оценка боли после геморроидэктомии (стандартизированная разница средних [СРС]: -1,04; 95% ДИ: -3,21 -1,12;  $p=0,35$ ) или потребление анальгетиков в послеоперационном периоде (ОШ 0,54; 95% ДИ: 0,30-0,99;  $p=0,05$ ).<sup>12</sup> На этом основании авторы сделали вывод, что имеющиеся доказательства свидетельствуют о потенциальной пользе ФП в лечении ГП и их пользе в уменьшении симптомов после геморроидэктомии. Были выявлены статистически значимые благоприятные эффекты по таким показателям, как кровотечение и общее улучшение симптомов, и возникло лишь несколько вопросов по поводу общей безопасности ФП.<sup>12</sup>

Мета-анализ 14 рандомизированных контролируемых исследований, в которых сравнивали флавоноиды с плацебо или отсутствием терапии у пациентов с симптоматическим геморроем ( $n=1514$ ), показал, что флавоноиды снижают риск отсутствия улучшения или сохранения симптомов на 58% (относительный риск [ОР] 0,42; 95% ДИ: 0,28–0,61) и выраженно уменьшают риски кровотечения (ОР 0,33; 95% ДИ: 0,19–0,57), постоянной боли (ОР 0,35; 95% ДИ: 0,18-0,69), зуда (ОР 0,65; 95% ДИ: 0,44-0,97) и рецидива (ОР 0,53; 95% ДИ: 0,41-0,69).<sup>13</sup>

#### ◆ *Диосмин*

Диосмин – это флавоноид растительного происхождения, который первоначально использовали в качестве перорального средства для лечения венозной недостаточности. Это наиболее широко используемый флавоноид для лечения геморроя. Диосмин оказывает противовоспалительное действие, подавляя секрецию простагландина. Несколько исследований подтвердили его безопасность и эффективность в лечении геморроя. В одном из таких исследований, пациенты, получавшие пероральный диосмин по 900 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней, а затем в сниженной дозе, по 450 мг 2 раза в сутки в течение еще 60 дней, отметили уменьшение боли и кровотечений уже на первой и второй неделях лечения, соответственно.<sup>6</sup>

#### ◆ *Микронизированная очищенная флавоноидная фракция*

Микронизированная очищенная флавоноидная фракция (МОФФ) – пероральный ФП, состоящий на 90% из микронизированного диосмина и на 10% из смеси других флавоноидов (в пересчете на гесперидин), улучшает венозный тонус и лимфатический

отток, снижает проницаемость капилляров и защищает микрососудистое русло от воспалительных процессов. Абсорбция диосмина высокая благодаря его микронизации, позволяющей получить частицы диаметром  $<2$  мкм. В рандомизированном, двойном слепом, многоцентровом исследовании, в котором изучали фармакодинамическую и клиническую активность МОФФ, по сравнению с немикронизированным диосмином, было показано, что МОФФ превосходит по изучавшимся параметрам немикронизированный диосмин в эквивалентной дозе.<sup>14</sup> В 90-дневном, рандомизированном, двойном слепом исследовании, в котором сравнивали МОФФ с плацебо у 100 амбулаторных пациентов, обратившихся для лечения острого внутреннего геморроя давностью менее 3 дней, в группе пациентов, получавших МОФФ, отмечалось быстрое прекращение кровотечения и снижение риска рецидива.<sup>15</sup> В связи с этим, МОФФ также может помочь перевести острую ситуацию в стабильную, позволяющую выполнить плановую операцию по поводу геморроя. Кроме того, применение МОФФ в течение 60-90 дней позволяет предотвратить рецидив симптомов.

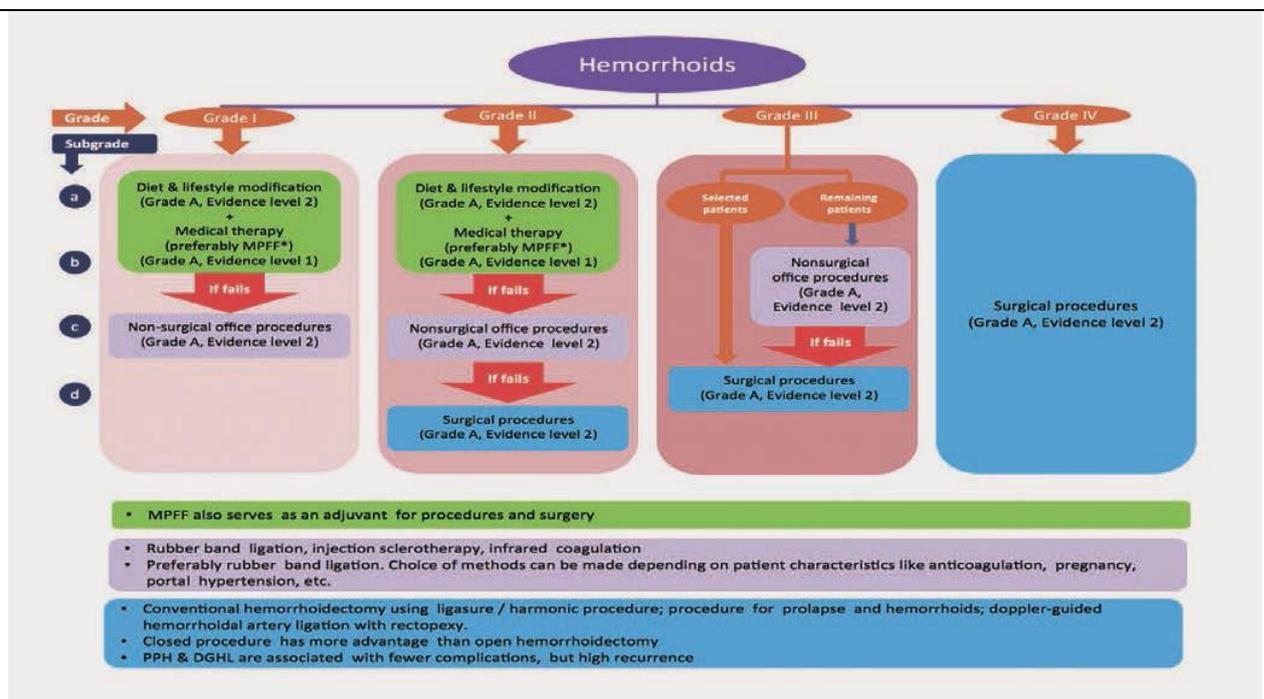
В двойной слепом, плацебо-контролируемом исследовании с оценкой клинической активности и безопасности МОФФ (Дафлон 500 мг) в лечении острого геморроя Дафлон 500 мг назначали в дозе по 3 таблетки 2 раза в сутки в первые 4 дня и по 2 таблетки 2 раза в сутки в последующие 3 дня. Общее улучшение симптомов было более выраженным в группе, получавшей Дафлон в дозе 500 мг, чем в группе, получавшей плацебо, начиная со 2-го дня и до 7-го дня. Клиническая тяжесть кровотечения из прямой кишки (прокторрагии), дискомфорт в анальной области, боль и выделения из анального канала уменьшились в обеих группах, но в достоверно ( $p < 0,001$ ) большей степени в группе Дафлона 500 мг по всем параметрам, кроме прокторрагии ( $p = 0,006$ ). В группе Дафлона 500 мг отмечалось более выраженное улучшение воспаления, застойных явлений, отека и пролапса, чем в группе плацебо. Автор пришел к выводу, что терапия Дафлоном 500 мг привела к более быстрому и более выраженному уменьшению признаков и симптомов острого геморроя, чем при использовании плацебо.<sup>16</sup>

Микронизированная очищенная флавоноидная фракция эффективна в уменьшении кровотечений, и было обнаружено, что у большинства пациентов на ранних стадиях заболевания она также эффективна в коррекции выпадения геморроидальных узлов, что позволяет предположить, что патологический процесс является обратимым.<sup>17</sup> Ассоциация колоректальных хирургов Индии (ACRSI) рекомендует использовать МОФФ при остром геморроидальном кровотечении. Рекомендуемая доза составляет по 3 таблетки МОФФ 1000 мг 1 раз в сутки в течение 4 суток, затем, в сниженной дозе, по 3 таблетки в сутки в последующие 3 суток. По завершении этой схемы лечение можно продолжить в

поддерживающей дозе 1000 мг в сутки в течение  $\geq 2$  месяцев. Также рекомендуется использовать МОФФ на всех стадиях геморроя (*Рисунок 1*).<sup>18</sup>

**Рисунок 1.** Алгоритм лечения геморроя, согласно практическим рекомендациям Ассоциации колоректальных хирургов Индии (Association of Colon and Rectal Surgeons of India; ACRSI). *Сокращения:* DGHL – доплер-контролируемая дезартеризация внутренних геморроидальных узлов (Doppler-guided hemorrhoidal artery ligation); МОФФ – микронизированная очищенная флавоноидная фракция; ППГ – процедура при пролапсе и геморрое. Из публикации 18: Agarwal N et al. Indian J Surg. 2017;79(1):58-61.

© 2017, Ассоциация хирургов Индии.



Геморрой				
Стадия	Стадия I	Стадия II	Стадия III	Стадия IV
Подстадия	Коррекция образа жизни и питания (степень А, уровень доказательности 2) + Фармакотерапия (предпочтительно МОФФ*) (степень А, уровень доказательности 1)	Коррекция образа жизни и питания (степень А, уровень доказательности 2) + Фармакотерапия (предпочтительно МОФФ*) (степень А, уровень доказательности 1)	Отдельные пациенты/ Остальные пациенты Нехирургические офисные методы лечения (степень А, уровень доказательности 2) При неэффективности Хирургические методы лечения (степень А, уровень доказательности 2)	Хирургические методы лечения (степень А, уровень доказательности 2)
	При неэффективности	При неэффективности		
	Нехирургические офисные	Нехирургические		

	методы лечения (степень А, уровень доказательности 2)	офисные методы лечения (степень А, уровень доказательности 2)		
		При неэффективности		
		Хирургические методы лечения (степень А, уровень доказательности 2)		
- МОФФ (микронизированная очищенная флавоноидная фракция) также назначается в качестве вспомогательного препарата при проведении офисных методов лечения и хирургического вмешательства				
- Лигирование латексными кольцами, инъекционная склеротерапия, инфракрасная коагуляция				
- Предпочтительно лигирование латексными кольцами. Выбор метода может быть сделан в зависимости от характеристик пациента, в частности, применения антикоагулянтной терапии, наличия беременности, портальной гипертензии и др.				
- Классическая геморроидэктомия при помощи инструмента Ligasure/ультразвукового скальпеля; степлерная геморроидэктомия («процедура при пролапсе и геморрое»); доплер-контролируемая дезартеризация внутренних геморроидальных узлов с ректопексией.				
- Закрытое вмешательство имеет больше преимуществ, чем открытая геморроидэктомия				
- Степлерная геморроидэктомия и доплер-контролируемая дезартеризация внутренних геморроидальных узлов реже вызывают осложнения, но частота рецидивов выше				

Роль МОФФ не ограничивается только консервативным лечением геморроя. При назначении препарата в периоперационном периоде он также эффективен в уменьшении побочных эффектов после хирургических операций по поводу геморроя. Было проведено рандомизированное, контролируемое клиническое исследование с целью изучения клинического применения МОФФ для устранения симптомов после геморроидэктомии.<sup>19</sup> В этом исследовании сравнивали эффективность МОФФ при добавлении к краткосрочному курсу терапии антибиотиками и противовоспалительными средствами, и контрольное вмешательство без МОФФ, в улучшении послеоперационных симптомов и раневого кровотечения после открытой геморроидэктомии по Миллигану-Моргану. Боль, тенезмы и кровотечение прекратились быстрее у пациентов, получавших МОФФ в составе комбинированного лечения. Авторы пришли к выводу, что МОФФ в комбинации с краткосрочным курсом лечения антибиотиками и противовоспалительными средствами позволяет уменьшить как длительность, так и степень тяжести послеоперационных симптомов и раневого кровотечения после геморроидэктомии.<sup>19</sup> В другом исследовании после периоперационного применения диосмина было установлено достоверное уменьшение боли, ощущения тяжести, кровотечения и зуда через 8 недель после геморроидэктомии, по сравнению с исходными уровнями ( $p < 0,05$ ). У пациентов, получавших диосмин, была меньше длительность пребывания в стационаре после операции ( $p < 0,05$ ). Также наблюдалось достоверное улучшение объективной картины при аноскопии.<sup>20</sup> Лечение МОФФ рекомендуется начинать за 1 неделю до операции в дозе 3000 мг в сутки в течение первых 4 суток, затем в дозе 2000 мг в течение следующих 3 дней, и продолжать в течение 2 недель после операции в дозе по 1000 мг в сутки.

В исследовании у пациентов с геморроем 1-й или 2-й стадии, в котором МОФФ добавляли к слабительному, увеличивающему объём кишечного содержимого, отмечалось достоверное улучшение отека и застойных явлений уже через 4 дня, по сравнению с группой без добавления МОФФ.<sup>21</sup> Хотя слабительные средства широко используются в медикаментозном лечении геморроя для того, чтобы избежать запоров, добавление МОФФ может помочь еще больше улучшить симптомы.

Микронизированная очищенная флавоноидная фракция также играет важную роль в устранении симптомов геморроя во время беременности. Геморрой часто возникает во время беременности. Ассоциация колоректальных хирургов Индии (ACRSI) рекомендует консервативное лечение симптомов геморроя путем соблюдения диеты с высоким содержанием клетчатки, увеличения потребления жидкости, предотвращения запоров, соблюдения правил личной гигиены и пребывания лежа на левом боку для облегчения боли.<sup>18</sup> Медикаментозная терапия с использованием МОФФ безопасна и эффективна при беременности. Однако в связи с отсутствием клинических данных, ее следует избегать в течение первого триместра. Терапия МОФФ в поддерживающей дозе 1000 мг 1 раз в сутки позволяет достоверно уменьшить частоту и продолжительность приступов острого геморроя. Бакши и сотр. (Buckshee et al.) провели открытое исследование для оценки безопасности и эффективности лечения МОФФ у 50 беременных женщин с внутренним геморроем в антенатальном периоде.<sup>22</sup> В этом исследовании 32 пациентки с геморроем 1-й или 2-й стадии получали МОФФ в нагрузочной дозе по 3000 мг в сутки в течение 4 суток, затем по 2000 мг в сутки в течение 3 суток. Прием поддерживающей дозы 1000 мг в сутки продолжали до родов и в течение 30 дней после родов, с целью профилактики рецидива. У женщин с острым геморроем терапия МОФФ, начатая в среднем за 8 недель до родов и длившаяся в течение 4 недель после родов, привела к тому, что острые симптомы были купированы через 4 дня у 66% пациенток (95% ДИ: 79,1-52,9), а доля пациенток с рецидивом в антенатальном периоде снизилась на 53,6% (95% ДИ: 70-37,1;  $p < 0,001$ ). Лечение хорошо переносилось и не влияло на исход беременности.

Имеющиеся клинические данные по применению МОФФ обобщены в *Таблице 1*.

Автор	Тип исследования	Лечение МОФФ	Первичная конечная точка	Результаты
Amato C, 1994 <sup>14</sup>	Рандомизированное, двойное слепое, многоцентровое исследование, n=90	МОФФ 500 мг по 2 таблетки в сутки	Клинические симптомы и показатели плетизмографии	Фармакодинамическая и клиническая активность МОФФ выше, чем у немикронизированного диосмина в эквивалентной дозе
Misra MC, Parshad R, 2002 <sup>15</sup>	Рандомизированное, 90-дневное, двойное слепое исследование, n=100	Первые 7 дней: по 6 таблеток МОФФ 500 мг или плацебо в день в течение 4 дней. Последующие 83 дня: по 2 таблетки МОФФ 500 мг или плацебо в сутки	Эффективность в быстром купировании кровотечения из внутренних геморроидальных узлов и в профилактике рецидива	МОФФ была эффективной в быстром купировании кровотечения при неинвазивном характере лечения
Cospite M, 1994 <sup>16</sup>	Двойное слепое, плацебо контролируемое исследование, n=100	Первые 4 дня: по 6 таблеток МОФФ 500 мг или плацебо Последующие 3 дня: по 4 таблетки МОФФ 500 мг или плацебо	Устранение механических и местных провоцирующих факторов Уменьшение воспаления, всегда имеющегося при остром приступе Восстановление оптимальных условий гемодинамики и микроциркуляции	Выдающаяся скорость наступления эффекта Общее улучшение симптоматики (кровотечение, боль и зуд) (p<0,001) Уменьшение длительности и интенсивности острого приступа
Thanapongsathorn W, Vajrabukka T, 1992 <sup>21</sup>	Двойное слепое, сравнительное, контролируемое исследование, n=100	Первые 4 дня: по 4 таблетки МОФФ 500 мг или плацебо 3 раза сутки, в дополнение к слабительному, увеличивающему объем кишечного содержимого Последующие 10 дней: по 2 таблетки МОФФ 500 мг или плацебо 2 раза в сутки, в дополнение к слабительному, увеличивающему объем кишечного содержимого	Эффективность в лечении симптомов острого внутреннего геморроя 1-й или 2-й стадии	На 4-й день: МОФФ привела к достоверному объективному улучшению симптомов (p<0,01), но не к субъективному улучшению На 14-й день: достоверных различий между группами не было

Jiang ZM, Cao JD, 2006 <sup>23</sup>	Проспективное, рандомизированное, двойное слепое, плацебо контролируемое исследование, n=90	Первые 4 дня: по 6 таблеток МОФФ 500 мг или плацебо в сутки Последующие 3 дня: по 4 таблетки МОФФ 500 мг или плацебо в сутки	Эффективность МОФФ в сравнении с плацебо в улучшении разных симптомов и признаков, связанных с приступами острого геморроя Переносимость и безопасность лечения МОФФ	МОФФ достоверно уменьшила оценку по шкале кровотечений, по сравнению с плацебо Всего 1 пациент в группе МОФФ предъявлял жалобы на легкий дискомфорт в животе, который сам прекратился без какой-либо симптоматической терапии
Shelygin Y et al, 2016 <sup>24</sup>	Двойное слепое, многоцентровое, рандомизированное исследование в параллельных группах	Первые 4 дня: по 3 таблетки МОФФ 1000 мг или 6 таблеток МОФФ 500 мг в сутки Последующие 3 дня: по 2 таблетки МОФФ 1000 мг или 4 таблетки МОФФ 500 мг в сутки	Продемонстрировать эффективность и клиническую приемлемость 1 таблетки МОФФ 1000 мг, по сравнению с 2 таблетками МОФФ 500 мг, у пациентов с острым геморроем, в суточной дозе до 3000 мг	Новая таблетка МОФФ 1000 мг имеет хорошие показатели клинической приемлемости и безопасности, по сравнению с МОФФ 500 мг МОФФ 1000 мг была эффективной в уменьшении анальной боли и кровотечения и должна привести к лучшей приверженности к лечению
Colak T et al., 2003 <sup>25</sup>	Проспективное, рандомизированное, контролируемое исследование, n=112	Первые 4 дня: МОФФ 1500 мг 2 раза в сутки или без МОФФ Последующие 3 дня: МОФФ 1000 мг 2 раза в сутки или без МОФФ	Оценить влияние МОФФ на боль после геморроидэктомии	Применение МОФФ после геморроидэктомии уменьшило степень тяжести боли и потребность во внутримышечных анальгетиках
Dimitroulopoulos D et al, 2005 <sup>26</sup>	Проспективное, рандомизированное, контролируемое, простое слепое исследование, n=351	МОФФ + инфракрасная фотокоагуляция [ИФК] против МОФФ, против только ИФК	Эффективность в купировании кровотечения у пациентов с острым внутренним геморроем 1, 2 или 3 стадии	МОФФ+ИФК достоверно уменьшила частоту кровотечений у пациентов с острым внутренним геморроем 1 или 2 стадии через 5 дней, по сравнению с каждым из методов лечения в отдельности
Godeberge P., 1994 <sup>27</sup>	Двойное слепое, плацебо контролируемое исследование, n=120	По 2 таблетки МОФФ 500 мг или плацебо в сутки в течение 2 месяцев	Влияние МОФФ на симптомы острого и хронического геморроя	МОФФ эффективна в уменьшении симптомов острого и хронического геморроя
Ho YH et al, 1995 <sup>28</sup>	Проспективное, рандомизированное, контролируемое исследование, n=228	МОФФ 500 мг в течение 1 недели после операции	Влияние МОФФ на кровотечение после геморроидэктомии	Риск вторичного кровотечения после геморроидэктомии был меньше при лечении МОФФ после операции
Ho YH et al, 2000 <sup>29</sup>	Рандомизированное, контролируемое исследование, n=162	МОФФ+испагула (подорожник) или лигирование латексными кольцами + испагула; или только испагула	Влияние на кровотечение из непролабирующего геморроидального узла	МОФФ в комбинации с пищевой добавкой клетчатки быстро и безопасно уменьшила кровотечение из непролабирующего геморроидального узла

Meshikhes AW, 2002 <sup>30</sup>	Проспективное, клиническое исследование, n=105	МОФФ 500 мг по 2 таблетки 2 раза в сутки в течение 4 недель	Влияние МОФФ на симптомы геморроя, включая тромбоз узлов	МОФФ – очень безопасный и эффективный препарат для лечения всех симптомов геморроя
Meshikhes AW, 2004 <sup>31</sup>	Многоцентровое, нерандомизированное, наблюдательное исследование без плацебо, n=268	МОФФ 500 мг 4 таблетки в сутки в течение 4 недель	Эффективность МОФФ в купировании симптомов геморроя	МОФФ эффективна в уменьшении симптомов геморроя и улучшении картины геморроя при ректоскопии
Navadiya S et al, 2013 <sup>32</sup>	Проспективное, рандомизированное, клиническое исследование, n=200	МОФФ 500 мг или лигирование латексными кольцами [ЛЛК]	Сравнить безопасность, эффективность, преимущества и недостатки ЛЛК и МОФФ в лечении внутреннего геморроя	МОФФ быстро купирует симптомы геморроя, по сравнению с ЛЛК

#### ♦ *Другие флеботропные препараты*

Троксерутин – флавоноид, обладающий сильным сродством к венозной стенке. Препарат выраженно ингибирует адгезию тромбоцитов к внеклеточному матриксу, тем самым предотвращая агрегацию эритроцитов, и способствует фибринолизу. В рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании 4-й фазы была продемонстрирована эффективность троксерутина 150 мг в комбинации с карбазохромом 1,5 мг, вводимым внутримышечно, в улучшении послеоперационных симптомов геморроя в течение 5 дней. Кровотечение и зуд значительно уменьшились на 2-й день после операции. Кроме того, у пациентов, получавших лекарственную терапию, на 5-й день после операции значительно уменьшились воспаление и отек, по сравнению с теми, кто получал плацебо. О побочных эффектах не сообщалось, и комбинированная терапия не оказала неблагоприятного влияния на показатели коагуляции.<sup>33</sup>

Беременные и кормящие грудью женщины могут, помимо МОФФ, использовать местные средства, мягкие слабительные и парацетамол. Хирургические и нехирургические вмешательства следует использовать только в том случае, если пациент не реагирует на консервативное и медикаментозное лечение. Хирургические методы должны оставаться в резерве на случай удушения или тромбоза геморроя и должны проводиться под местной анестезией.<sup>18</sup> Дети, страдающие геморроем, должны получать консервативное лечение. Могут назначаться мягкие слабительные и нестероидные противовоспалительные средства.<sup>34</sup>

Добезилат кальция обычно используют при диабетической ретинопатии, хронической венозной недостаточности и геморрое. Препарат уменьшает проницаемость капилляров, подавляет агрегацию тромбоцитов и снижает вязкость крови, что приводит к

уменьшению отеков. В рандомизированном, двойном слепом, контролируемом исследовании с оценкой эффективности добезилата кальция при остром геморрое было показано, что по сравнению с контрольной группой, получавшей только диету с высоким содержанием клетчатки, у пациентов, принимавших препарат, наблюдалось прекращение кровотечения через 2 недели лечения.<sup>35</sup> Однако, добезилат кальция может вызвать агранулоцитоз, и его следует использовать с осторожностью.<sup>36</sup>

## **Заключение**

Медикаментозная терапия играет важную роль в лечении геморроя, поскольку большинство пациентов с геморроем не нуждаются в хирургическом вмешательстве и успешно лечатся медикаментозно. Установлено, что потребление достаточного количества жидкости и клетчатки с пищей уменьшает симптомы геморроя, в первую очередь, благодаря предотвращению запоров. Важно советовать пациенту не сидеть долго на унитазе, так как это может привести к застою крови в геморроидальных венах и вызвать воспаление. Медикаментозная терапия – основной подход в консервативном лечении геморроя, при этом предпочтение отдается пероральным флавоноидам. Микронизированная очищенная флавоноидная фракция, благодаря микронизации препарата, является наиболее эффективным флавоноидным препаратом и продемонстрировала способность уменьшать практически все симптомы геморроя. МОФФ можно безопасно использовать на поздних сроках беременности, наряду с другими консервативными методами лечения. Использование МОФФ в периоперационном периоде позволяет уменьшить послеоперационное воспаление и кровотечение, которые обычно возникают после операции. Доступны также местные средства для лечения геморроя, однако убедительных данных в обоснование их использования недостаточно.

## Литература

1. Bleday R, Pena JP, Rothenberger DA, Goldberg SM, Buls JG. Symptomatic hemorrhoids: current incidence and complications of operative therapy. *Dis Colon Rectum*. 1992;35(5):477-481.
2. Davis BR, Lee-Kong SA, Migaly J, Feingold DL, Steele SR. The American Society of Colon and Rectal Surgeons clinical practice guidelines for the management of hemorrhoids. *Dis Colon Rectum*. 2018;61(3):284-292.
3. Alonso-Coello P, Guyatt GH, Heels-Ansdell D, et al. Laxatives for the treatment of hemorrhoids. *Cochrane Database of Syst Rev*. 2005;(4):CD004649.
4. Perez-Miranda M, Gomez-Cedenilla A, Leon-Colombo T, Pajares J, Mate-Jimenez J. Effect of fiber supplements on internal bleeding hemorrhoids. *Hepatogastroenterology*. 1996;43(12):1504-1507.
5. Alonso-Coello P, Mills E, Heels-Ansdell D, et al. Fiber for the treatment of hemorrhoids complications: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(1):181-188.
6. Misra MC. Drug treatment of hemorrhoids. *Drugs*. 2005;65:1481-1491.
7. Garg P, Singh P. Adequate dietary fiber supplement and TONE can help avoid surgery in most patients with advanced hemorrhoids. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2017;63(2):92-96.
8. Johannsson HO, Graf W, Pahlman L. Bowel habits in hemorrhoid patients and normal subjects. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:401-406.
9. Hernandez-Bernal F, Castellanos-Sierra G, Valenzuela-Silva CM, et al. Recombinant streptokinase vs hydrocortisone suppositories in acute hemorrhoids: a randomized controlled trial. *World J Gastroenterology*. 2015;21(23):7305-7312.
10. Morgado PJ, Suarez JA, Gomez LG, Morgado PJ Jr. Histoclinical basis for a new classification of hemorrhoidal disease. *Dis Colon Rectum*. 1988;31(6):474-480.
11. Lohsiriwat V. Hemorrhoids: from basic pathophysiology to clinical management. *World J Gastroenterol*. 2012;18(17):2009-2017.
12. Perera N, Liolitsa D, Iype S, et al. Phlebotonics for hemorrhoids. *Cochrane Database of Syst Rev*. 2012;8:CD004322.
13. Alonso-Coello P, Zhou Q, Martinez-Zapata MJ, et al. Meta-analysis of flavonoids for the treatment of hemorrhoids. *Br J Surg*. 2006;93(8):909-920.
14. Amato C. Advantage of a micronized flavonoidic fraction (Daflon 500 mg) in comparison with a nonmicronized diosmin. *Angiology*. 1994;45(6 part 2):531-536.
15. Misra MC, Parshad R. Randomized clinical trial of micronized flavonoids in the early control of bleeding from acute internal hemorrhoids. *Br J Surg*. 2000; 87(7):868-872.

16. Cospite M. Double-blind placebo controlled evaluation of clinical activity and safety of Daflon 500 mg in the treatment of acute hemorrhoids. *Angiology*. 1994; 45(6):566-573.
17. Zagriadskiy EA, Bogomazov AM, Golovko EB. Conservative treatment of hemorrhoids: results of an observational multicenter study. *Adv Ther*. 2018;35(11): 1979-1992.
18. Agarwal N, Singh K, Sheikh P, Mittal K, Mathai V, Kumar A. Executive summary—the Association of Colon & Rectal Surgeons of India (ACRSI) practice guidelines for the management of hemorrhoids. *Indian J Surg*. 2017;79(1): 58-61.
19. La Torre F, Nicolai AP. Clinical use of micronized purified flavonoid fraction for treatment of symptoms after hemorrhoidectomy: results of a randomized, controlled, clinical trial. *Dis Colon Rectum*. 2004;47(5):704-710.
20. Ba-bai-ke-re MM, Huang HG, Re WN, et al. How we can improve patients' comfort after Milligan-Morgan open hemorrhoidectomy. *World J Gastroenterology*. 2011;17(11):1448-1456.
21. Thanapongsathorn W, Vajrabukka T. Clinical trial of oral diosmin (Daflon) in the treatment of hemorrhoids. *Dis Colon Rectum*. 1992;35(11):1085-1088.
22. Buckshee K, Takkar D, Aggarwal N. Micronized flavonoid therapy in internal hemorrhoids of pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet*. 1997;57(2):145-151.
23. Jiang ZM, Cao JD. The impact of micronized purified flavonoid fraction on the treatment of acute hemorrhoidal episodes. *Curr Med Res Opin*. 2006;22(6): 1141-1147.
24. Shelygin Y, Krivokapic Z, Frolov SA, et al. Clinical acceptability study of micronized purified flavonoid fraction 1000 mg tablets versus 500 mg tablets in patients suffering acute hemorrhoidal disease. *Curr Med Res Opin*. 2016;32 (11):1821-1826.
25. Colak T, Akca T, Dirlik M, Kanik A, Dag A, Aydin S. Micronized flavonoids in pain control after hemorrhoidectomy: a prospective randomized controlled study. *Surg Today*. 2003;33(11):828-832.
26. Dimitroulopoulos D, Tsamakidis K, Xinopoulos D, Karaitianos I, Fotopoulou A, Paraskevas E. Prospective, randomized, controlled, observer-blinded trial of combined infrared photocoagulation and micronized purified flavonoid fraction versus each alone for the treatment of hemorrhoidal disease. *Clin Ther*. 2005;27(6):746-754.
27. Godeberge P. Daflon 500 mg in the treatment of hemorrhoidal disease: a demonstrated efficacy in comparison with placebo. *Angiology*. 1994;45(6 part 2): 574-578.
28. Ho YH, Foo CL, Seow-Choen F, Goh HS. Prospective randomized controlled trial of a micronized flavonoid fraction to reduce bleeding after hemorrhoidectomy. *Br J Surg*. 1995;82(8):1034-1035.

29. Ho YH, Tan M, Seow-Choen F. Micronized purified flavonoidic fraction compared favorably with rubber band ligation and fiber alone in the management of bleeding hemorrhoids: randomized controlled trial. *Dis Colon Rectum*. 2000;43(1): 66-69.
30. Meshikhes AW. Efficacy of Daflon in the treatment of hemorrhoids. *Saudi Med J*. 2002;23(12):1496-1498.
31. Meshikhes AW. Daflon for hemorrhoids: a prospective, multi-centre observational study. *Surgeon*. 2004;2(6):335-338.
32. Navadiya S, Chauhan H, Vaghani Y. A comparative study of rubber band ligation and flavonoids (Daflon) in the treatment of hemorrhoids. *Int J Med Sci Public Health*. 2013;2(2):283-286.
33. Basile M, Gidaro S, Pacella M, Biffignandi PM, Gidaro GS. Parenteral troxerutin and carbazochrome combination in the treatment of post-hemorrhoidectomy status: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase IV study. *Curr Med Res Opin*. 2001;17(4):256-261.
34. Suduca JM, Vinson-Bonnet B, Higuero T, et al. Guidelines for the treatment of hemorrhoids (short report). *J Visc Surg*. 2016;153(3):213-218.
35. Menteç BB, Gorgul A, Tatlicioglu E, Ayoglu F, Unal S. Efficacy of calcium dobesilate in treating acute attacks of hemorrhoidal disease. *Dis Colon Rectum*. 2001;44(10):1489-1495.
36. Ibanez L, Ballarin E, Vidal X, Laporte JR. Agranulocytosis associated with calcium dobesilate clinical course and risk estimation with the case-control and the case-population approaches. *Eur J Clin Pharmacol*. 2000;56(9-10):763-767.

**Ключевые слова:** флавоноид; геморрой; геморроидэктомия; МОФФ; флеботропные препараты