

DOI: https://doi.org/10.21518/1995-1477-2019-1-2-106-111

# Консервативное лечение геморроя: в фокусе комбинация трибенозида и лидокаина

# Д.И. ТРУХАН<sup>1</sup>, Е.Н. ДЕГОВЦОВ<sup>1</sup>, Л.В. БЕЛКИНА<sup>2</sup>

 $^1$  Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12 <sup>2</sup> Бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования Омской области «Центр повышения квалификации работников здравоохранения»: 644070, Россия, г. Омск, ул. Декабристов, д. 35

### Информация об авторах:

### Трухан Дмитрий Иванович -

д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней и поликлинической терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: dmitry\_trukhan@mail.ru

#### Деговцов Евгений Николаевич -

д.м.н., заведующий кафедрой госпитальной хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: edego2001@mail.ru

#### Белкина Лариса Владиславовна -

к.м.н., преподаватель акушерства и гинекологии Бюджетного учреждения дополнительного профессионального образования Омской области «Центр повышения квалификации работников здравоохранения»:

e-mail: belkinalv2807@yandex.ru

### **РЕЗЮМЕ**

Геморроидальная болезнь известна с древних времен и остается одним из наиболее частых заболеваний человека. В обзоре представлены результаты исследований по применению в консервативной терапии геморроя комбинации трибенозида и лидокаина, которые дают основание рекомендовать комбинированную терапию трибенозидом и лидокаином в виде ректального крема и ректальных суппозиториев в качестве эффективного и безопасного метода локального лечения геморроя легкой и средней степени тяжести у различных категорий пациентов, позволяющего добиться быстрого клинического улучшения.

Ключевые слова: геморроидальная болезнь, лечение, трибенозид, лидокаин

Для цитирования: Трухан Д.И., Деговцов Е.Н., Белкина Л.В. Консервативное лечение геморроя: в фокусе комбинация трибенозида и лидокаина. *Амбулаторная хирургия*. 2019;1-2:106-111. DOI: https://doi.org/10.21518/1995-1477-2019-1-2-106-111

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Conservative treatment of hemorrhoids: focus on combination tribenoside and lidocaine

### DMITRY I. TRUKHAN¹, EUGENE N. DEGOVTSOV¹, LARISSA V. BELKINA²

## Author credentials:

Trukhan Dmitry Ivanovich, Dr. of Sci. (Med.), professor of the Chair for Internal Diseases and Polyclinic Therapy, Federal State Educational Institution of Higher Education «Omsk state medical university» Ministry for Public Health of the Russian Federation; e-mail: dmitry\_trukhan@mail.ru Degovtsov Eugene Nikolaevich, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Chair for Hospital Surgery, Federal State Educational Institution of Higher Education «Omsk State Medical University» Ministry for Public Health of the Russian Federation; e-mail: edego2001@mail.ru

Belkina Larissa Vladislavovna, Cand. of Sci. (Med.), teacher of obstetrics and gynecology, «Omsk Regional Center for the Advanced Training of Healthcare Workers»; e-mail: belkinalv2807@yandex.ru

### **ABSTRACT**

Hemorrhoidal disease has been known since ancient times and remains one of the most common human diseases. This review presents the results of tribenoside and lidocaine combinations used in the conservative therapy of hemorrhoids, which give grounds to recommend combination therapy with tribenoside and lidocaine in the form of rectal cream and rectal suppositories as an effective and safe method of local treatment of hemorrhoids and moderate severity in different categories of patients, allowing to achieve rapid clinical improvement.

Keywords: hemorrhoidal disease, treatment, tribenoside, lidocaine

 $<sup>^{1}</sup>$  Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Omsk State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 644099, Russia, Omsk, Lenina St., 12

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> Budgetary Institution of Continuing Professional Education of the Omsk region «Center for the Advanced Training of Healthcare Workers» 644070, Russia, Omsk, Dekabristov Str., 35



For citing: Trukhan D.I., Degovtsov E. N., Belkina L.V. Conservative treatment of hemorrhoids: focus on combination tribenoside andlidocaine. Ambulatornaya khirurgiya. 2019;1-2:106-111. DOI: https://doi.org/10.21518/1995-1477-2019-1-2-106-111

Conflict of interest: The authors declare no conflicts of interest.

еморроидальная болезнь известна с древних времен и остается одним из наиболее частых заболеваний человека. Ее распространенность составляет 200 человек на 1000 взрослого населения, из них 75% составляют пациенты активного трудоспособного возраста [1-4]. Удельный вес геморроидальной болезни в структуре колопроктологических заболеваний составляет в России от 34 до 41%, в Европе – 39-64%, в США – 45-63% [5-7].

Термин «геморрой», который обычно связывают с именем Гиппократа, обозначает патологическое увеличение геморроидальных сплетений (узлов) конечного отдела прямой кишки и анального канала, что сопровождается нарушением венозного оттока из них, воспалительными изменениями, периодическим кровотечением и выпадением узлов из прямой кишки.

Различают внутренние геморроидальные узлы, расположенные выше гребешковой линии, под слизистой оболочкой прямой кишки, и наружные, расположенные ниже гребешковой линии, под кожей. Соответственно, патологическое увеличение внутренних геморроидальных узлов обозначается как внутренний геморрой, наружных узлов - наружный геморрой. При комбинированном/смешанном геморрое отмечается увеличение одновременно наружных и внутренних геморроидальных узлов [1, 6].

К основным факторам риска развития геморроя относятся наследственная предрасположенность, вертикальное положение тела, особенности диеты, сидячая работа и гиподинамия, хронический запор, курение. Риск развития геморроя возрастает в пожилом возрасте и при высоком индексе массы тела (ИМТ) [8-10].

У женщин важным предрасполагающим фактором развития геморроя являются беременность и роды. Так, у нерожавших женщин геморрой встречается в 5 раз реже, чем у рожавших хотя бы 1 раз. При этом играет важную роль и возрастной критерий: при беременности в 30 лет заболевание встречается в 3 раза чаще, чем при беременности в 20 лет. Геморрой встречается у 7,7% небеременных, у 25,7% беременных и у 49,8% родильниц [11-17].

К дополнительным предрасполагающим факторам у женщин относятся давление на стенки кишки со стороны матки, находящейся в неправильном положении; хронический запор, застойные явления в системе воротной вены [11, 14, 17-19].

Необходимо помнить, что под маской геморроя, особенно при выделении крови из прямой кишки, нередко протекают такие заболевания, как полипы и колоректальный рак. Поэтому онконастороженность всегда должна присутствовать у врача при жалобах пациента на появление крови в кале [20].

Опухолевые процессы в кишечнике редко дают острое кровотечение, в основном они становятся причиной хронической, скрытой кровопотери с развитием железодефицитной анемии. При раке прямой кишки кровь в кале первоначально появляется в виде прожилок. По мере роста и травмирования опухоли отмечается увеличение количества выделяемой крови. Кровь чаще темная, почти всегда перемешана с каловыми массами, иногда может предшествовать калу. На поздних стадиях болезни может приобретать зловонный запах или выделяться в виде кровяных сгустков [21, 22].

Наиболее серьезной является ситуация, когда при наличии выраженных кровоточащих геморроидальных узлов одновременно развивается рак вышележащих отделов кишечника. Поэтому при любых проявлениях кишечного дискомфорта и особенно при выделении крови из прямой кишки необходимо выполнять ее пальцевое исследование, ректоскопию, проводить колоноили ирригоскопию [23].

Геморрой может проявляться в двух формах - быть острым и хроническим. Острый геморрой развивается в результате тромбоза геморроидальных узлов, сопровождающегося болями в области заднего прохода. В ряде случаев острое воспаление сопровождается отеком перианальной области и некрозом узлов.

Типичный симптомокомплекс хронического течения заболевания складывается из повторяющихся кровотечений, связанных с дефекацией и выпадением геморроидальных узлов из заднего прохода во время и после дефекации [1, 6].

Кровотечение как ведущий симптом геморроя отмечается более чем у половины пациентов. Геморроидальное кровотечение, как правило, происходит во время дефекации. При этом алая кровь выделяется из анального канала в виде часто капающих капель после завершения дефекации, отдельно от кишечного содержимого, иногда кровь в виде полосок определяется на кале. Достаточно редко (около 10%) кровотечение приобретает постоянный характер. Еще реже, в ситуации, когда кровь застаивается в прямой кишке, возможно появление сгустков

# **PROCTOLOGY**

и темно-красной крови. Объемы кровопотери могут варьировать в значительной степени – кровь может быть едва заметна на туалетной бумаге, а может забрызгивать унитаз [1, 2, 6].

Клинические симптомы геморроя при беременности не отличаются от таковых при обычном течении заболевания. Чаще всего это боли в заднем проходе, ректальные кровотечения и анальный зуд [11, 14, 17].

Можно выделить несколько механизмов развития кровотечения при геморрое: 1) застой крови и ухудшение кровообращения в венах малого таза приводит к истончению сосудистой стенки, формированию микроэрозий, трещин и последующему кровотечению; 2) травматизация и повреждение воспаленных, увеличенных в размерах геморроидальных узлов каловыми массами, особенно при запорах; 3) натуживание при запорах приводит к повышению давления в геморроидальном узле и разрыву его стенки [24-26].

Диагноз, как правило, ставится при опросе и первом амбулаторном осмотре пациента. При осмотре следует оценить состояние кожных покровов анальной области, степень выпадения геморроидальных узлов, возможность их самостоятельного вправления в анальный канал и выраженность кровотечения. Геморроидальные узлы определяются в виде выбухающих в просвет кишки образований темно-вишневого цвета мягкоэластической консистенции, покрытых слизистой оболочкой. При пальцевом исследовании следует определить функциональное состояние запирательного аппарата прямой кишки, его тонус и волевое усилие. При этом можно определить уплотненные геморроидальные узлы, выпадающие внутренние узлы отчетливо пролабируют из заднего прохода при натуживании [1, 3, 6].

Обострение хронического геморроя принято подразделять по выраженности тромбоза и воспаления на три степени. Первая степень – тромбоз наружных и внутренних геморроидальных узлов без воспалительной реакции; вторая степень - тромбоз геморроидальных узлов с их воспалением; третья степень - распространенный тромбоз наружных и внутренних геморроидальных узлов с воспалением подкожной клетчатки, отеком перианальной кожи, некрозом слизистой оболочки геморроидальных узлов.

При остром и начальных этапах хронического геморроя проводится консервативное лечение. Его главная цель – купирование болевого синдрома и воспаления, нормализация кровообращения в области прямой кишки. Консервативное лечение включает: антигеморройную диету (овощи, фрукты, отруби, исключение из рациона острых блюд, пряностей и алкоголя); ношение компрессионного трикотажа; системную терапию флеботониками и антикоагулянтами; местную терапию с применением

мазей, гелей, суппозиториев и микроклизм с ранозаживляющим, обезболивающим и противозудным эффектом [1, 2, 6, 7, 14, 17, 27-29].

В настоящее время в клинической практике при геморрое широко применяется Прокто-Гливенол (компания «Рекордати», Италия), который выпускается в виде ректального крема (1 г содержит трибенозида 50 мг и лидокаина гидрохлорида 20 мг) и ректальных суппозиториев (1 суппозиторий содержит трибенозида 400 мг и лидокаина гидрохлорида 40 мг).

Терапевтическая эффективность Прокто-Гливенола при геморрое обусловлена комбинацией двух его компонентов: трибенозида и лидокаина.

В лечении геморроя комбинация трибенозид + лидокаин используется на протяжении нескольких десятилетий, а ее эффективность и безопасность подтверждены целым рядом исследований надлежащего качества и опытом клинического применения, обобщенными в систематическом обзоре польских исследователей [30]. Несмотря на то, что большинство исследований были проведены в 1970-1980-е гг., их дизайн был достаточно качественным, в большинстве исследований имелась группа сравнения, где применялись стандартные методы лечения геморроя; общее количество участников превышает 1200 [7, 30].

Трибенозид – синтетическое вещество из класса глюкофуранозидов, представляет собой сахаридное производное, его эффекты при лечении геморроя широко изучены [7, 30]. В серии исследований показано, что трибенозид обладает уникальным спектром фармакологической активности. В настоящее время описаны флеботропный, противовоспалительный, слабый анальгетический, антитоксический и репаративный (ранозаживляющий) эффекты трибенозида, а также ряд дополнительных свойств – стимуляция фибринолиза и улучшение микроциркуляции, ингибирование высвобождения биологически активных аминов, противоаллергическое действие, стабилизация мембран [31].

Флеботропный эффект трибенозида проявляется улучшением сосудистого тонуса, уменьшением венозного застоя, снижением проницаемости капилляров и венул и улучшением микроциркуляции. Противовоспалительный эффект проявляется ингибирующим влиянием на некоторые эндогенные вещества (брадикинин, серотонин, гистамин), выполняющие роль медиаторов при развитии воспаления и болевого синдрома [31, 32].

Трибенозид действует на ряд механизмов развития кровоточивости при геморрое: 1) повышение тонуса вен приводит к уменьшению застоя крови; 2) улучшение микроциркуляции способствует уменьшению проницаемости стенок вен; 3) благодаря противовоспалительному



действию уменьшаются размеры узлов и снижается риск их травматизации [31, 33-35].

Репаративный эффект трибенозида продемонстрирован в 2-х экспериментальных исследованиях [36, 37]. В японском исследовании, проведенном in vitro [37], исследовали влияние трибенозида на экспрессию и отложение ключевых компонентов базальных мембран – ламининов, относящихся к семейству крупных адгезивных гликопротеинов, целостность которых нарушается при геморрое. В клетках, обработанных трибенозидом, экспрессия ламинина 10 ( $\alpha$ 5 $\beta$ 1 $\gamma$ 1) и 11 ( $\alpha$ 5 $\beta$ 2 $\gamma$ 1), содержащих гетеротримеры α5, была в 4 раза выше, чем в контрольной культуре клеток, кроме этого, трибенозид ускорял очаговое отложение ламинина 5 ( $\alpha^3 \beta^3 v^2$ ). В другой экспериментальной работе показано, что трибенозид значительно ускоряет регенерацию поврежденных тканей [36].

Таким образом, основной компонент препарата Прокто-Гливенол – трибенозид решает большинство задач консервативной терапии геморроя.

Второй компонент препарата Прокто-Гливенол лидокаин является широко используемым местным анестетиком, устраняющим боль, жжение и зуд, связанные с геморроем [38, 39]. Лидокаин характеризуется быстрым (в течение нескольких минут) началом обезболивающего действия [38].

Применение комбинации трибенозид + лидокаин позволяет сочетать местный быстрый обезболивающий эффект лидокаина со свойствами трибенозида, способствующего локальным репаративным процессам и нормализации состояния микроциркуляторного русла. Наличие у препарата Прокто-Гливенол двойного механизма позволяет контролировать как субъективные (боль и дискомфорт), так и объективные (например, выпадение слизистой оболочки анального канала и кровотечения) проявления геморроя, уменьшая выраженность воспалительного процесса и нормализуя сосудистый тонус, что продемонстрировано в клинических исследованиях [7, 30]. Длительность действия позволяет использовать комбинацию трибенозид + лидокаин местно 2 р/сут вплоть до разрешения острой симптоматики, после чего возможен переход на однократное применение. Во всех имеющихся исследованиях была отмечена хорошая переносимость комбинации трибенозид + лидокаин при практическом отсутствии побочных реакций [7, 30].

При комбинированном/смешанном геморрое, который встречается у 40% пациентов, при сочетании увеличения наружных и внутренних геморроидальных узлов возможно одновременное применение 2-х форм выпуска препарата Прокто-Гливенол – ректального крема и ректальных суппозиториев [7, 14, 30].

Комбинация трибенозид + лидокаин в сравнительных клинических исследованиях не уступала по своей эффективности препаратам на основе глюкокортикостероидов (ГКС), являющимся «золотым стандартом» лечения геморроя, а иногда и превосходила их, позволяя добиться более быстрого разрешения жалоб, таких как боль и зуд [40-47].

Так, в итальянском исследовании [40] отмечено, что при применении комбинации трибенозид + лидокаин в сравнении с препаратами на основе ГКС (гидрокортизон, триамцинолон, флуокортолон и преднизолон) статистически значимо больше пациентов оценили эффективность лечения как высокую, чем при использовании препаратов на основе ГКС (р < 0,001).

В другом итальянском рандомизированном двойном слепом исследовании [41] при использовании комбинации трибенозид + лидокаин в суппозиториях отмечалось достоверно более выраженное облегчение субъективных симптомов геморроя, чем при применении ГКС (р < 0.01).

В бразильском двойном слепом многоцентровом контролируемом исследовании [42] при сравнении комбинации трибенозид + лидокаин с 3-мя другими препаратами, в т. ч. содержащими ГКС (преднизолон и флуоцинолон), была отмечена схожая эффективность терапии. Вместе с тем авторы данного исследования рекомендовали применять именно комбинацию трибенозид + лидокаин, исходя из ее благоприятного профиля безопасности, а также скорости и эффективности действия.

В испанском исследовании [43] эффективность крема, содержавшего комбинацию трибенозид + лидокаин, была сравнима с эффективностью контрольных препаратов по улучшению субъективной и объективной симптоматики при превосходной переносимости, поскольку при его применении отсутствовали побочные эффекты, отмечавшиеся у ГКС.

В двойном слепом французском исследовании [44-46] проведено сравнение комбинации трибенозид + лидокаин и преднизолона в виде суппозиториев. В группе пациентов, получавших комбинацию трибенозид + лидокаин, была отмечена тенденция к более выраженному уменьшению симптомов со стороны узлов по сравнению с таковым в группе, применявшей преднизолон (71,4% и 33,3% больных соответственно).

В немецком рандомизированном двойном слепом исследовании [47] проводилось сравнение комбинации трибенозид + лидокаин в виде суппозиториев (по 400/40 мг 2 р/сут) или крема (по 5/2 мг) с препаратами, содержавшими гидрокортизон, в виде крема либо суппозиториев. Статистически значимых различий по итогам терапии между группами не выявлено, но вместе с тем автор отмечает, что применение комбинации трибенозид + лидокаин позволяло предотвратить нежелательные явления, сопровождавшие терапию ГКС.

В отличие от ГКС или нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), терапевтическая доза трибенозида не оказывает неблагоприятного воздействия на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) и соединительную ткань, не вызывает иммунодепрессии [31].

Поскольку длительное применение ГКС не рекомендуется в связи с возможным развитием системных побочных эффектов, комбинация трибенозид + лидокаин потенциально представляет собой эффективное и безопасное альтернативное средство терапии геморроя, позволяющее добиться быстрого клинического улучшения. Таким образом, применение этой комбинации может быть особенно целесообразно у отдельных групп населения с высоким риском развития геморроя, применение ГКС у которых нежелательно или противопоказано: пожилые люди, больные с некоторыми инфекциями (например, с микозом, простым герпесом, локальными вирусными инфекциями, туберкулезом), спортсмены, беременные и кормящие женщины.

В частности, применение комбинации трибенозид + лидокаин допускается у беременных во II-III триместрах беременности и у кормящих женщин.

0 безопасности трибенозида при пероральном приеме у беременных, отсутствии у данного препарата тератогенного эффекта свидетельствуют данные анализа, проведенного венгерскими исследователями на основании данных из венгерской системы эпиднадзора за случаями врожденных аномалий [48]. После ректального введения 1 суппозитория Стах трибенозида в плазме крови достигается через 2 ч и составляет 1 мкг/мл (трибенозид + метаболиты). Системная абсорбция трибенозида минимальна. Биодоступность трибенозида при ректальном введении составляет 30% биодоступности при приеме внутрь (в форме капсул) [49].

Лидокаин был отнесен к категории В FDA беременности. Исследования на животных не выявили доказательств повреждения плода [50]. При ректальном введении Стах лидокаина в плазме крови достигается через 112 мин и составляет 0,70 мкг/мл. Биодоступность лидокаина составляет 50%. Независимо от количества лидокаина, которое абсорбируется, воздействие, оказываемое им на сердце, незначительно [49].

В российском исследовании, проведенном в Научном центре акушерства, гинекологии и перинатологии

им. акад. В.И. Кулакова, было проведено исследование эффективности и переносимости Прокто-Гливенола (крем и ректальные свечи) при лечении геморроя у беременных [14]. Крем Прокто-Гливенол применялся при наружном геморрое, наносился на пораженные участки тонким слоем 2-4 р/сут, а после исчезновения болезненных ощущений – 1 раз в течение 7 дней. Свечи Прокто-Гливенол использовались при внутреннем геморрое 2 р/сут в течение 5-7 дней, после исчезновения болезненных ощущений – 1 р/сут еще 7 дней. При проведении оценки результатов терапии степень выраженности сохранившихся клинических симптомов оценивалась пациентками как средняя к 7-му дню лечения и как слабая к 15-му дню. При этом такой клинический симптом, как боль при дефекации к 7-му дню лечения отмечался у 10,5% пациенток, к 15-му – не отмечался ни у одной беременной, кровоточивость – у 5,9% и 2,4%, анальный зуд – у 7,1% и 2,4% женщин на 7-й и 15-й дни лечения соответственно. Клиническая переносимость оценивалась пациентками и врачами по шкале: отличная, хорошая, средняя, плохая. Переносимость лечения Прокто-Гливенолом была отличной и хорошей в 96% случаев.

Авторы исследования отмечают, что Прокто-Гливенол является препаратом выбора для консервативного лечения геморроя и предупреждения его осложнений во время беременности. Применение Прокто-Гливенола в виде как крема, так и ректальных свечей является эффективным способом лечения беременных с геморроем. Быстрота действия и хорошая переносимость позволяют рекомендовать Прокто-Гливенол для широкого использования в акушерской практике [14].

Таким образом, на сегодняшний день накоплен достаточный объем убедительных доказательных данных, которые дают основание рекомендовать комбинированную терапию трибенозидом и лидокаином (препарат Прокто-Гливенол) в виде ректального крема и ректальных суппозиториев в качестве эффективного и безопасного метода локального лечения геморроя легкой и средней степени тяжести у различных категорий пациентов, позволяющего добиться быстрого клинического улучшения. Наличие в арсенале практического врача (терапевта, хирурга, гинеколога и других специалистов) препарата Прокто-Гливенол позволит улучшить качество медицинской помощи населению на амбулаторно-поликлиническом этапе.

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Воробьев Г.И., Шелыгин Ю.А., Благодарный Л.А. Геморрой. М.: Литера, 2010. 188 c. [Vorobyev G.I., Shelygin Yu.A., Blagodarny L.A. Hemorrhoids. M.: Litera, 2010. 188 p.] (In Russ).

2. Благодарный Л.А. Диагностика и консервативное лечение геморроя в амбулаторных условиях. Хирургия. 2011; 2: 34-7 [Blagodarny L.A. Diagnosis and conservative treatment of hemorrhoids in the outpatient setting. Khirurgiya. 2011;2:34-7] (In Russ).

- 3. Благодарный Л.А., Абрицова М.В., Жланкина С.Н. Выбор консервативной терапии острого геморроя. Стационарозамещающие технологии: Амбулаторная хирургия. 2018;1-2:57-63. [Blagodarny L.A., Abritsova M.V., Zhdankina S.N. Choosing conservative therapy for acute hemorrhoids. Stacionarozameshchayushchie Tekhnologii: Ambulatornaya Khirurgiya. 2018;1-2:57-63.] (In Russ).
- 4. Тарасова Л.В., Трухан Д.И. Болезни кишечника. Клиника, диагностика и лечение. СПб.: СпецЛит, 2013. 144 с. [Tarasova L.V., Trukhan D.I. Bowel diseases. Clinical manifestations, diagnosis and treatment. SPb.: SpecLit, 2013. 144 p.] (In Russ).
- 5. Загрядский Е.А. Современная тактика лечения геморроидальной болезни. Хирургия. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2012;2:36-40. [Zagryadsky E.A. Modern approaches to the treatment of hemorrhoidal disease. *Khirurgiya. Prilozhenie k zhurnalu Consilium Medicum.* 2012;2:36-40.] (In Russ). 6. Макаров И.В., Долгих О.Ю. Геморрой. М., 2013. 147 с. [Makarov I.V.,
- Dolgikh O.Yu. Hemorrhoids. M., 2013. 147 p.] (In Russ).
- 7. Кнорринг Г.Ю. Применение комбинации трибенозида и лидокаина в местном лечении геморроя: обзор клинических исследований. Доктор. Ру. 2017;2(131):63-68. [Knorring G.Yu. The use of the combination of tribenoside and lidocaine in the local treatment of hemorrhoids: a review of clinical studies. Doctor.Ru. 2017;2(131):63-68.] (In Russ).
- 8. Lohsiriwat V. Treatment of hemorrhoids: A coloproctologist's view. World J Gastroenterol. 2015 Aug 21;21(31):9245-52. doi: 10.3748/wjg.
- v21.i31.9245. 9. Mounsey A.L., Halladay J., Sadiq T.S. Hemorrhoids. *Am. Fam. Physi*cian. 2011:2:204-10.
- 10. Riss S., Weiser F.A., Schwameis K. et al. The prevalence of hemorrhoids in adults. Int J. Colorectal. Dis. 2012;2:215-220.
- 11. Шехтман М.М., Козинова Н.В. Геморрой у беременных. Гинекология. 2004;6(6):7-12. [Shekhtman M.M., Kozinova N.V. Hemorrhoids in pregnant women. Gynecology. 2004;6(6):7-12.] (In Russ).
- 12. Abramowitz L. Management of hemorrhoid disease in the pregnant woman. Gastroenterol Clin Biol. 2008 May, 32(5 Pt 2):S210-4. Epub 2008 May 23.
- 13. Елохина Т.Б., Тютюнник В.Л., Балушкина А.А. Геморрой: принципы терапии в акушерской практике. *РМЖ. Mams и дитя*. 201;4:200-203. [Elokhina TB, Tyutyunnik V.L., Balushkina A.A. Hemorrhoids: principles of therapy in obstetric practice. RMJ. Mat i Ditya. 2010;4:200-203.] (In Russ). 14. Тютюнник В.Л., Кирсанова Т.В., Михайлова О.И. Геморрой в аку-
- шерской практике: этиология, патогенез, клиника, лечение. Российский вестник акушера-гинеколога. 2012;4:88-92. [Tyutyunnik V.L., Kirsanova T.V., Mikhailova O.I. Hemorrhoids in obstetric practice: etiology, pathogenesis, clinical manifestations, treatment. Rossijskiy Vestnik Akushera-Ginekologa. 2012;4:88-92.] (In Russ).
- 15. Wall L.L. Pelvis, posture and protrusion: evolution and haemorrhoids. BJOG. 2014;121(13):1672.
- 16. Zielinski R., Searing K., Deibel M.J. Gastrointestinal distress in pregnancy: prevalence, assessment, and treatment of 5 common minor discomforts. Perinat Neonatal Nurs. 2015;29(1):23-31.
- 17. Ломова Н.А., Дубровина Н.В., Драгун И.Е., Толстопятова Е.С. Геморрой у беременных и родильниц: принципы терапии. Медицинский совет. 2016;2:22-25. [Lomova N.A., Dubrovina N.V., Dragun I.E., Tolstopyatova E.S. Hemorrhoids in pregnant women and puerperas: principles of therapy. Meditsinsky Sovet. 2016;2:22-25.] (In Russ).
- 18. Quijano C.E., Abalos E. Conservative management of symptomatic and/or complicated haemorrhoids in pregnancy and the puerperium. Cochrane Database Syst. Rev. 2005;3:CD004077.
- 19. Staroselsky A., Nava-Ocampo A.A., Vohra S., Koren G. Hemorrhoids in pregnancy. Can. Fam. Physician. 2008;2(54):189-190.
- 20. Трухан Д.И., Филимонов С.Н. Дифференциальный диагноз основных гастроэнтерологических синдромов и симптомов. М.: Практическая медицина, 2016. 168 с. [Trukhan D.I., Filimonov S.N. Differential diagnosis of major gastroenterological syndromes and symptoms. M.: Practical medicine, 2016. 168 p.] (In Russ).
- 21. Трухан Д.И. Кровь в стуле: вопросы дифференциальной диагностики. Справочник поликлинического врача. 2016;06:38-42. [Trukhan D.I. Blood in stool: issues of differential diagnosis. . Spravochnik Poliklinicheskogo Vracha. 2016;06:38-42.] (In Russ).
- 22. Трухан Д.И., Никоненко В.А. Дифференциальный диагноз крови в стуле. Точное обследование – залог успешного лечения. Стационарозамещающие технологии: амбулаторная хирургия. 2016;3-4(63-64):36-43. [Trukhan D.I., Nikonenko V.A. Differential diagnosis of blood in stool. Exact examination is the key to successful treatment. Stacionarozameshchayushchie Tekhnologii:

- Ambulatornaya Khirurgiya. 2016;3-4(63-64):36-43.] (In Russ). 23. Трухан Д.И., Филимонов С.Н. Заболевания кишечника: клиника, диагностика и лечение. Новокузнецк: 000 «Полиграфист», 2017. 223 с. [Trukhan D.I., Filimonov S.N. Intestinal diseases: clinical
- presentation, diagnosis and treatment. Novokuznetsk: Polygraphist . LLC, 2017. 223 p.] (In Russ).
- 24. Lohsiriwat V. Hemorrhoids: from basic pathophysiology to clinical management. World J Gastroenterol. 2012;18:2009-2017.
- 25. Fathallah N., Barre A., Crochet É., Pommaret É., De Parades V. Management of anorectal bleeding. Rev Prat. 2017 Feb;67(2):152-159.
- 26. Mott T., Latimer K., Edwards C. Hemorrhoids: Diagnosis and Treatment Options. *Am Fam Physician*. 2018 Feb 1;97(3):172-179.
- 27. Clinical Practice Committee, American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association medical position statement: Diagnosis and treatment of hemorrhoids. Gastroenteroloqv. 2004;126:1461-1462.
- 28. Misra M.C. Drug treatment of haemorrhoids. *Drugs*. 2005;65:1481– 1491.
- 29. Perera N., Liolitsa D., Lype S. et al. Phlebotonics for haemorrhoids. Cochrane Database Syst Rev. 2012;8:CD004322.
  30. Lorenc Z., Gökçe Ö. Tribenoside andlidocaine in thelocal treatment
- of hemorrhoids: an overview of clinical evidence. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2016 Jun; 20(12): 2742-2751.
- 31. Jaques R. The pharmacological activity of tribenoside. Pharmacolo-
- gy. 1977;15(5):445-460.

  32. Rüegg M., Jaques R. Tribenoside as an inhibitor of chemically induced histamine release. Experientia. 1974 Apr 15;30(4):399-401.
- 33. Majer H. Stabilization of rat erythrocytes against the haemolytic effect of glass particles by tribenoside. Agents Actions. 1975 May;5(2):161-163.
- Kakande I. Glyvenol therapy in varicose veins an evaluation of its effectiveness. East Afr Med J. 1981 Jul;58(7):532-538.
- Spinella G., Majorana M. Tribenoside in the treatment of varicose disease of thelowerlimbs: controlled clinical study. Clin Ter. 1982 Jun 30;101(6):587-601.
- 36. Wilhelmi G. Regeneration-promoting properties of tribenoside in
- Amblystoma mexicanum. *Pharmacology*. 1976;14(5):397-404. 37. Kikkawa Y., Takaki S., Matsuda Y. et al. The influence of Tribenoside on expression and deposition of epidermallaminins in HaCaT cells. Biol. Pharm. Bull. 2010;2(33):307-310.
- 38. Barkin R.L. The pharmacology of topical analgesics. *Postgrad. Med.* 2013;4(Suppl. 1):7-18.
- 39. Altomare D.F., Giannini I. Pharmacological treatment of hemorrhoids: a narrative review. Expert. Opin. Pharmacother. 2013;17(14):2343-2349.
- 40. Rizzi B., Giacomini F., Bandini V. Terapialocale della sindrome emorroidaria con etil-3,5,6-tri-o-benzil-d-glicofuranoside: risultati clinici. Gazz Int Med Chirur. 1972;77:1598-1606.
- 41. Moggian G. Sperimentazione clinica controllata di un derivato glicofuranosidico anti-emorroidario, per usolocale. Minerva Med. 1973;64:215-218.
- 42. Marques J.R., DaSilva J.H., Galizia I. et al Ensaio controlado com Procto-Glyvenol no tratamento das hemorroides. Rev Bras De Cirurgia. 1972:62:7-8.
- 43. Angriman J., Neumayer F. Tratamiento delas hemorroides con glucofuranosido crema. *Orientación Médica*. 1972;31:353-354.
- 44. Berson I, Geiser JD. Utilisation d'un nouveau produit:le procto-glyvenol en pratique proctologique. Revue Suisse de Médecine (Praxis) 1975:63:19-22.
- 45. Berson I., Geiser J.D. A new medicine in proctology: the proc to-glyvenol (author's transl). Schweiz Rundsch Med Prax. 1975 Jan 7;64(1):19-22.
- 46. Berson I. Local treatment of acute hemorrhoidal crises (author's transl). Schweiz Rundsch Med Prax. 1975 Mar 11;64(10):299-301.
- 47. Holzer A. Betrachtungen über ano-rektaleleidenszüstände und ihre behandlung. Der Praktische Arzt. 1976; 30:662-672.
- 48. Kubicsek T., Kazy Z., Czeizel A.E. Teratogenic potential of tribenoside, a drug for the treatment of haemorrhoids and varicose veins-a population-based case--control study. Reprod Toxicol. 2011 May; 31(4):464-469. doi: 10.1016/j.reprotox.2010.12.001. Epub 2010 Dec 21.
- 49. Соколова Т.А. Прокто-гливенол в терапии острых заболеваний матки у женщин. Успехи современного естествознания. 2005;9:103-104. Sokolova, T.A. Procto glevenol in the treatment of acute uterine diseases in women. Uspekhi Sovremennogo Estestvoznaniya. 2005;9:103-104.] (In Russ).
- 50. Pregnancy and Lactation Labeling (Drugs) Final Rule. URL: https:// www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/Labeling/ucm093307.htm.