



Применение комбинации трибенозида и лидокаина в местном лечении геморроя: обзор клинических исследований

Г. Ю. Кнорринг

Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Минздрава России

Цель обзора: анализ опубликованных данных исследований по изучению эффективности и безопасности комбинации трибенозида и лидокаина (ТЛ) для местного лечения неосложненного геморроя.

Основные положения. ТЛ представляет собой средство местного лечения геморроя, выпускаемое в форме суппозитория или ректального крема. Быстрое и всестороннее воздействие ТЛ на различные проявления геморроя играет существенную роль в терапии. Эффективность и безопасность ТЛ изучены в целом ряде исследований хорошего качества, в большинстве из которых имелась группа сравнения, где применялись стандартные методы лечения геморроя.

Заключение. Анализ публикаций показывает, что ТЛ не уступает по своей эффективности препаратам на основе кортикостероидов, а иногда и превосходит как эти препараты, так и трибенозид и лидокаин, применяемые в монотерапии. Эффекты в отношении субъективных симптомов наступали быстро (в течение 10–30 минут), препарат демонстрировал превосходную переносимость.

Ключевые слова: трибенозид, лидокаин, геморрой.

Tribenoside in Combination with Lidocaine for Topical Treatment of Hemorrhoids: Review of Clinical Studies

G. Yu. Knorring

A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Russian Ministry of Health

Objective of the Review: To analyze the published data from studies designed to evaluate the efficacy and safety of tribenoside in combination with lidocaine (T/L) as a topical treatment for uncomplicated hemorrhoids.

Key Points: The T/L combination is used for topical treatment of hemorrhoids; it is available as suppositories or rectal cream. This combination has rapid and comprehensive effects on different hemorrhoid symptoms, providing significant therapeutic benefit. The efficacy and safety of T/L has been studied in numerous high-quality studies, most of which used reference groups whose members received conventional therapies for hemorrhoids.

Conclusion: Analysis of the published data shows that T/L is at least as effective as corticosteroid agents, and sometimes even more effective than either corticosteroids, or tribenoside or lidocaine used as monotherapy. This combination rapidly (within 10 to 30 minutes) relieved symptoms and was very well tolerated.

Keywords: tribenoside, lidocaine, hemorrhoids.



Геморрой — одно из наиболее часто встречающихся проктологических заболеваний в экономически развитых странах [3, 13]. Распространенность его в общей популяции достигает 36%, при этом большинство больных — лица среднего возраста с высоким социально-экономическим статусом [3, 13]. Около 50% людей в общей популяции когда-либо отмечали у себя клинические проявления геморроя [9].

Риск развития геморроя высок у беременных женщин [1, 22]. Его распространенность у беременных составляет 25–35%, а в третьем триместре гестации вероятность возникновения заболевания достигает приблизительно 85% [25]. Кроме того, риск геморроя возрастает в пожилом возрасте и при высоком ИМТ [15, 23]. Симптомы этой болезни статистически значимо снижают качество жизни пациентов [20].

По степени тяжести выделяют четыре стадии геморроя согласно классификации J. C. Goligher [10]. При 3-й и 4-й стадиях требуется хирургическое вмешательство, в то время как при 1-й и 2-й (более 90% всех случаев) достаточно консервативного лечения и коррекции образа жизни [3, 20, 23].

Диета и изменение образа жизни успешны лишь при высоком уровне комплаенса, при этом объективные данные в поддержку подобных подходов к лечению содержатся лишь в единичных сообщениях [2, 18]. Медикаментозное лечение в основном сводится к применению местных препаратов, содержащих противовоспалительные средства, включая кортикостероиды, анальгетики, вяжущие средства и/или

антисептики [20]. В большинстве случаев рандомизированные исследования по оценке эффективности и безопасности различных средств не проводились, притом что некоторые из них (например, кортикостероиды) повышают риск нежелательных явлений [3, 20].

Комбинация трибенозида и лидокаина (ТЛ) (Прокто-Гливенол, компания «Рекордати», Италия) предназначена для местного лечения геморроя, применяется в виде суппозитория или ректального крема [21]. Данное средство используется в лечении геморроя на протяжении нескольких десятилетий, а его эффективность и безопасность подтверждены целым рядом исследований надлежащего качества, а также широким опытом клинического применения [16].

В настоящем обзоре проанализированы накопленные доказательные данные по применению ТЛ при геморрое, полученные в 14 исследованиях с участием пациентов обоих полов (1226 человек). Поиск публикаций осуществлялся в базе данных PubMed по различным комбинациям ключевых слов. Кроме того, в обзор включены другие документы из открытых источников.

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Трибенозид представляет собой сахаридное производное, его эффекты при лечении геморроя широко изучены [21]. В ряде исследований продемонстрировано, что трибенозид обладает уникальным спектром фармакологической

Кнорринг Герман Юрьевич — к. м. н., доцент кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России. 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. E-mail: knorring@mail.ru

активности; в частности, отмечены противовоспалительные, слабые анальгетические, антитоксические, венотропные эффекты, а также свойства, способствующие заживлению ран и фибринолизу, ингибированию высвобождения биологически активных аминов, стабилизации мембран [12].

Следует сказать, что трибенозид, в отличие от кортикостероидов или НПВС, не оказывает побочного действия на ЖКТ, соединительную ткань или иммунную систему и не влияет на механизмы воспаления, опосредованные циклооксигеназами. Интересно, что трибенозид обладает антикоагулянтными свойствами, а также ингибирует активность медиаторов воспаления, в частности гистамина, тем самым улучшая микроциркуляцию, уменьшая проницаемость капилляров и повышая тонус кровеносных сосудов [14].

В исследовании, проведенном *in vitro* специально для изучения молекулярных механизмов, лежащих в основе эффективности трибенозида в лечении геморроя, экспрессия ламинина $\alpha 5$ — важнейшего компонента базальных мембран, целостность которых нарушена при данном заболевании, — в клетках, обработанных трибенозидом, была в 4 раза выше, чем в контрольной культуре клеток [14].

В совокупности эти данные позволяют предполагать, что трибенозид воздействует на эпидермальные клетки, регулируя экспрессию и локализацию ламининов, тем самым способствуя реконструкции базальных мембран, которые являются компонентом репаративных механизмов при геморрое.

Лидокаин — широко используемый местный анестетик, устраняющий боль, жжение и зуд, связанные с геморроем [3, 5]. Он характеризуется быстрым (в течение нескольких минут) началом обезболивающего действия [5].

Таким образом, комбинированная терапия дает возможность сочетать местный быстрый обезболивающий эффект лидокаина со свойствами трибенозида, способствующего локальным репаративным процессам и нормализации состояния микроциркуляторного русла. Подобный двойной механизм 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.

ОБЗОР ДОКАЗАТЕЛЬНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ДАННЫХ

В рассматриваемых нами работах [4, 6–8, 11, 17, 19, 24, 26, 27] эффективность ТЛ при геморрое изучалась с помощью сравнения этой комбинации с каждым из компонентов по отдельности (с трибенозидом или лидокаином) либо с кортикостероидами. В *таблице* представлена краткая характеристика этих исследований.

Качество всех исследований было удовлетворительным, они позволяют всесторонне оценить применение ТЛ в лечении геморроя. Вместе с тем часто проводились локальные исследования, результаты которых могут быть недостаточно знакомы клиницистам и ученым. В данной статье представлен короткий обзор основных аспектов каждого из них.

В рамках публикации В. Rizzi и соавт. [24] представлены результаты четырех исследований ТЛ:

- двойное слепое исследование, в котором сравнивали крем, содержащий 5% трибенозида и 2% лидокаина ($n = 14$), и крем — «частичное плацебо»: вспомогательные компоненты лекарственной формы + 2% лидокаина ($n = 14$);
- открытое исследование, в котором изучалась только комбинация ТЛ в форме крема ($n = 60$);

Краткая характеристика исследований комбинации трибенозида и лидокаина (ТЛ) [16]

Работы	Дизайн	Общее количество пациентов	Основные параметры
V. Rizzi и соавт. [24]: анализ 4 исследований	I. Двойное слепое исследование, сравнение крема с ТЛ с «частичным плацебо» — кремом, содержащим только лидокаин. II. Открытый анализ крема, содержащего только ТЛ. III. Открытый анализ суппозиторий, содержащих только ТЛ. IV. Сравнение препаратов с ТЛ и кортикостероидов	177 I. 28 II. 60 III. 44 IV. 45	<ul style="list-style-type: none"> клиническая эффективность была хорошей у 13 пациентов, получавших ТЛ, и у 4 больных, получавших только лидокаин ($p < 0,01$); в группе ТЛ не отмечено случаев неэффективного лечения, а в группе лидокаина таких случаев было 4 ($p < 0,01$); при применении ТЛ статистически значимо больше пациентов оценили эффективность лечения как высокую, чем при использовании препаратов на основе кортикостероидов ($p < 0,001$); комбинация ТЛ достоверно превосходила лидокаин по скорости улучшения субъективных и объективных проявлений геморроя ($p = 0,01$); отмечена очень хорошая местная и системная переносимость у 15 больных, получавших ТЛ, и только у 3 пациентов, которым назначался лидокаин ($p = 0,01$)
G. Fontana [8]	Рандомизированное двойное слепое исследование — сравнение с лидокаином	48	<ul style="list-style-type: none"> крем с ТЛ статистически значимо превосходил «частичное плацебо» по скорости улучшения субъективной и объективной симптоматики (в обоих случаях $p = 0,01$); местная и общая переносимость была превосходной, ни у одного из 48 участников не наблюдалось нежелательных реакций; клиническая эффективность была расценена как очень хорошая у 15 больных из группы ТЛ и у 3 пациентов, получавших только лидокаин ($p = 0,01$)
G. Moggian [19]: анализ 2 исследований	I. Рандомизированное двойное слепое исследование ТЛ в суппозиториях и только лидокаина. II. Рандомизированное двойное слепое исследование ТЛ в суппозиториях и гидрокортизона	67 женщин с геморроем вследствие беременности или родов	<ul style="list-style-type: none"> применение ТЛ позволило добиться существенного облегчения и объективной, и субъективной симптоматики, а только лидокаина — лишь субъективной; наблюдалось достоверно более выраженное облегчение субъективных симптомов при использовании ТЛ по сравнению с применением кортикостероида ($p < 0,01$)
J. R. Marques и соавт. [21]	Рандомизированное двойное слепое исследование	462	<ul style="list-style-type: none"> схожая эффективность четырех препаратов; комбинация ТЛ рекомендована на основании лучшего профиля безопасности, а также быстрого и эффективного действия
J. Angriman, F. Neumayer [4]	Простое слепое исследование	40	<ul style="list-style-type: none"> схожая эффективность различных препаратов; нежелательных явлений при применении ТЛ не зарегистрировано, в отличие от использования кортикостероидов
I. Berson, J. D. Geiser [6]	Двойное слепое исследование	289	<ul style="list-style-type: none"> терапевтический эффект большинством пациентов и врачей расценен как хороший; в группе ТЛ отмечалось быстрое начало эффекта
A. Holzer [11]	Рандомизированное двойное слепое исследование	53	<ul style="list-style-type: none"> схожая эффективность препаратов сравнения; применение ТЛ предотвращало развитие нежелательных явлений, отмечавшихся при использовании кортикостероида
R. Vargas Lozano [26]	Наблюдательное исследование	30	<ul style="list-style-type: none"> эффективность лечения расценена как превосходная у 11 и как хорошая у 13 пациентов; отмечена превосходная переносимость во всех случаях
A. DaSilva [7]	Наблюдательное исследование	30	<ul style="list-style-type: none"> анальный зуд разрешился в 75% случаев, резь — в 72%, боль — у 57% больных
L. Zurita-Briceno [27]	Наблюдательное исследование	30	<ul style="list-style-type: none"> 50% участников оценили эффективность ТЛ как превосходную; связанных с лечением нежелательных явлений не наблюдалось

- открытое исследование ТЛ в форме суппозитория (n = 44);
- сравнительное исследование ТЛ с препаратами на основе кортикостероидов: гидрокортизона, триамцинолона, флуокортолона или преднизолона (n = 45).

Во всех случаях ТЛ применяли 2 раза в сутки до 10 дней. Проводилась общая оценка эффективности лечения (хорошая эффективность, средняя эффективность, неэффективность).

Результаты первого из исследований продемонстрировали, что общая клиническая эффективность была хорошей у 13 из 14 пациентов, получавших ТЛ, и лишь у 4 из 14 получавших только лидокаин (p < 0,01). В группе ТЛ не отмечено случаев неэффективного лечения, тогда как в группе лидокаина таких случаев было 4 (p < 0,01) (рис. 1). Комбинация ТЛ статистически значимо превосходила лидокаин по скорости облегчения субъективных и объективных проявлений болезни (p = 0,01).

Обе лекарственные формы ТЛ, изученные в обзоре [24], способствовали быстрому улучшению состояния, при этом эффект в отношении субъективных симптомов становился заметным через 30 минут после применения. Следует также отметить, что при применении ТЛ статистически значимо больше пациентов оценили эффективность лечения как высокую, чем при использовании препаратов на основе кортикостероидов (p < 0,001) (рис. 2).

Переносимость ТЛ, как общая, так и местная, оказалась весьма хорошей.

G. Fontana [8] провел двойное слепое сравнительное исследование крема, содержащего 5% трибенозида и 2% лидокаина, с «частичным плацебо», содержащим только лидокаин, в 24 парах пациентов с геморроем (34 мужчины, 14 женщин; средний возраст — 49 лет) в течение 10 дней. В целом крем с ТЛ статистически значимо превосходил «частичное плацебо» по скорости улучшения как субъективной (боль, зуд, чувство тяжести и тенезмы), так и объективной (воспаление, кровотечение, отделяемое) симптоматики геморроя (в обоих случаях p = 0,01). Местная и общая переносимость была превосходной, и ни у одного из 48 участников не наблюдалось никаких нежелательных реакций. Клиническая эффективность была расценена как

очень хорошая у 15 больных из группы ТЛ и у 3 пациентов, получавших только лидокаин (p = 0,01).

В рандомизированном двойном слепом исследовании G. Moggian [19] сравнивались суппозитории, содержащие 400 мг трибенозида и 40 мг лидокаина (n = 21), с «частичным плацебо» (суппозитории с лидокаином 40 мг) (n = 20). Срок лечения составил до 10 дней. Параллельно в двойном слепом режиме отдельно изучались суппозитории с ТЛ (n = 13) и суппозитории, содержащие 1% гидрокортизона (n = 13). Все лекарственные средства применялись 2 раза в сутки. У всех участниц (средний возраст — 33 года) геморрой был следствием беременности или родов. Тяжесть как объективных (отделяемое, кровотечения, узлы), так и субъективных (боль, жжение, зуд) проявлений болезни оценивалась по 4-балльной шкале.

Применение ТЛ привело к существенному облегчению как субъективных (среднее снижение по сравнению с исходным значением — 4,62 балла, среднее значение после лечения — 0,24 балла, p < 0,01), так и объективных (2,86 и 0,91 балла соответственно, p < 0,01) симптомов геморроя. Пациентки, получавшие только лидокаин, отмечали облегчение субъективной симптоматики (5,75 и 3,25 балла соответственно, p < 0,01), при этом достоверной динамики объективных симптомов не наблюдалось (3,30 и 1,90 балла соответственно).

Отличия от исходных значений в отношении субъективной и объективной симптоматики для препаратов ТЛ и гидрокортизона были статистически значимыми (p < 0,001). Следует обратить внимание на значимое превосходство суппозитория с ТЛ над препаратами на основе кортикостероида по воздействию на субъективные симптомы (p < 0,01) (рис. 3). Переносимость ТЛ была расценена как превосходная.

В двойном слепом многоцентровом контролируемом исследовании J. R. Marques и соавт. [17] сравнивали применение ТЛ с монотерапией трибенозидом, с комбинацией 0,1% преднизолона триметилацетата и 5% виоформа либо с сочетанием 0,01% флуоцинолона ацетонида, 5% висмута галлата и 2% лидокаина (все препараты применялись в виде крема либо суппозитория). В целом были изучены данные 462 пациентов обоего пола.

Рис. 1. Общая клиническая эффективность крема, содержащего комбинацию трибенозида и лидокаина, и крема на основе только лидокаина [16, 24].

* Отличие от группы использовавших комбинированный препарат статистически значимо: p < 0,01

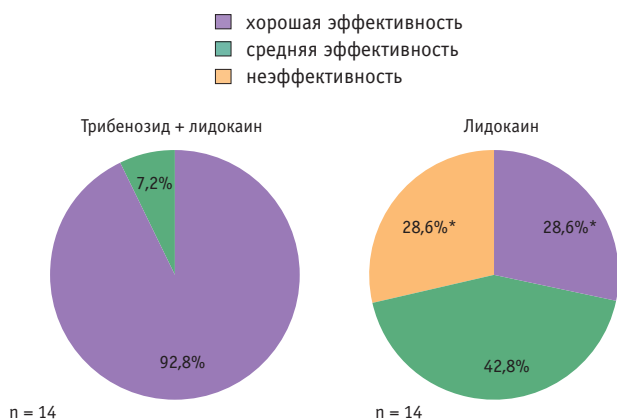
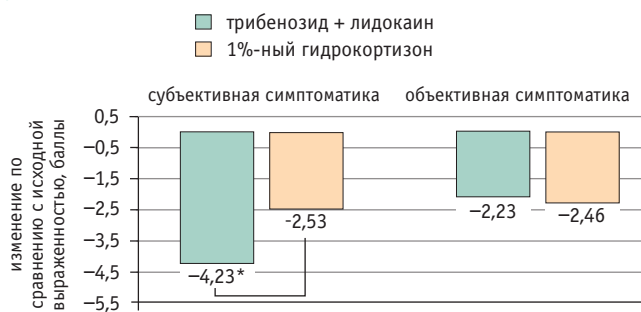


Рис. 2. Предпочтения пациентов при выборе препарата для местного лечения геморроя [16, 24]



Рис. 3. Облегчение симптоматики геморроя при применении комбинации трибенозида и лидокаина и препарата на основе гидрокортизона [16, 19].

* Отличие от группы гидрокортизона статистически значимо: $p < 0,01$



Результаты говорят о схожей эффективности 4 препаратов при оценке по 4-балльной шкале. Однако авторы данного исследования рекомендовали применять именно комбинацию ТЛ, исходя из ее благоприятного профиля безопасности, а также скорости и эффективности действия.

J. Anggriman и F. Neumaier [4] проведено простое слепое исследование ТЛ в виде крема (n = 8), 5% трибенозида в виде крема (n = 8), 0,1% преднизолона пивалата + 5% виоформа в виде крема (n = 8) и 0,01% флуоцинолона ацетонида + 2% лидокаина в виде крема (n = 16). Все лекарственные средства применялись на протяжении до 10 дней. Эффективность крема, содержавшего ТЛ, была сравнима с эффективностью контрольных препаратов по улучшению субъективной и объективной симптоматики при превосходной переносимости, поскольку при его применении отсутствовали побочные эффекты, отмечавшиеся у кортикостероидов.

В двойном слепом исследовании I. Verson и J. D. Geiser [6] авторы сравнили ТЛ (n = 147) и преднизолон (n = 142), применявшиеся в виде суппозитория. Пациенты (средний возраст — 43 года) получали лечение раз в сутки в течение 14 дней. В группе ТЛ отмечалась тенденция к более выраженному улучшению со стороны узлов по сравнению с группой преднизолона (у 71,4% и 33,3% больных соответственно). Кроме того, лечебное действие в группе ТЛ развивалось быстрее. Большинство врачей и пациентов расценили эффективность ТЛ как хорошую (59,7% и 62,5% соответственно).

В рандомизированном двойном слепом исследовании A. Holzer [11] проводилось сравнение ТЛ в виде суппозитория (по 400/40 мг 2 раза в сутки) или крема (по 5/2 мг) с препаратами, содержащими гидрокортизон, в виде крема либо суппозитория. 53 пациента (27 мужчин и 26 женщин) получали лечение в течение 21 дня. Статистически значимых различий по итогам терапии между группами не выявлено, но вместе с тем автор отмечает, что применение ТЛ позволяло предотвратить нежелательные явления, сопровождавшие терапию кортикостероидом.

В наблюдательном исследовании R. Vargas Lozano [26] 30 больных (14 мужчин и 16 женщин, средний возраст — 37 лет) получали ТЛ в суппозиториях 3 раза в сутки в течение 2 недель. Эффективность терапии была расценена как превосходная у 11 и как хорошая у 13 пациентов. Более 80% отметили благоприятные результаты: явное облегчение боли, уменьшение кровоточивости, жжения и зуда. Во всех случаях переносимость препарата была превосходной.

В исследовании A. DaSilva [7] приняли участие 30 больных с геморроем, которые получали комбинированную терапию трибенозидом внутрь (по 200 мг 3 раза в сутки) и кремом, содержащим ТЛ, местно 2 раза в сутки на протяжении 2 недель.

Эффективность терапии была расценена как превосходная на основании уменьшения кровоточивости в 93% случаев. Анальный зуд разрешился у 75%, резь — у 72%, боль — у 57% участников, при этом еще у 8%, 22% и 30% пациентов соответственно выраженность этих симптомов существенно снизилась.

В исследовании L. Zurita-Briceno [27] 30 больных (средний возраст — 46 лет) получали ТЛ в суппозиториях 3 раза в сутки на протяжении 4 недель. Эффективность была превосходной у 15 (50%), хорошей — у 10 (33%), средней — у 4 (13%) и недостаточной — у 1 (3,3%) человека. Отмечалось лишь несколько нежелательных явлений, и во всех случаях их связь с лечением была признана маловероятной.

ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

На данный момент качество доказательных данных, лежащих в основе применяемых методов лечения геморроя ограниченной выраженности, достаточно низкое, а фармакологическое обоснование использования по крайней мере некоторых из этих методов вызывает вопросы [3]. Стандартом терапии являются кортикостероиды, но их применение ограничено неблагоприятным токсикологическим профилем, в том числе в связи с риском системного всасывания. Это может сделать невозможным продолжительное лечение, а также использование у отдельных категорий пациентов, к которым относятся беременные и кормящие женщины, пожилые люди, больные с некоторыми инфекциями (например, с микозом, простым герпесом, локальными вирусными инфекциями, туберкулезом), спортсмены.

Быстрое и всестороннее воздействие ТЛ на различные проявления геморроя играет существенную роль в лечении данного состояния. Эффективность и безопасность ТЛ изучены в целом ряде исследований хорошего качества, в большинстве из которых имелась группа сравнения, где применялись стандартные методы лечения геморроя. В целом комбинация ТЛ превосходила каждый из отдельных компонентов по степени улучшения симптоматики. Эффекты в отношении субъективных симптомов наступали быстро (в течение 10–30 минут после применения комбинации). Более того, в части представленных исследований терапия успешно применялась до 20 дней без развития каких-либо нежелательных явлений, препарат демонстрировал при этом превосходную переносимость. Длительность действия позволяет применять препарат 2 раза в сутки вплоть до разрешения острой симптоматики, после чего можно перейти на однократное применение [21]. Эффективность, наблюдавшаяся при такой небольшой частоте использования, обусловлена длительным фармакологическим эффектом данной комбинации. Во всех имеющихся исследованиях отмечается превосходная переносимость ТЛ, а число нежелательных явлений было ничтожно малым.

Комбинация ТЛ не уступала по своей эффективности препаратам на основе кортикостероидов, являющимся «золотым стандартом» лечения геморроя, а иногда и превосходила их, позволяя добиться более быстрого разрешения жалоб, таких как боль и зуд. Поскольку длительное применение кортикостероидов не рекомендуется, принимая во внимание возможность развития побочных эффектов, ТЛ потенциально

представляет собой эффективное и безопасное альтернативное средство терапии геморроя, позволяющее добиться быстрого улучшения. Следует отметить, что эта комбинация может быть особенно целесообразна для некоторых популяций с высоким риском развития геморроя, применение кортикостероидов в которых противопоказано. В частности, ТЛ можно безопасно применять у беременных женщин после первого триместра беременности (хотя для данной популяции нет рандомизированных исследований) и во время лактации.

Следует признать, что все исследования по изучению ТЛ проводились в 1970-е годы. Однако их дизайн был

достаточно качественным, а общее количество участников превысило 1000.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Накоплен достаточный объем убедительных доказательных данных, которые дают основание рекомендовать комбинированную терапию трибенозидом и лидокаином (Прокто-Гливенол) в качестве эффективного и безопасного метода локального лечения геморроя легкой и средней степени тяжести, позволяющего добиться быстрого улучшения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Abramowitz L., Sobhani I., Benifla J. L., Vuagnat A., Darai E., Mignon M. et al. Anal fissure and thrombosed external hemorrhoids before and after delivery // *Dis. Colon. Rectum*. 2002. Vol. 45. N 5. P. 650–655.
2. Alonso-Coello P., Mills E., Heels-Ansdell D., López-Yarto M., Zhou Q., Johanson J. F. et al. Fiber for the treatment of hemorrhoids complications: a systematic review and meta-analysis // *Am. J. Gastroenterol.* 2006. Vol. 101. N 1. P. 181–188.
3. Altomare D. F., Giannini I. Pharmacological treatment of hemorrhoids: a narrative review // *Expert. Opin. Pharmacother.* 2013. Vol. 14. N 17. P. 2343–2349.
4. Angriman J., Neumayer F. Tratamiento de las hemorroides con glucofuranosido crema // *Orientación Médica*. 1972. Vol. 31. P. 353–354.
5. Barkin R. L. The pharmacology of topical analgesics // *Postgrad. Med.* 2013. Vol. 125. N 4 (Suppl. 1). P. 57–18.
6. Berson I., Geiser J. D. Utilisation d'un nouveau produit: le proctoglyvenol en pratique proctologique // *Revue Suisse de Médecine (Praxis)*. 1975. Vol. 63. N 1. P. 19–22.
7. DaSilva A. Doença hemorroidaria — tratamento clínico com o tribenosido // *Folha Méd.* 1976. Vol. 73. P. 531–536.
8. Fontana G. Trattamento della sindrome emorroidaria con un derivato glicofuranosidico in crema associato ad un anestetico // *Gazz. Med. Ital.* 1973. Vol. 132. N 12. P. 32–35.
9. Ganz R. A. The evaluation and treatment of hemorrhoids: a guide for the gastroenterologist // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2013. Vol. 11. N 6. P. 593–603.
10. Goligher J. C. *Surgery of the anus, rectum and colon*. London: Balliere Tindal, 1980. P. 93–135.
11. Holzer A. Betrachtungen über ano-rektale leidenszustände und ihre behandlung // *Der. Praktische Arzt*. 1976. Vol. 30. P. 662–672.
12. Jaques R. The pharmacological activity of tribenoside // *Pharmacology*. 1977. Vol. 15. N 5. P. 445–460.
13. Johanson J. F., Sonnenberg A. The prevalence of hemorrhoids and chronic constipation. An epidemiologic study // *Gastroenterology*. 1990. Vol. 98. N 2. P. 380–386.
14. Kikkawa Y., Takaki S., Matsuda Y., Okabe K., Taniguchi M., Oomachi K. et al. The influence of Tribenoside on expression and deposition of epidermal laminins in HaCaT cells // *Biol. Pharm. Bull.* 2010. Vol. 33. N 2. P. 307–310.
15. Lohsiriwat V. Treatment of hemorrhoids: a coloproctologist's view // *World J. Gastroenterol.* 2015. Vol. 21. N 31. P. 9245–9252.
16. Lorenc Z., Gökçe Ö. Tribenoside and lidocaine in the local treatment of hemorrhoids: an overview of clinical evidence // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2016. Vol. 20. N 12. P. 2742–2751.
17. Marques J. R., DaSilva J. H., Galizia I., Kerzner A., Netto G. M., Moreira G. O. et al. Ensaio controlado com Procto-Glyvenol no tratamento das hemorroides // *Rev. Bras. De Cirurgia*. 1972. Vol. 62. P. 7–8.
18. Moesgaard F., Nielsen M. L., Hansen J. B., Knudsen J. T. High-fiber diet reduces bleeding and pain in patients with hemorrhoids: a double blind trial of Vi-Siblin // *Dis. Colon. Rectum*. 1982. Vol. 25. N 5. P. 454–456.
19. Moggian G. Sperimentazione clinica controllata di un derivato glicofuranosidico anti-emorroidario, per uso locale // *Minerva Med.* 1973. Vol. 64. N 5. P. 215–218.
20. Mounsey A. L., Halladay J., Sadiq T. S. Hemorrhoids // *Am. Fam. Physician*. 2011. Vol. 84. N 2. P. 204–210.
21. Procto-Glyvenol SPC. URL: [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=7f446ab1-43b6-499f-ba29-5db1299da16a&t= \(дата обращения — 10.02.2017\)](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=7f446ab1-43b6-499f-ba29-5db1299da16a&t= (дата обращения — 10.02.2017)).
22. Quijano C. E., Abalos E. Conservative management of symptomatic and/or complicated haemorrhoids in pregnancy and the puerperium // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005. Vol. 3: CD004077.
23. Riss S., Weiser F. A., Schwameis K., Riss T., Mittlböck M., Steiner G. et al. The prevalence of hemorrhoids in adults // *Int J. Colorectal Dis.* 2012. Vol. 27. N 2. P. 215–220.
24. Rizzi B., Giacomini F., Bandini V. Terapia locale della sindrome emorroidaria con etil-3,5,6-tri-o-benzil-d-glicofuranoside: risultati clinici // *Gazz. Int. Med. Chirur.* 1972. Vol. 77. N 23. P. 1598–1606.
25. Staroselsky A., Nava-Ocampo A. A., Vohra S., Koren G. Hemorrhoids in pregnancy // *Can. Fam. Physician*. 2008. Vol. 54. N 2. P. 189–190.
26. Vargas Lozano R. Tratamiento sintomático en hemorroides con glucofuranosidos topicos // *Medicina (Rev. Mex.)*. 1972. Vol. 52. P. 575–578.
27. Zurita-Briceno L. Tratamiento topico de hemorroides con glucofuranosido // *Medicina (Rev. Mex.)*. 1972. Vol. 52. P. 229–232. ■

Библиографическая ссылка:

Кнорринг Г. Ю. Применение комбинации трибенозида и лидокаина в местном лечении геморроя: обзор клинических исследований // *Доктор.Ру*. 2017. № 2 (131). С. 63–68.