

<https://doi.org/10.38181/2223-2427-2021-4-44-52>

УДК: 616.147.17-007.64

© Гарманова Т.Н., Маркарьян Д.Р., Казаченко Е.А., Лукьянов А.М., Агапов М.А., 2021

## **ПРЕДОПЕРАЦИОННОЕ ПРИМЕНЕНИЯ МИКРОНИЗИРОВАННОЙ ФРАКЦИИ ФЛАВОНОИДОВ (ММФ) В СОСТАВЕ СХЕМЫ МУЛЬТИМОДАЛЬНОГО ОБЕЗБОЛИВАНИЯ В ХИРУРГИИ АНОРЕКТАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ: ПРОТОКОЛ ПРОСПЕКТИВНОГО, РАНДОМИЗИРОВАННОГО, ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМОГО, ДВОЙНОГО-СЛЕПОГО ИССЛЕДОВАНИЯ**

**ГАРМАНОВА Т.Н., МАРКАРЬЯН Д.Р., КАЗАЧЕНКО Е.А., ЛУКЬЯНОВ А.М., АГАПОВ М.А.**

*Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, факультет фундаментальной медицины (МГУ имени М.В. Ломоносова), ул. Ленинские Горы, д. 1, 119991, Москва, Российская Федерация*

### **Реферат:**

Цель: оценить эффективность предоперационного применения МФФ на выраженность болевого синдрома в послеоперационном периоде у пациентов после выполнения оперативных вмешательств на аноректальной области.

Материалы и методы: В исследование включаются пациенты с геморроидальной болезнью 2-4 степени, которым планируется хирургическое лечение заболеваний аноректальной области с нарушением целостности слизистой анального канала и/или мышечного каркаса анального канала. Все участники случайным образом делятся на 2 группы: первая получает 1000 мг МФФ (Детралекс®) per os, начиная за 15 дней до операции (по 72 участника в каждой группе); в течение 3 дней после операции по схеме для лечения острого геморроя и далее в течение 45 дней после операции по 1000 мг в сутки, вторая группа – плацебо. Всем пациентам проводится хирургическое вмешательство, метод обезболивания – спинномозговая анестезия. Затем будет оценена первичная конечная точка: частота назначения наркотических обезболивающих и вторичные конечные точки: выраженность послеоперационного болевого синдрома, количество и длительность приема других лекарственных препаратов, частота повторных госпитализаций, качество жизни, время от операции до возвращения к профессиональной деятельности, частота послеоперационных осложнений, уровень С-реактивного белка.

Обсуждение: применение МФФ позволяет добиться уменьшения выраженности клинических проявлений геморроидальной болезни на фоне консервативного лечения. Кроме того, доказана эффективность применения препарата Детралекс® для уменьшения болевого синдрома после проведения оперативного лечения варикозной болезни нижних конечностей. Мы планируем оценить целесообразность применения препаратов группы МФФ в дооперационном периоде у пациентов при проведении хирургического лечения заболеваний аноректальной области с целью уменьшения болевого синдрома и снижения риска послеоперационных осложнений.

**Ключевые слова:** микронизированные фракции флавоноидов (МФФ), Детралекс®, аноректальная хирургия, геморроидэктомия, операции на аноректальной области, диосмин, венотоники.

## **PREOPERATIVE USE OF MICRO-FLAVONOID FRACTION (MMF) AS PART OF A MULTIMODAL ANALGESIA IN ANORECTAL SURGERY: PROSPECTIVE, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED, DOUBLE-BLIND STUDY PROTOCOL.**

**GARMANOVA T.N., MARKARYAN D.R., KAZACHENKO E.A., LUKIANOV A.M., AGAPOV M.A.**

*Federal State Budget Educational Institution of Higher Education M.V. Lomonosov Moscow State University (Lomonosov MSU), Leningrad St., 1, 119991, Moscow, Russian Federation*

### **Abstract:**

**Aim:** To assess the efficiency of the micro-flavonoid fraction (MMF) administration prior to anorectal surgery with spinal anesthesia on postoperative pain severity reduction.

**Methods:** Patients of our clinic who meet the following inclusion criteria are included: they must be diagnosed with surgical treatment of anorectal diseases. All participants are randomly divided into 2 groups: the first one gets a tablet with 1000 mg MFF (Detralex®), the second one gets a tablet containing starch per os 14 days before surgery (72 participants per arm). Then patients of each group will continue MFF administration for 30 days after surgery. Patients of both arms receive spinal anesthesia and undergo surgery. Following the procedure the primary and secondary outcomes are evaluated: frequency of the opioid drugs intake, the severity of the postoperative pain syndrome, duration and frequency of other drugs intake, readmission rate, overall quality of life, time from the procedure to returning to work and the complications rate, C-reactive protein level.

**Discussion:** the MFF intake allows reducing the severity of the hemorrhoidal disease symptoms during conservative treatment. In addition, the Detralex® efficacy has been proven in postoperative pain reduction for patients diagnosed with varicose veins of the lower extremities. We intend to evaluate the feasibility of the preoperative MFF administration for the postoperative pain reduction and the decrease of the postoperative complications in patients with hemorrhoidal disease.

**Keywords:** micronized flavonoid fractions (MFF), Detralex®, anorectal surgery, hemorrhoidectomy, diosmin, venotonics, flavonoids.

### Введение

Доброкачественные заболевания аноректальной области являются достаточно распространенной проблемой во многих развитых странах [1]. Они не являются жизнеугрожающими и не влияют на продолжительность жизни, поэтому в настоящее время как пациенты, так и врачи крайне заинтересованы в безболезненном и минимально инвазивном лечении этих заболеваний. Тем не менее, части пациентов требуется выполнение хирургического лечения с нарушением целостности слизистой анального канала и/или мышечного каркаса анального канала, например, геморроидэктомии, послеоперационный период которой признан одним из самых болезненных. Это связано не только с выраженной послеоперационной болью, отеком, кровотечением, но и с длительным периодом восстановления и снижением качества жизни на несколько месяцев.

В патогенезе геморроидальной болезни большую роль играют как внешние факторы, такие как образ жизни, состояние здоровья и питание, так и внутренние, такие как наследственные причины и возрастные изменения [2]. При этом в последнее время помимо общеизвестных факторов риска венозной недостаточности стали выделять эндотелиальную дисфункцию и роль воспаления стенки сосудов [2]. Геморроидальные узлы представляют собой фиброваскулярную ткань с элементами гладкомышечных волокон. Сосудистый компонент узлов является артериовенозным шунтом между артериями и венами, кровоснабжающими нижнюю треть прямой кишки и анальный канал. При воздействии этиологических факторов фиброзный и мышечный компоненты растягиваются, кавернозная ткань узлов переполняется кровью [3].

Хроническое течение заболевания приводит к снижению тонуса, дилатации и пролапсу внутреннего геморроидального сплетения [3]. Симптоматически это проявляется в виде отека, увеличения геморроидальных узлов и ощущения инородного тела в области ануса. Патогенез геморроидальной болезни включает в себя дегенерацию соединительной ткани, венозный стаз в геморроидальных сплетениях, миграцию и активацию клеток иммунной системы с последующим выделением воспалительных медиаторов, таких как простагландинов и свободных радикалов, что приводит к асептическому воспалению. Именно воспаление является одной из причин болевого синдрома в послеоперационном периоде. Схожие изменения в анальном канале возникают после хирургического лечения, связанного с травмой слизистой анального канала или же сфинктерного аппарата.

В качестве лекарственных препаратов, воздействующих на патогенетические звенья геморроидальной болезни, применяют очищенные микронизированные флавоноидные фракции (МФФ).

МФФ представляет собой полусинтетический микронизированный препарат семейства бензопиранов, состоящий на 90% из диосмина и 10% из флавоноидов, таких как гесперидин (Арвенум 500<sup>®</sup>, Альвенор<sup>®</sup>, Ардиум<sup>®</sup>, Капивен<sup>®</sup>, Дафлон<sup>®</sup> 500 мг, Детралекс<sup>®</sup>, Элатек<sup>®</sup>, Флеботропин<sup>®</sup>, Варитон<sup>®</sup>, Венитол<sup>®</sup>). Микронизация – это хорошо зарекомендовавший себя метод, который позволяет повысить всасывание активных соединений из желудочно-кишечного тракта человека и достичь нужного эффекта за более короткий срок [4]. Значительный тонизирующий эффект на стенку вен достигается уже через час после применения 1000 мг препарата Дафлон<sup>®</sup> (действующее вещество – диосмин) и сохраняется от 4 до 24 часов в зависимости от способа введения [4–6].

Эта способность МФФ позволяет снизить гиперпроницаемость капилляров до 83% в экспериментальных условиях. По сравнению с другими флавоноидами МФФ обладает выраженным противовоспалительным действием. При этом подавляется воспалительный процесс за счет снижения синтеза простагландинов (PG)E<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub> и тромбоксана из макрофагов. Уровни свободных радикалов, высвобождаемых кислородом, образующихся во время воспалительной реакции, также снижаются. Чрезмерное образование этих провоспалительных медиаторов способствует повреждению коллагена в базальной мембране сосудов и оболочке венул.

МФФ также принимает участие в нормальной работе эндотелия сосудов. Применение Детралекса<sup>®</sup> (действующее вещество – диосмин) за 2 недели до выполнения склеротерапии способствует снижению уровня воспалительных маркеров, таких как СРБ, гистамин, интерлейкин-1, фактор некроза опухоли альфа, сосудистый эндотелиальный фактор роста в послеоперационном периоде [2, 7]. Также очищенные микронизированные флавоноидные фракции способны снижать маркеры воспаления и при монотерапии хронической венозной недостаточности [8]. Таким образом, применение именно микронизированной фракции флавоноидов позволяет значительно уменьшить отек, снизить частоту и выраженность болевого синдрома у пациентов с геморроем.

В исследованиях фармакодинамического действия диосмина был показан его венотонический и защитный эффект в отношении сосудистой стенки: диосмин способ-

ствуется снижению емкости вен и растяжимости сосудистой стенки. Такое действие достигается за счет увеличения длительности действия норэпинефрина на стенку сосудов [4–6]. Благодаря такому эффекту диосмин способствует уменьшению частоты кровотечений в послеоперационном периоде и оказывает благоприятное влияние на другие симптомы. Кроме того, МФФ увеличивает лимфатический дренаж и защищает микроциркуляторное русло от медиаторов воспаления, что также приводит к уменьшению отека и боли.

Препарат обладает отличным профилем безопасности, что подтверждено как результатами исследований на животных, так и клиническими токсикологическими исследованиями.

Хирургические методы лечения, в частности открытая геморроидэктомия по Миллигану-Моргану как золотой стандарт лечения геморроидальной болезни III-IV степени, имеют достаточно высокую эффективность и низкую частоту рецидивов [9]. При этом практически любое оперативное вмешательство в зоне промежности связано с интенсивной послеоперационной болью, которая значительно снижает качество жизни в послеоперационном периоде и общую удовлетворенность пациентов лечением, увеличивает время пребывания в стационаре и потребление опиоидных анальгетиков [10, 11]. Еще одним серьезным послеоперационным осложнением является кровотечение, которое встречается примерно в 10% случаев [12]. В исследовании Но и др. описывается достоверное снижение частоты кровотечений после геморроидэктомии при применении МФФ [13].

Мы предположили на основании данных о механизме действия МФФ и клинической эффективности в отношении уменьшения послеоперационных осложнений у пациентов с варикозной болезнью нижних конечностей, что достаточно длительное до- (14 дней) и послеоперационное назначение данного препарата целесообразно при оперативном лечении заболеваний аноректальной области с целью уменьшения послеоперационного болевого синдрома и частоты послеоперационных осложнений. Данное исследование было создано для того, чтобы оценить, эффективно ли периоперационное назначение МФФ в отношении снижения послеоперационного болевого синдрома и частоты осложнений у пациентов после операций на аноректальной области.

#### **Цель**

Оценить эффективность периоперационного применения флавоноидов (Детралекс®, 1000мг), применяемого перорально за 15 дней до и в течение 45 дней после хирур-

гического вмешательства на аноректальной области, в отношении снижения послеоперационного болевого синдрома, а также уменьшения частоты послеоперационных осложнений.

#### **Методы**

Дизайн исследования.

Это проспективное, рандомизированное, двойное слепое, многоцентровое исследование с 2 параллельными группами с соотношением распределения 1:1. Исследование проводится в хирургическом отделении университетской клиники МГУ им. М. В. Ломоносова. На данный момент оно находится на стадии набора пациентов. Всего планируется включение в исследование 144 пациента всех полов в возрасте от 18 до 75 лет.

Критерии включения:

- Наличие заболеваний анального канала, которые требуют хирургического лечения с нарушением целостности слизистой анального канала и/или мышечного каркаса анального канала

- Наличие показаний к плановому оперативному лечению

- Соответствующее планируемое вмешательство с нарушением целостности слизистой анального канала и/или мышечного каркаса анального канала с использованием моно-или биполярной коагуляции.

Критерии исключения пациентов

- Наличие следующих заболеваний: парапроктит, воспалительные заболевания кишечника, диабет и другие метаболические или эндокринные расстройства, алкоголизм, употребление наркотиков, нарушения свертывания крови, предшествующие заболевания на аноректальной области.

- Пациенты, имеющие противопоказания или техническую невозможность выполнения субарахноидальной анестезии.

- Пациенты, отказавшиеся от участия.

- Беременные женщины.

Письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании будет получено у всех пациентов до начала рандомизации.

Пациенты экспериментальной группы будут получать за 15 дней до операции 1000мг Детралекса® 1 раз в день, начиная с 1 суток после операции по 3000 мг в течение 4 дней, затем – 2000 мг в течение последующих 3 дней, затем по 1000 мг в течение 38 дней, а контрольной группы – таблетку, содержащую крахмал. В каждую группу будет включено по 72 участника.

2.5. Главные конечные точки

Главной конечной точкой является частота назначения

опиоидных анальгетиков для недопущения повышения болевого синдрома выше 5 баллов по ВАШ. В исследовании также оценивались следующие вторичные конечные точки: (1) выраженность болевого синдрома в покое и при дефекации, (2) частота приема других лекарственных препаратов в течение первой недели после операции, (3) частота повторных госпитализаций и (4) качество жизни на 7-й и 30-й дни, (5) время от операции до возвращения на работу и (6) частота осложнений (кровотечения, задержка мочи, инфекционные осложнения) в раннем послеоперационном периоде (в течение 30 дней после процедуры) и (7) уровень СРБ на 2 день после операции. Общее качество жизни будет оцениваться с помощью краткой формы опросника пациента 36 (SF-36). Оценка уровня боли будет проводиться по визуально-аналоговой шкале (от 0 до 10 баллов, где 10 – максимальный балл). Исследователь, фиксирующий уровень боли, не принимает участие в форми-

ровании рандомизационной таблицы и не информирован о том, к какой группе относится пациент.

Все пациенты будут записаны на прием в клинику через 7 и 30 дней после операции для сбора послеоперационных данных и проведения пальцевого ректального исследования. Если пациент не может прийти на прием, исследователь может связаться с ним всеми доступными средствами (телефон или электронная почта), чтобы уточнить все необходимые данные для исследования. Если исследователю не удастся связаться с пациентом, то пациент считается потерянным для последующего наблюдения.

#### 2.6. Хронология исследования

Хронологический план набора участников, хирургических вмешательств и оценки полученных результатов см. в Таблице.

#### 2.7. Размер выборки

Таблица 1.

### Хронологический план набора участников, хирургических вмешательств и оценки полученных результатов

Table 1.

#### Chronological table of participants' recruitment, surgical interventions and results evaluation

Время Действие	Набор участников	Рандомизация	Хирургическое вмешательство	Контроль (1)*	Контроль (2)**	Контроль (3)***
Критерии включения	●					
Информированное согласие	●					
Физикальный осмотр	●					
Демографические данные	●					
Распределение участников		●				
Прием лекарственного средства			●	●	●	●
Хирургическое вмешательство			●			
Оценка первичных конечных точек				●	●	
Оценка вторичных конечных точек				●	●	●

\*Контроль (1) – первый день после вмешательства

\*\*Контроль (2) – первая неделя после вмешательства

\*\*\*Контроль (3) – через 30 дней после вмешательства

\* Control (1) – the first day after the intervention

\*\* Control (2) – the first week after the intervention

\*\*\* Control (3) – 30 days after the intervention

Учитывая то, что это исследование по доказательству более высокой эффективности, размер выборки был рассчитан с использованием одностороннего теста Блэквелдера. По имеющимся данным, частота приема опиоидов после геморроидэктомии колеблется от 20 до 30% [14]. Ожидаемая частота приема опиоидов после геморроидэктомии при предоперационной анальгезии составляет не более 10%. Цель данного исследования – продемонстрировать то, что потребление опиоидов у пациентов с предоперационной анальгезией ниже, чем без нее. Учитывая, что  $\alpha = 0,05$ ; статистическая мощность исследования составляет 80%; пациенты рандомизированы на 2 группы с соотношением распределения 1:1; предел неполноценности  $D = 5\%$ , необходимый объем выборки – 144 пациента (по 72 пациента в каждой из 2-х групп).

#### 2.8. Набор участников

В данном исследовании будут рассмотрены все пациенты, которым планируется хирургическое лечение заболеваний аноректальной области с нарушением целостности слизистой анального канала и/или мышечного каркаса анального канала.

#### 2.9. Рандомизация участников

Участники случайным образом будут распределены в контрольную или экспериментальную группу с соотношением распределения 1:1 с использованием кластерной рандомизации с компьютеризированным генератором случайных чисел. Врач, не принимающий участие в других этапах исследования, генерирует последовательность распределения, регистрирует участников и получает информированное согласие. Хирург и команда анестезиологов не знают о данной последовательности распределения.

Все соответствующие данные из карты пациента, за исключением имен, будут перенесены в электронную форму отчета о пациенте, которая должна содержать результаты всех обследований и анализов, включая анамнез и демографические данные пациента, заполненные анкеты, описание хода операции и послеоперационные обходы во время пребывания пациента в хирургическом отделении.

#### 2.10. Сбор, обработка и анализ данных

Все данные будут собираться перспективно с использованием электронных форм отчета о пациенте, разработанных для этого исследования. Причины отказа от участия будут задокументированы. В ходе послеоперационного мониторинга врач-исследователь попытается связаться с каждым пациентом не менее

3 раз, прежде чем признать их потерянными для наблюдения. Форма для выхода из исследования будет записана в электронной форме отчета о пациенте.

Все пациенты смогут получить необходимые разъяснения по всем этапам исследования и обсудить их с руководителем исследования. Все данные о пациентах будут обрабатываться в соответствии с принципами конфиденциальности врач-пациент, субъекты будут анонимизированы и проанализированы с помощью индивидуальных идентификационных номеров.

#### 2.11. Статистические данные

Количественные переменные описываются как средние значения со стандартными отклонениями, медианы, диапазон или межквартильный диапазон в зависимости от обстоятельств. Категориальные переменные описываются в абсолютных числах и процентах. Статистический анализ количественных переменных с независимыми группами проводится с помощью параметрического t-критерия Стьюдента, обеспечивающего выполнение условий его применения. В противном случае используется непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Статистический анализ для категориальных переменных проводится с использованием критерия Пирсона  $\chi^2$  или точного критерия Фишера. Множественные сравнения будут проводиться с учетом поправки Бонферони. В частности, вышеприведенные методы используются для сравнения двух групп с точки зрения исходных характеристик, чтобы оценить, была ли рандомизация эффективной.

#### 2.12. Мониторинг данных

Это исследование не имеет комитета по мониторингу данных. Любые нежелательные реакции и серьезные негативные события будут немедленно сообщаться руководителю исследования и основному спонсору.

#### 2.13. Одобрение комитета по этике

Данное исследование проводится в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования утверждается локальным комитетом по этике МНОЦ МГУ имени М.В. Ломоносова.

#### 2.14. Изменения протокола

Любые изменения протокола, которые могут повлиять на проведение исследования, будут сообщаться локальному комитету по этике и руководителю исследования.

#### 2.15. Согласие и одобрение

Для данного исследования будет создан определенный шаблон информированного согласия. Все участ-

ники смогут задать свои вопросы об исследовании одному из членов исследовательской группы.

#### 2.16. Конфиденциальность

Все данные пациента будут защищены. Никто, кроме членов исследовательской группы, не будет иметь доступа к каким-либо данным о пациентах, включая анонимизированные электронные формы отчета о пациенте с кодированным идентификатором, а также заполненные анкеты.

#### 2.17. Декларация конкурирующих интересов

Авторы заявляют об отсутствии конкурирующих интересов.

#### 2.18. Доступ к данным

Никто, кроме членов исследовательской группы, не будет иметь доступа к базе данных до окончания исследования.

#### 2.19. Политика распространения информации.

Результаты исследования будут отправлены по электронной почте всем участникам. Результаты также будут распространяться среди медицинских работников путем публикации в рецензируемом научном журнале и средствах массовой информации, а также в материалах конференций для информирования общественности и заинтересованных сторон и будут загружены в первичный реестр. Мы не намерены предоставлять общественности доступ к полному протоколу, набору данных на уровне участников и статистическому коду.

#### Обсуждение

Основная сложность в послеоперационном периоде у пациентов после операций на анальном канале – это болевой синдром. Существует предположение, что основной причиной боли после вмешательства на аноректальной области является очень чувствительная слизистая оболочка заднего прохода, которая сильно травмируется во время оперативного вмешательства. Воспалительная реакция слизистой оболочки заднего прохода может дополнительно усиливать боль после операции. Таким образом, методы лечения, направленные на уменьшение воспалительной реакции или травмы, демонстрируют удовлетворительные результаты в отношении послеоперационной боли.

Во многих клинических исследованиях изучалась эффективность применения местных анестетиков в перианальной области в дополнение к общей или спинномозговой анестезии, в отношении выраженности послеоперационной боли. Эти исследования показывают, что местные анестетики действуют в основном

как блокада периферических нервов, но они также могут обладать и противовоспалительным действием. Инфильтрация раны местным анестетиком не только способствовала уменьшению послеоперационной боли, но и снижала потребность в дополнительном обезболивании после геморроидэктомии. Аналогичный положительный эффект был продемонстрирован при инфильтрации нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в область операции. Этот эффект был объяснен ингибированием фермента циклооксигеназы, который подавляет воспалительные реакции путем модификации каскада простагландинов в операционной ране.

Флавоноиды снижают активность ключевых воспалительных ферментов, в том числе фосфолипазы A2, которая высвобождает арахидоновую кислоту из фосфолипидов мембран, циклооксигеназы, которая отвечает за выработку простагландинов и является мишенью НПВП, и липоксигеназы, которая катализирует образование лейкотриенов. Сообщалось также, что Дафлон (препарат МФФ) способен также ингибировать свободные радикалы, которые могут вызывать повреждение тканей, снижает проницаемость микрососудов и улучшает кровообращение. Эти эффекты играют важную роль в защите тканей.

В большинстве опубликованных исследований, посвященных изучению влияния диосмина, оценивалась его роль в лечении заболевания вен нижних конечностей [5, 6, 15–19]. Препараты диосмина (Детралекс®, в частности) позволяют уменьшить выраженность симптомов хронической венозной недостаточности таких как отек, тяжесть, боли в нижних конечностях, и рекомендуются иногда даже в качестве альтернативы хирургическому лечению [17, 19].

В исследовании Veverková et al. предоперационное применение препарата диосмина (Детралекса®) у пациентов с варикозной болезнью нижних конечностей за 2 недели до хирургического вмешательства способствовало уменьшению послеоперационной боли и снижению потребления анальгетиков, уменьшению размера гематомы в области послеоперационной раны, а также повышению качества жизни пациентов. [16] Аналогичные результаты были получены и в мультицентровом исследовании предоперационного применения Детралекса® при флебэктомиях коллективом авторов под руководством Pokrovsky et al [18].

В доступной литературе представлено несколько работ, в которых изучалась эффективность послеопера-

ционного назначения МФФ. В первом исследовании, посвященном этому вопросу, в 1995 году Y.-H. Ho et al. в основном обращали внимание на влияние Дафлона® (500 мг) на частоту послеоперационного кровотечения, которая снизилась с 6.1 to 0.9 баллов. По результатам других исследований только на 7-8 день после геморроидэктомии отмечались различия в выраженности болевого синдрома и частоты кровотечений у пациентов, которым назначали и не назначали МФФ [20, 21]. Назначение диосмина непосредственно после геморроидэктомии позволило уменьшить болевой синдром, длительность послеоперационного кровотечения, выраженность анального зуда и продолжительность госпитализации [13, 22–25]. Помимо этого был продемонстрирован результат эффективности применения диосмина у пациентов с острым тромбозом геморроидальных узлов. Различия выраженности и длительность симптомов (ощущение дискомфорта, кровотечения, наличие выделений) по сравнению с группой плацебо оказались статистически значимыми [26–29].

При консервативном лечении геморроидальной болезни с помощью препаратов диосмина удается достичь значимого снижения выраженности клинических проявлений геморроидальной болезни только через 2-4 недели ежедневного применения [30, 31]. Учитывая этот факт, мы предположили, что для получения оптимального эффекта применения МФФ в послеоперационном периоде рационально начать его применение за 1-2 недели до проведения оперативного лечения, что и было реализовано в нашем протоколе.

Мы считаем, что благодаря флеботропной активности, ангиопротективному эффекту и противовоспалительному действию МФФ удастся достичь значимого снижения выраженности симптомов геморроя и острого тромбоза геморроидальных узлов, а также предотвратить повторные случаи тромбоза.

Многочисленные эффекты МФФ позволяют в целом достичь противоотечного эффекта в зоне воспаления при остром геморроидальном тромбозе. Была выдвинута гипотеза, что положительное влияние МФФ на слизистую оболочку анального отверстия заключается как раз в уменьшении отека. Противовоспалительное действие МФФ защищает послеоперационную рану вплоть до полного ее заживления.

Однако для реализации этих эффектов требуется применение препарата в течение как минимум 7-10 дней. Таким образом, в данном исследовании мы планируем оценить эффективность периоперационного назначе-

ния МФФ, а в случае доказанности этой гипотезы – предложить модифицированную схему периоперационного ведения пациентов, которым проводится оперативное лечение заболеваний аноректальной области.

#### Список литературы / References

1. Riss S, Weiser FA, Schwameis K, Riss T, Mittlböck M, Steiner G, Stift A. The prevalence of hemorrhoids in adults. *Int J Colorectal Dis* 2012 Feb;27(2):215-20. <https://doi.org/10.1007/s00384-011-1316-3>
2. A. Mansilha and J. Sousa, Pathophysiological mechanisms of chronic venous disease and implications for venoactive drug therapy, *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 19, no. 6. 2018, <https://doi.org/10.3390/ijms19061669>
3. R. A. Ganz, The evaluation and treatment of hemorrhoids: A guide for the gastroenterologist, *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 11, no. 6, 2013, <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2012.12.020>
4. M. Amiel and R. Barbe, Study of the pharmacodynamic activity of daflon 500 mg, *Ann. Cardiol. Angeiol. (Paris)*, vol. 47, no. 3, 1998.
5. Y. Tsouderos, Venous tone: Are the phlebotonic properties predictive of a therapeutic benefit? A comprehensive view of our experience with Daflon 500 mg, in *Zeitschrift fur Kardiologie*, 1991, vol. 80, no. SUPPL. 7.
6. P. Duchene Marullaz, M. Amiel, and R. Barbe, Evaluation of the clinical pharmacological activity of a phlebotonic agent. Application to the study of Daflon 500 mg, *Int. Angiol.*, vol. 7, no. 2 SUPPL., 1988.
7. V. Y. Bogachev, B. V. Boldin, and V. N. Lobanov, Benefits of micronized purified flavonoid fraction as adjuvant therapy on inflammatory response after sclerotherapy, *Int. Angiol.*, vol. 37, no. 1, 2018, <https://doi.org/10.23736/S0392-9590.17.03868-8>
8. A. Pietrzycka, M. Kózka, T. Urbanek, M. St.pniewski, and M. Kucharzewski, Effect of Micronized Purified Flavonoid Fraction Therapy on Endothelin-1 and TNF- $\alpha$  Levels in Relation to Antioxidant Enzyme Balance in the Peripheral Blood of Women with Varicose Veins, *Curr. Vasc. Pharmacol.*, vol. 13, no. 6, 2015, <https://doi.org/10.2174/1570161113666150827124714>
9. D. F. Altomare and S. Giuratrabocchetta, Conservative and surgical treatment of haemorrhoids, *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, vol. 10, no. 9. 2013, <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2013.91>
10. Van Backer JT, Jordan MR, Leahy DT, Moore JS, Callas P, Dominick T, Cataldo PA., Preemptive analgesia decreases pain following anorectal surgery: A prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial, *Dis. Colon Rectum*, vol. 61, no. 7, pp. 824–829, 2018, doi:10.1097/DCR.0000000000001069
11. B. Penprase, E. Brunetto, E. Dahmani, J. J. Forthoffer, and S. Kapoor, The efficacy of preemptive analgesia for postoperative pain

control: A systematic review of the literature, *AORN J*, vol. 101, no. 1, pp. 94-105.e8, 2015, <https://doi.org/10.1016/j.aorn.2014.01.030>

12. M. Pescatori and G. Arbnan, Closed vs. open hemorrhoidectomy: Associated sphincterotomy and postoperative bleeding [1] (multiple letters), *Diseases of the Colon and Rectum*, vol. 43, no. 8, 2000, <https://doi.org/10.1007/BF02236571>

13. Y. -H Ho, C. L. Foo, F. Seow-Choen, and H. S. Goh, Prospective randomized controlled trial of a micronized flavonoid fraction to reduce bleeding after haemorrhoidectomy, *Br. J. Surg.*, vol. 82, no. 8, 1995, doi:10.1002/bjs.180082809

14. P. E. Frasco, J. Sprung, and T. L. Trentman, The impact of the joint commission for accreditation of healthcare organizations pain initiative on perioperative opiate consumption and recovery room length of stay, *Anesth. Analg.*, vol. 100, no. 1, pp. 162-168, 2005, doi:10.1213/01.ANE.0000139354.26208.1C

15. E. Rabe, G. B. Agus, and K. Roztocil, Analysis of the effects of micronized purified flavonoid fraction versus placebo on symptoms and quality of life in patients suffering from chronic venous disease: From a prospective randomized trial, *Int. Angiol.*, vol. 34, no. 5, 2015.

16. L. Veverková, J. Kalac, V. Jedlicka, and J. Wechsler, "[Analysis of surgical procedures on the vena saphena magna in the Czech Republic and an effect of Detralex during its stripping].", *Rozhl. Chir.*, vol. 84, no. 8, 2005.

17. V. I. Bogachev, B. V. Boldin, P. I. Turkin, and A. I. Samenkov, Efficacy of micronized purified flavonoid fraction in treatment of chronic venous oedema, *Angiol. Vasc. Surg.*, vol. 26, no. 2, 2020, <https://doi.org/10.33529/angi02020211>

18. Pokrovsky AV, Saveljev VS, Kirienko AI, Bogachev VY, Zolotukhin IA, Sapelkin SV, Shvalb PG, Zhukov BN, Vozlublenny SI, Sabelnikov VV, Voskanian YE, Katelnitsky II, Burleva EP, Tolstikhin VY., Surgical correction of varicose vein disease under micronized diosmin protection (results of the Russian multicenter controlled trial DEFANS)., *Angiol. Vasc. Surg.*, vol. 13, no. 2, 2007.

19. S. K. Kakkos and A. N. Nicolaides, Efficacy of micronized purified flavonoid fraction (Daflon®) on improving individual symptoms, signs and quality of life in patients with chronic venous disease: A systematic review and meta-analysis of randomized double-blind placebo-controlled trials, *International Angiology*, vol. 37, no. 2, 2018, <https://doi.org/10.23736/S0392-9590.18.03975-5>

20. G. Diana, M. Catanzaro, A. Ferrara, and P. Ferrari, Activity of purified diosmin in the treatment of hemorrhoidal disease, *Clin. Ter.*, vol. 151, no. 5, 2000.

21. Ba-bai-ke-re MM, Huang HG, Re WN, Fan K, Chu H, Ai EH, Li-Mu MM, Wang YR, Wen H., How we can improve patients' comfort after Milligan-Morgan open haemorrhoidectomy, *World J. Gastroenterol.*, vol. 17, no. 11, 2011, <https://doi.org/10.3748/wjg.v17.i11.1448>

22. M. Chiaretti, D. A. Fegatelli, G. Pappalardo, M. D. S. Venti, and A. I. Chiaretti, Comparison of Centella with Flavonoids for Treat-

ment of Symptoms in Hemorrhoidal Disease and After Surgical Intervention: A Randomized Clinical Trial, *Sci. Rep.*, vol. 10, no. 1, 2020, <https://doi.org/10.1038/s41598-020-64772-0>

23. F. La Torre and A. P. Nicolai, Clinical Use of Micronized Purified Flavonoid Fraction for Treatment of Symptoms after Hemorrhoidectomy: Results of a Randomized, Controlled, Clinical Trial, *Dis. Colon Rectum*, vol. 47, no. 5, 2004, <https://doi.org/10.1007/s10350-003-0119-1>

24. T. Colak, T. Akca, M. Dirlik, A. Kanik, A. Dag, and S. Aydin, Micronized Flavonoids in Pain Control after Hemorrhoidectomy: A Prospective Randomized Controlled Study, *Surg. Today*, vol. 33, no. 11, 2003, <https://doi.org/10.1007/s00595-003-2604-5>

25. P. Sheikh, V. Lohsiriwat, and Y. Shelygin, Micronized Purified Flavonoid Fraction in Hemorrhoid Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis, *Adv. Ther.*, vol. 37, no. 6, 2020, <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01353-7>

26. M. Cospite, Double-blind, placebo-controlled evaluation of clinical activity and safety of Daflon 500 mg in the treatment of acute hemorrhoids, in *Angiology*, 1994, vol. 45, no. 6 SUPPL., <https://doi.org/10.1177/000331979404500612>

27. Z. M. Jiang and J. D. Cao, The impact of micronized purified flavonoid fraction on the treatment of acute haemorrhoidal episodes, *Curr. Med. Res. Opin.*, vol. 22, no. 6, 2006, <https://doi.org/10.1185/030079906X104803>

28. Giannini I, Amato A, Basso L, Tricomi N, Marranci M, Pecorella G, Tafuri S, Pennisi D, Altomare DF, Flavonoids mixture (diosmin, troxerutin, hesperidin) in the treatment of acute hemorrhoidal disease: a prospective, randomized, triple-blind, controlled trial, *Tech. Coloproctol.*, vol. 19, no. 6, 2015, <https://doi.org/10.1007/s10151-015-1302-9>

29. A. W. N. Meshikhes, Efficacy of Daflon in the treatment of hemorrhoids, *Saudi Med. J.*, vol. 23, no. 12, 2002.

30. A. W. N. Meshikhes, Daflon for haemorrhoids: A prospective, multi-centre observational study, *Surgeon*, vol. 2, no. 6, 2004, [https://doi.org/10.1016/S1479-666X\(04\)80032-5](https://doi.org/10.1016/S1479-666X(04)80032-5)

31. E. A. Zagriadskii, A. M. Bogomazov, and E. B. Golovko, Conservative Treatment of Hemorrhoids: Results of an Observational Multicenter Study, *Adv. Ther.*, vol. 35, no. 11, 2018, <https://doi.org/10.1007/s12325-018-0794-x>

#### Информация об авторах

**Гарманова Татьяна Николаевна** – к.м.н., доцент кафедры хирургии ФФМ МГУ им. М.В. Ломоносова; [tatianagarmanova@gmail.com](mailto:tatianagarmanova@gmail.com); <http://orcid.org/0000-0003-2330-4229>

**Маркарян Даниил Рафаэлевич** – к.м.н., доцент кафедры хирургии ФФМ МГУ им. М.В. Ломоносова; [dmarkaryan@gmail.com](mailto:dmarkaryan@gmail.com); <http://orcid.org/0000-0003-2711-2400>



**Казаченко Екатерина Александровна** – клинический ординатор отделения хирургии №1 медицинского научно-образовательного центра МГУ; [ekaterina.k.97@mail.ru](mailto:ekaterina.k.97@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0001-6322-7016>

**Лукьянов Александр Максимович** – клинический ординатор отделения хирургии №1 медицинского научно-образовательного центра МГУ; [alexmaxl@mail.ru](mailto:alexmaxl@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-2768-4305>

**Агапов Михаил Андреевич** – доктор мед. наук, профессор, профессор кафедры хирургии ФФМ МГУ им. М.В. Ломоносова. <http://orcid.org/0000-0002-6569-7078>; [getinfo911@mail.ru](mailto:getinfo911@mail.ru)

Для корреспонденции

**Гарманова Татьяна Николаевна** – к.м.н., доцент кафедры хирургии ФФМ МГУ им. М.В. Ломоносова; [tatianagarmanova@gmail.com](mailto:tatianagarmanova@gmail.com); <http://orcid.org/0000-0003-2330-4229>

Information about authors

**Tatiana N. Garmanova** – PhD, docent of the Department of Surgery of Lomonosov Moscow State University; [tatianagarmanova@gmail.com](mailto:tatianagarmanova@gmail.com); <http://orcid.org/0000-0003-2330-4229>

**Daniil R. Markaryan** – PhD, docent of the Department of Surgery of Lomonosov Moscow State University; [dmarkaryan@gmail.com](mailto:dmarkaryan@gmail.com); <http://orcid.org/0000-0003-2711-2400>

**Ekaterina A. Kazachenko** – Resident of the Department of Surgery №1 of the Medical Research Educational Center, Lomonosov Moscow State University; [ekaterina.k.97@mail.ru](mailto:ekaterina.k.97@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0001-6322-7016>

**Alexandr M. Lukianov** – Resident of the Department of Surgery №1 of the Medical Research Educational Center, Lomonosov Moscow State University; <https://orcid.org/0000-0002-2768-4305>; [alexmaxl@mail.ru](mailto:alexmaxl@mail.ru)

**Mikhail A. Agapov** – PhD, Professor of the Department of Surgery, Lomonosov Moscow State University. <http://orcid.org/0000-0002-6569-7078>; [getinfo911@mail.ru](mailto:getinfo911@mail.ru)

For correspondence

**Tatiana N. Garmanova** – PhD, docent of the Department of Surgery of Lomonosov Moscow State University; [tatianagarmanova@gmail.com](mailto:tatianagarmanova@gmail.com); <http://orcid.org/0000-0003-2330-4229>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflicts of interest.