

Топічні кортикостероїди в проктологічній практиці

Топічні кортикостероїди й місцеві анестетики багато років застосовують у проктологічній практиці для послаблення симптомів аноректальних захворювань (біль, свербіж і кровотеча). У цій статті розглядається клінічна картина аноректальних захворювань, основні принципи лікування гемороїдальної хвороби з акцентом на місцеві лікарські препарати для симптоматичної терапії і їх інгредієнти. Обґрунтовано необхідність застосування комбінованих топічних препаратів у лікуванні аноректальних захворювань, особливо для усунення запалення при геморої, анальний екзема і інших захворюваннях, з акцентом на поліпшення якості життя пацієнтів. Обговорюються сила дії кортикостероїдів на підставі анатомо-терапевтично-хімічної класифікації, фармакокінетичні властивості топічних комбінацій. Наведено дані щодо ефективності й безпеки комбінацій топічних кортикостероїдів і місцевих анестетиків на підставі результатів клінічних досліджень і досвіду застосування препаратів у реальній клінічній практиці.

Аноректальні захворювання, такі як геморої, анальна екзема та анальні тріщини, найчастіше розвиваються у жителів індустриально розвинених країн. Від 50 до 90% населення США та Європи хоча б один раз у житті стикаються з цією проблемою [1-4]. Гемороїдальна хвороба (геморої) є найбільш поширеною причиною ректальних кровотеч у дорослих і, як правило, одним із найбільш частих діагнозів практично за будь-якої симптоматики аноректального захворювання [5].

Попри те що гемороїдальна хвороба зустрічається доволі часто, справжні темпи її поширення досі залишаються невідомими і можуть бути недооціненими через велику частку відносно безсимптомних пацієнтів. Наас і співавт. [2] зазначають, що поширеність гемороїдальної хвороби може досягати 82% у безсимптомних осіб і 88% — в осіб із симптоматикою. Водночас деякі неспецифічні симптоми аноректальних захворювань механічно або помилково приписують гемороїдальній хворобі без відповідного обстеження. Частота виникнення гемороїдальної хвороби зростає з віком [3] і найчастіше спостерігається між 30 і 60 роками, однак може розвиватися в будь-якому віці, навіть у дитячому [6].

Незважаючи на те що основними причинами гемороїдальної хвороби лікарі вважають хронічний запор, тривале сидіння і сильне напруження, наразі накопичено недостатньо даних на користь зазначених причинно-наслідкових зв'язків.

Хоч геморої та інші аноректальні захворювання не становлять небезпеки для життя, однак пацієнти можуть страждати від таких симптомів, як болісна дефекація, свербіж, кровотеча, що обмежує їхню соціальну активність і знижує якість життя. В одному з рандомізованих контрольованих досліджень було встановлено, що у 70% пацієнтів із гемороєм спостерігалось погіршення самопочуття [9], а труднощі в суспільному житті виникали у достовірно більшій частки пацієнтів із гемороєм (36%) порівняно з контрольною групою (2%; $p < 0,0001$) [9], що насамперед пов'язано з обмеженнями у заняттях спортом, подорожах тощо.

Незважаючи на широке використання хірургічних методик лікування геморою, топічні препарати продовжують часто використовувати у клінічній практиці як засоби першої лінії. Нижче розглянемо, чому аноректальні захворювання, особливо гемороїдальна хвороба, добре піддаються місцевому лікуванню, а також наведемо клінічні дані щодо топічного препарату, який містить анестетик у комбінації з кортикостероїдом.

Клінічна картина аноректальних захворювань

Аноректальні захворювання проявляються різними видами запальних змін шкіри і слизових оболонок прямої кишки, анальної та періанальної ділянок. Це можуть бути глибокі або поверхневі виразки, анальні тріщини або анальні свищі,

геморої, періанальний тромбоз, проктит, анальна й періанальна екзема, а також іригитивний періанальний дерматит. Останній проявляється запальною еритемою, мокнуттям, ерозіями і спричиняється ферментами фекалій, місцевими препаратами, мікотичною і бактеріальною інфекцією [10-12]. Геморої зазвичай оцінюють за класифікацією Goligher [13], що охоплює чотири стадії захворювання, які визначають на підставі таких симптомів, як кровотеча і випадіння гемороїдальних вузлів. Найбільш поширеними симптомами гемороїдальної хвороби є періанальний свербіж і печіння (pruritus ani). Найчастіше вони мають тяжкий характер і супроводжуються непереборною потребою в розчісуванні, появою яскраво-червоної крові на туалетному папері після випорожнення кишечника, болісністю і дискомфортом під час і відразу після цього, відчуттям неповного випорожнення кишечника, періанальним набряком, еритемою, мокнуттям, нетриманням калу. Важливу роль у розвитку гемороїдальної хвороби відіграє запалення, особливо у разі появи шкірних симптомів [14].

Лікування гемороїдальної хвороби

Вибір терапії при гемороїдальній хворобі насамперед залежить від тяжкості захворювання. Більшість симптомів геморою можна успішно усунути шляхом вживання їжі, яка містить багато харчових волокон, продуктів, що розм'якшують консистенцію калових мас, а також завдяки збільшенню споживання рідини, регулярному виконанню фізичних вправ і ретельному дотриманню особистої гігієни [7, 8, 15].

Консервативна медикаментозна терапія при гемороїдальній хворобі включає застосування пероральних і місцевих препаратів. Прийом рутину, гідросміну, центели азійської (centella asiatica), флавоноїдів, рослинних екстрактів сприяє зменшенню ламкості капілярів і покращує мікроциркуляцію при венозній недостатності [16]. Топічні препарати зі знеболювальним і протизапальним ефектом забезпечують швидке усунення дискомфорту, свербіжу, болю і кровотечі. Такі інвазивні методи лікування, як склеротерапія, коагуляція, перев'язка вузлів, хірургічне втручання, показані пацієнтам із тяжкими формами захворювання або у разі збереження симптомів після кількох місяців отримання консервативної терапії [7, 8].

Кожне аноректальне захворювання є поліетіологічним захворюванням, зазвичай має хронічний характер і часто потребує індивідуального підбору терапії. Основними цілями місцевого лікування є зменшення запалення, послаблення симптомів хвороби, повернення пацієнта до нормальної життєдіяльності.

Місцеві лікарські препарати для симптоматичної терапії гемороїдальної хвороби

На всіх стадіях гемороїдальної хвороби показані препарати для симптоматичного

лікування. Це стероїдні й нестероїдні протизапальні засоби, місцеві анестетики, в'язучі та пом'якшувальні речовини як у монотерапії, так і в комбінації [17, 18].

Місцеві препарати також використовують як допоміжні засоби при склеротерапії або хірургічних втручаннях. Більшість з них допомагають пацієнту підтримувати особисту гігієну, полегшують свербіж і біль. Найчастіше в проктології застосовують такі форми препаратів, як креми та мазі для періанальної та анальної зон, для ректального введення, а також ректальні супозиторії (свічки).

Місцеві препарати зазвичай містять такі інгредієнти (окремо або в комбінації) [19]:

- **протектанти** (захисні засоби): гель гідроксиду алюмінію, масло какао, гліцерин, каолін, ланолін, мінеральне масло, білий вазелін, крохмаль, оксид цинку тощо. Захисні засоби запобігають подразненню періанальної ділянки завдяки формуванню фізичного бар'єра на шкірі, який перешкоджає контакту подразненої шкіри з виділеннями із прямої кишки, а також зменшує подразнення, свербіж, біль і печіння;
- **аналгетики**: ментол, камфора, смола ялівцю (зменшують біль і свербіж);
- **судинозвужувальні засоби**: ефедрин, адреналін і фенілефрин (зменшують біль і свербіж, збільшуючи тривалість дії місцевих анестетиків на нервові закінчення);
- **в'язучі речовини**: каламін і гамамеліс (викликають коагуляцію білків у клітинах періанальної ділянки або вистилають анальний канал, що забезпечує сухість шкіри, зменшує печіння, свербіж і біль);
- **антисептики**: борна кислота, фенол, бензалконію хлорид, хлоргексидин тощо (зменшують бактеріальну контамінацію з прямої кишки);
- **кератолітики**: резорцин тощо (завдяки яким препарати, нанесені на анальну й періанальну ділянку, проникають у більш глибокі тканини);
- **місцеві анестетики**: топічні протигемороїдальні препарати часто містять місцеві анестетики, які сприяють

зменшенню болю і свербіжу, а також забезпечують місцеву втрату чутливості (анестезію) шляхом блокування нервового імпульсу в ділянці нанесення препарату. Їх зона впливу — мембрана аксональної клітини, де анестетики взаємодіють із натрієвими каналами. Після нанесення на уражену ділянку місцеві анестетики забезпечують швидке зменшення свербіжу й болю. Місцеві анестетики амідного типу — прамокаїн, лідокаїну гідрохлорид і цинхокаїну гідрохлорид — найчастіше застосовують у проктології. Вони кращі за сполуки складних ефірів (прокаїну, бензокаїну і тетракаїну), які метаболізуються в параамінобензойну кислоту і частіше спричиняють алергічні реакції та сенсibilізацію шкіри [20];

- **стероїди**: близько 60% усіх топічних антигемороїдальних препаратів містять кортикостероїди, які справляють протизапальний, протиалергічний і протисвербіжний ефекти. Кортикостероїди дифундують у клітини і зв'язуються зі стероїдними рецепторами в цитоплазмі, утворюючи стероїдорецепторний комплекс [21]. Активованний комплекс зв'язується зі специфічними послідовностями ДНК і модифікує транскрипцію генів, що в підсумку впливає на синтез медіаторів запалення [22]. В результаті зменшуються дилатація капілярів, міжклітинний набряк та інфільтрація тканин, пригнічується капілярна проліферація [23].

Обґрунтування доцільності застосування комбінованих препаратів для лікування запальних аноректальних захворювань

Антигемороїдальні препарати найчастіше являють собою комбінації різних речовин. Фіксовані комбінації топічних антигемороїдальних препаратів, що містять кортикостероїди (гідрокортизон, преднізолон, флуокортон) і місцевий анестетик (цинхокаїн, лідокаїн), широко використовують у клінічній практиці [17, 18, 24, 25]. Такі комбінації не забезпечують повного одужання, але вони успішно усувають симптоми й покращують якість життя пацієнтів.

 **Протизапальна, протисвербіжна, протиалергічна, антипроліферативна, судинозвужувальна і антиексудативна дія кортикостероїдів проявляється зменшенням запалення, вазодилатації, кровотечі. Ці ефекти забезпечують процес загоєння і полегшують симптоми (біль, свербіж тощо). Оскільки механізм дії кортикостероїдів**

Таблиця. Сила дії кортикостероїдів у комбінованих препаратах з анестетиками

Комбінації кортикостероїдів з анестетиком	Клас кортикостероїдів*	Назва препарату
Гідрокортизон, лідокаїн	I	Анамнтл НС, ксилопрокт
Гідрокортизон, цинхокаїн	I	Проктоседил
Гідрокортизон, бензокаїн	I	Проктосол
Гідрокортизон, прамокаїн	I	Проктофоам, прамазон, тукс
Гідрокортизон, преднізолон, бензокаїн	I	Геморан
Преднізолон, лідокаїн	I	Борагінол
Преднізолон, цинхокаїн	I	Рускус лоренс, шеріпрокт
Тріамцинолону ацетонід, лідокаїн	II	Ансо
Бетаметазон, лідокаїн	III	Ановейт
Дифлуокортолону валерат, лідокаїн	III	Неріпрокт
Флуокортолону півалат, лідокаїн	III	Реліф Про
Флуоцинонід, лідокаїн	III	Джеліпрокт
Флуоцинолону ацетонід, кетокаїн	III	Проктолін
Флуоцинолону ацетонід, лідокаїн	III	Синалар Ректал
Флуокортолону півалат, флуокортолону капроат, цинхокаїн	III	Ультрапрокт

*Відповідно до анатомо-терапевтично-хімічної класифікації (Anatomical Therapeutic Chemical) B00O3.

опосередкований експресією і пригніченням клітинних білків, ефект не настає миттєво. Тому важливо комбінувати кортикостероїди із швидкодіючим місцевим анестетиком, який забезпечує послаблення болю і свербежу відразу після застосування засобу.

Крім подвійного механізму дії комбіновані препарати мають ще одну перевагу: пацієнту простіше використовувати один засіб, а не два окремо. Тому застосування комбінованих препаратів підвищує комплаєнс і забезпечує дотримання режиму лікування. Більш того, фіксована комбінація активних інгредієнтів гарантує застосування компонентів у необхідних пропорціях і дозуваннях.

Сила дії кортикостероїдів

Більшість синтетичних кортикостероїдів є похідними кортизолу й мають виражену протизапальну активність і біодоступність. Здатність кортикостероїдів зменшувати запальні шкірні реакції можна кількісно оцінити й класифікувати за допомогою непрямих тестів (тест на вазоконстрикцію і тест пригнічення ультрафіолетіндукованої еритеми). Наприклад, тест на вазоконстрикцію оцінює силу дії топічного кортикостероїда, оскільки існує кореляція між вазоконстрикцією під дією кортикостероїда та його ефективністю в клінічній практиці [26, 27]. Цю фармакологічну модель було прийнято для прогнозування клінічної ефективності та місцевої біодоступності, і вона лежить в основі класифікації топічних кортикостероїдів за силою дії Miller і Munro [28].

В Європі для оцінки сили дії кортикостероїдів найчастіше використовують анатомо-терапевтично-хімічну класифікацію (Anatomical Therapeutic Chemical), розроблену Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ). Відповідно до неї топічні кортикостероїди поділяють на чотири групи: I – слабкі (гідрокортизон, преднізолон); II – помірно сильні (дексаметазон, триамцинолон); III – сильні (бетаметазон, дифлуокортон); IV – дуже сильні (клобетазол, гальцинонід) (табл.).

Фармакокінетичні властивості топічних комбінацій

Завдяки більш високій ліпофільності кортикоїдні ефіри, такі як преднізолону капроат, флуокортолону півалат, флуокортолону капроат і дифлуокортолону валерат, проникають крізь шкіру краще, ніж вільні кортикостероїдні спирти. Тому їх часто використовують у складі місцевих препаратів. Ці 21-ефірні кортикостероїди зазвичай є проліками і частково гідролізуються в шкірі до вільного кортикостероїда [29], який швидше зв'язується з глюкортикоїдним рецептором, аніж вихідна сполука.

Для досягнення ефекту при застосуванні місцевих протизапальних препаратів не потрібне їх надходження в системний кровоток, проте для оцінки ризику розвитку системних побічних ефектів кортикостероїдів необхідно знати про ступінь системної біодоступності кортикостероїдів після ректального або періанального застосування. В одному із досліджень автори оцінювали абсорбцію кортикостероїдів і лідокаїну в рівноважному стані при повторному застосуванні свічок після введення двох супозиторіїв з вмістом у кожному 1 мг флуокортолону півалату і 40 мг лідокаїну гідрохлориду, який використовували в дослідженнях під торговою назвою Долопрокт фармацевтичної компанії Байер (в Україні цей препарат має назву Реліф Про). Згідно з результатами дослідження після місцевого ректального застосування флуокортолону півалату для супозиторіїв системна доступність становила близько 5%, для ректального крему – 15%. Біодоступність лідокаїну виявилася схожою

з такою ректального крему і супозиторія (24-30% від призначеної дози) [30].

Рівень лідокаїну в плазмі крові після ректального введення лідокаїну гідрохлориду (у складі ректального крему Реліф Про) становив 0,1 мкг/мл. Для порівняння: вплив на серцево-судинну систему спостерігається лише при такому рівні лідокаїну в плазмі крові, що в 20-50 разів перевищує ці значення, а побічні ефекти з боку нервової системи – при рівні лідокаїну >56 мкг/мл. Отже, застосування ректального крему Реліф Про відповідно до рекомендацій виробника не передбачає можливості розвитку системних токсичних ефектів [30].

Під час дослідження кремів, що містять флуокортолону півалат або флуокортолону капроат, встановлено, що флуокортолону півалат проникає в шкіру швидше, ніж флуокортолону капроат, що приводить до більш швидкого ефекту і більш тривалої дії в ділянці нанесення [31].

Важливим є також і склад допоміжних речовин лікарської форми, оскільки вони здатні впливати на ефективність (тобто абсорбцію), переносимість та аплікаційні властивості активного інгредієнта. Як креми, так і мазі містять суміш наповнювачів на водній та масляній основах. Більш висока частка масляної основи у складі мазі збільшує абсорбцію активних інгредієнтів. При гострих і підгострих

дерматозах креми, які швидко проникають через епідерміс, зазвичай більш ефективно діють у ділянках, у яких з'являються опрілості (періанальна ділянка), але більш виражені оклюзивні властивості мазей можуть мати переваги у разі розвитку хронічних процесів (наприклад, ліхеніфікація при анальній екземі) [31, 32].

Ефективність за результатами клінічних досліджень

Було проведено кілька клінічних досліджень за участю 929 пацієнтів, що страждали на запалення прямої кишки або анальної ділянки, у тому числі

Продовження на стор. 42.

НОВИНКА

Перешкоди на шляху до туалету МОЖЛИВО ПОДОЛАТИ

Завдяки сильному компоненту*

УСУВАЄ БОЛІСНІ СИМПТОМИ ГЕМОРОЮ

*Відповідно до АТС класифікації, що розроблена ВООЗ, Флуокортолон належить до класу сильних кортикостероїдів. B. Havlickova Topical corticosteroid therapy in proctology indications/Aliment Pharmacol Ther/2010-31 (Suppl. 1), P. 25-26.

Реклама лікарського засобу для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для спеціалістів охорони здоров'я. Перед застосуванням необхідно обов'язково проконсультуватися з лікарем та ознайомитися з інструкцією. Детальна інформація щодо препарату міститься в інструкції для застосування. Відпускається без рецепта. Зберігати в місцях, недоступних для дітей. Реєстраційні посвідчення МОЗ України № UA/10318/01/01 від 25.12.2014 та UA/10318/02/01 від 26.01.2015.

ТОВ «Байер», 04071, м. Київ, вул. Верхній Вал, 4-Б, тел.: (044) 220-33-00, www.bayer.ua.

L.UA.MKT.CH.02.2018.0076

B. Havlickova, Третій медичний факультет, Карлів університет у Празі, Чехія

Топічні кортикостероїди
в проктологічній практиці

Продовження. Початок на стор. 40.

на гемороїдальну хворобу [35–38]. Пацієнти отримували крем або свічки Реліф Про чи їх комбінацію упродовж чотирьох тижнів, більшість пацієнтів пройшли курс лікування від 8 до 21 дня.

Наприкінці дослідження здійснили оцінку динаміки суб'єктивних (біль, печіння, свербіж) та об'єктивних (еритема, набряк, поверхнева анальна тріщина, спазм сфинктера, тріщини на шкірі, мокнуття, ліхеніфікація, лущення та інфікування *Candida albicans*) симптомів, з точки зору пацієнта і лікаря. Пацієнти ранжували симптоми як «тяжкі», «легкі» чи «відсутні» до, під час і після лікування. Крім того, пацієнтам і лікарям було запропоновано оцінити терапевтичний ефект як «добрий», «помірний» або «поганий».

Високу частоту покращення показників було відзначено в усіх дослідженнях; особливо ефективно послаблялися біль і свербіж. Лікарі та пацієнти оцінили ефективність як «добру» у понад 80% випадків. Відзначено також добру переносимість лікування.

Результати дослідження ефективності лікування кремом Реліф Про [35] подані на рисунку.

На підставі результатів досліджень і більш як 20-річного клінічного досвіду можна зробити висновок, що комбінація флуокортолону півалату і лідокаїну гідрохлориду ефективна при лікуванні запалення та інших симптомів гемороїдальної хвороби.

Переносимість і безпека

Для уникнення ризику системних побічних ефектів у препаратах для ректального і періанального застосування переважно використовують кортикостероїди й анестетики з обмеженою біодоступністю. При застосуванні препарату відповідно до інструкції в рідкісних випадках можуть розвиватися шкірні алергічні реакції. Загалом під час використання комбінації кортикостероїд + анестетик у лікуванні аноректального захворювання спостерігається доволі сприятливий профіль безпеки. Періодичний огляд безпеки вищезазначених препаратів, що представлені на ринку понад 40 років, показав, що серед десятків мільйонів випадків їхнього застосування у менш як 1% пацієнтів

виникли несприятливі побічні явища, однак усі вони були незначними [30].

У клінічних дослідженнях ефективності Реліф Про за участю понад 1100 пацієнтів побічні ефекти спостерігалися приблизно у 30 пацієнтів (<3%) [35–38]. Для обох форм препарату найчастішими небажаними реакціями були свербіж і печіння, переважно помірної вираженості. У деяких пацієнтів на тлі застосування свічок розвинулася діарея. У ході рандомізованих контрольованих досліджень характер і кількість побічних ефектів були схожими в усіх трьох групах [33, 34]. Кількість побічних ефектів, зареєстрованих з приводу застосування крему Реліф Про в реальній клінічній практиці впродовж понад 25 років, у край низька [30].

Висновок

Більшість людей хоча б один раз у житті стикаються із симптомами гемороїдальної хвороби різного ступеня вираженості. У такому випадку найчастіше призначають консервативну терапію, в основі якої є зміна способу життя, у тому числі дотримання суворої дієти й обов'язкове виконання фізичних вправ. Додаткове застосування місцевих препаратів забезпечує швидке послаблення симптомів і нівелювання найбільш дискомфортних проявів гемороїдальної хвороби, відновлення нормальної життєдіяльності й повернення гарного самопочуття. Перевагами комбінованих препаратів є поєднання декількох ефектів і висока прихильність пацієнтів до рекомендацій лікаря.

Виражена протизапальна дія топічних кортикостероїдів приводить до швидкого зменшення болю, свербіжів і об'єктивних ознак запалення при аноректальному захворюванні (набряк і еритема). Це особливо актуально у разі тромбування геморою, під час якого спостерігається сильне запалення тканин. Пацієнтам із внутрішнім гемороєм III або IV стадії перед хірургічним втручанням можна пройти курс лікування топічним кортикостероїдом для зменшення набряку та запалення. Додавання анестетика до кортикостероїдів дає змогу практично відразу усунути біль і свербіж. Швидке знеболювання при використанні місцевого анестетика дозволяє без страждань дочекатися настання протизапального ефекту кортикостероїда. Застосування комбінації кортикостероїд

+ анестетик для місцевого лікування аноректального захворювання, включаючи гемороїдальну хворобу, ґрунтується на багаторічному клінічному досвіді й продемонструвало позитивний клінічний ефект і сприятливий профіль безпеки.

Значне поліпшення якості життя пацієнтів унаслідок застосування зазначених комбінованих препаратів дозволяє віднести їх до актуальних і вкрай необхідних, оскільки сприяє задоволенню основних потреб при лікуванні внутрішнього і зовнішнього геморою, свербіжів, анальних тріщин, проктиту і анальної екземи.

Література

- Dennison A.R., Wherry D.C., Morris D.L. Hemorrhoids: nonoperative management. Surg Clin North Am. 1988. Vol. 68. P. 1401-1409.
- Haas P.A., Haas G.P., Schmaltz S. et al. The prevalence of hemorrhoids. Dis Colon Rectum. 1983. Vol. 26. P. 435-439.
- Johanson J.F., Sonnenberg A. The prevalence of hemorrhoids and chronic constipation: an epidemiologic study. Gastroenterology. 1990. Vol. 98. P. 380-386.
- Bleady R., Pena J.P., Rothenberger D.A. et al. Symptomatic haemorrhoids: current incidence and complications of operative therapy. Dis Colon Rectum. 1992. Vol. 35. P. 477-481.
- Kuehn H.G., Gebbensleben O., Hilger Y. et al. Relationship between anal symptoms and anal findings. Int J Med Sci. 2009. Vol. 6. P. 77-84.
- Wienert V., Litz H., Raulf F. Handbuch Haemorrhoidalleiden. Uni-Med Brennen. 2008. Vol. 30.
- Kaidar-Person O., Person B., Wexner S.D. Hemorrhoidal disease: a comprehensive review. J Am Coll Surg. 2007. Vol. 204. P. 102-117.
- Acheson A.G., Scholefield J.H. Management of hemorrhoids. BMJ. 2008. Vol. 336. P. 380-383.
- Johannsson H., Graf W., Pahlman L. Bowel habits in haemorrhoid patients and normal subjects. Am J Gastroenterol. 2005. Vol. 100. P. 401-406.
- Weichert G.E. An approach to the treatment of anogenital pruritus. Dermatol Ther. 2004. Vol. 17. P. 129-133.
- Wacker J., Hartschuh W. Differential diagnosis of chronic perianal dermatitis. Premalignant and malignant disorders (Article in German). Hautarzt. 2004. Vol. 55. P. 266-272.
- Kranke B., Trummer M., Brabek E. et al. Etiologic and causative factors in perianal dermatitis: results of a prospective study in 126 patients (Article in German). Wien Klin Wochenschr. 2006. Vol. 118. P. 90-94.
- Hardy A., Chan C.L.H., Cohen C.R.G. The surgical management of haemorrhoids: a review. Dig Surg. 2005. Vol. 22. P. 26-33.
- Weyandt G. Proctology. J Dtsch Dermatol Ges. 2007. Vol. 5. P. 503-519.
- Chand M., Nash G.F., Dabbas N. The management of haemorrhoids. Br J Hosp Med. 2008. Vol. 69. P. 35-40.
- Staroselsky A., Nava-Ocampo A.A., Vohra S. et al. Haemorrhoids in pregnancy. Can Fam Physician. 2008; 54: 189-90.
- Deutsche Dermatologische Gesellschaft (AWMF). Guidelines of the German Society of Proctology 081/007: Haemorrhoids, 2007. Available at: <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/11/081-007.htm> (accessed 20 January 2010).
- Madoff R.D., Fleshman J.W. American Gastroenterological Association technical review on the diagnosis and treatment of hemorrhoids. Gastroenterology. 2004; 126: 1463-73.
- Marks J. Haemorrhoids (PILES). In: Sokol TP, ed. Digestion A-Z. Available at: <http://www.Medicine.net.com/hemorrhoids/article.htm> (accessed 20 January 2010).

- Eggleston S.T., Lush L.W. Understanding allergic reactions to local anesthetics. Ann Pharmacother. 1996; 30: 851-7.
- Pauwels R. Mode of action of corticosteroids in asthma and rhinitis. Clin Allergy. 1986; 16: 281-8.
- Truss M., Beato M. Steroid hormone receptors: interaction with deoxyribonucleic acid and transcription factors. Endocr Rev. 1993; 14: 459-79.
- Schimmer B.P., Parker K.L. Adrenocorticotrophic hormone; Adrenocortical steroids and their synthetic analogs; inhibitors of the synthesis and actions of adrenocortical hormones. In: Hardman J.G., Limbird L.E., Goodman Gilman A. (Hrsg.), Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (10. Aufl.). New York, McGraw-Hill, 2001: 1649-78.
- American Gastroenterological Association. AGA medical position statement: diagnosis and treatment of hemorrhoids. Gastroenterology. 2004; 126: 1461-2.
- Alonso-Coello P., Castillejo M.M. Office evaluation and treatment of hemorrhoids. J Fam Practice. 2003; 52. Available at: <http://www.jfponline.com/Pages.asp?AID=1447&UID> (accessed 12 February 2010).
- Niedner R., Schopf E. Clinical efficacy of topical glucocorticoid preparations and other types of dermatics in inflammatory diseases, particularly in atopic dermatitis. Curr Probl Dermatol. 1993; 21: 157-69.
- Shah V.P., Peck C.C., Skelly J.P. 'Vasoconstriction' – skin blanching – assay for glucocorticoids – a critique. Arch Dermatol. 1989; 125: 1558-61.
- Miller J., Munro D. Topical corticosteroids: clinical Pharmacology and therapeutic use. Drugs. 1980; 19: 119-34.
- Tauber U. Biologic availability of diflucortolone-21-valerate in human skin. (Article in German) Arzneimittelforschung. 1983; 33: 1503-7.
- Intendis data on file.
- Intendis data on file.
- Harrison R.F., Brennan M. Evaluation of two local anaesthetic sprays for the relief of post-episiotomy pain. Curr Med Res Opin. 1987; 10: 364-9.
- Igarashi K., Kasuya F., Mori E., Fukui M. Determination of dibucaine in biological samples by gas chromatography with a nitrogen-phosphorous detector. J Chromatogr. 1987; 415: 407-12.
- Igarashi K., Kasuya F., Fukui M. et al. Determination of dibucaine and its metabolites in human urine by high performance liquid chromatography with fluorescence detector. Chem Pharm Bull (Tokyo). 1987; 35: 3033-6.
- Igarashi K., Kasuya F., Fukui M. Metabolism of dibucaine. II. Disposition and metabolism of dibucaine in rats. J Pharmacobiodyn. 1989; 12: 523-9.
- Ayres P.J.W., Hooper G. Assessment of the skin penetration properties of different carrier vehicles for topically applied cortisol. Br J Dermatol. 1978; 99: 307-17.
- Hengge U.R., Ruzicka T., Schwartz R.A. et al. Adverse effects of topical corticosteroids. J Am Acad Dermatol. 2006; 54: 1-15.
- Lutz M.E., al-Azhary R.A. Allergic contact dermatitis due to topical application of corticosteroids: review and clinical implications. Mayo Clin Proc. 1997; 72: 1141-4.
- Intendis, data on file (Schering report 5681-8010).
- Intendis, data on file (Schering report 5694-8010).
- Intendis data on file (Schering report 5710-70134-70135).
- Intendis data on file (Schering report 5711-81049-81050).
- Intendis data on file (Schering report 5712-70136).
- Intendis data on file (Schering report 4294-79156-79157).
- Chlebarov C. Die Behandlung des hamorrhoidalen Symptomen komplexes – Vergleich der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Proctoparf mit einem prednisolonhaltigen Präparat. Therapiewoche. 1985; 35: 27.
- Intendis data on file.
- Von Michael J. Zur Therapie des anorektalen Symptomenkomplexes. Medizinische Mitteilungen. 1969; 30: 2.
- Iwadare J. Clinical evaluation of Neriproct ointment and suppository in hemorrhoids (Article in Japanese). Shinyaku Rinsho. 1994; 43: 158-69.
- Niedner R. External administration of glucocorticosteroids. Part I: administration guidelines – classification (Article in German). Fortschr Med. 1992; 110: 327-9.
- Neumann G., Niv Y., Bat L. et al. Effectiveness and absorption of rectal hydrocortisone acetate foam in non-specific proctocolitis. Isr J Med Sci. 1989; 25: 189-92.
- Frosch P.J., Behrenbeck E. – M., Frosch K. et al. The Dühring chamber assay for corticosteroid atrophy. Br J Dermatol. 1981; 104: 57-65.
- Yiannias J.A., el-Azhary R.A. Contact Allergen Avoidance Program: a topical skin care product database. Am J Contact Dermat. 2000; 11: 243-7.
- Kugler K., Brinkmeier T., Frosch P.J. et al. Anogenital dermatoses – allergic and irritative causative factors. Analysis of IVDK data and review of the literature. J Dtsch Dermatol Ges. 2005; 3: 979-86.
- Marques C., Faria E., Machado A. et al. Allergic contact dermatitis and systemic contact dermatitis from cinchocaine. Contact Dermatitis. 1995; 33: 443.
- Kearney C.R., Fewings J. Allergic contact dermatitis to cinchocaine. Australas J Dermatol. 2001; 42: 118-9.
- Erdmann S.M., Sachs B., Merk H.F. Systemic contact dermatitis from cinchocaine. Contact Dermatitis. 2001; 44: 260-1.
- Jussi L., Lammintausta K. Sources of sensitization, cross-reactions, and occupational sensitization to topical anaesthetics among general dermatology patients. Contact Dermatitis. 2009; 60: 150-4.
- Intendis data on file.
- Fellows E.J., Macko E. The topical anaesthetic activity of an isoquinoline compound. J Pharmacol Exp Ther. 1951; 103: 306-9.

Стаття підготовлена за матеріалами статті B. Havlickova «Topical corticosteroid therapy in proctology indications». Alimentary pharmacology & therapeutics. 2010. Vol. 31. P. 19–32.

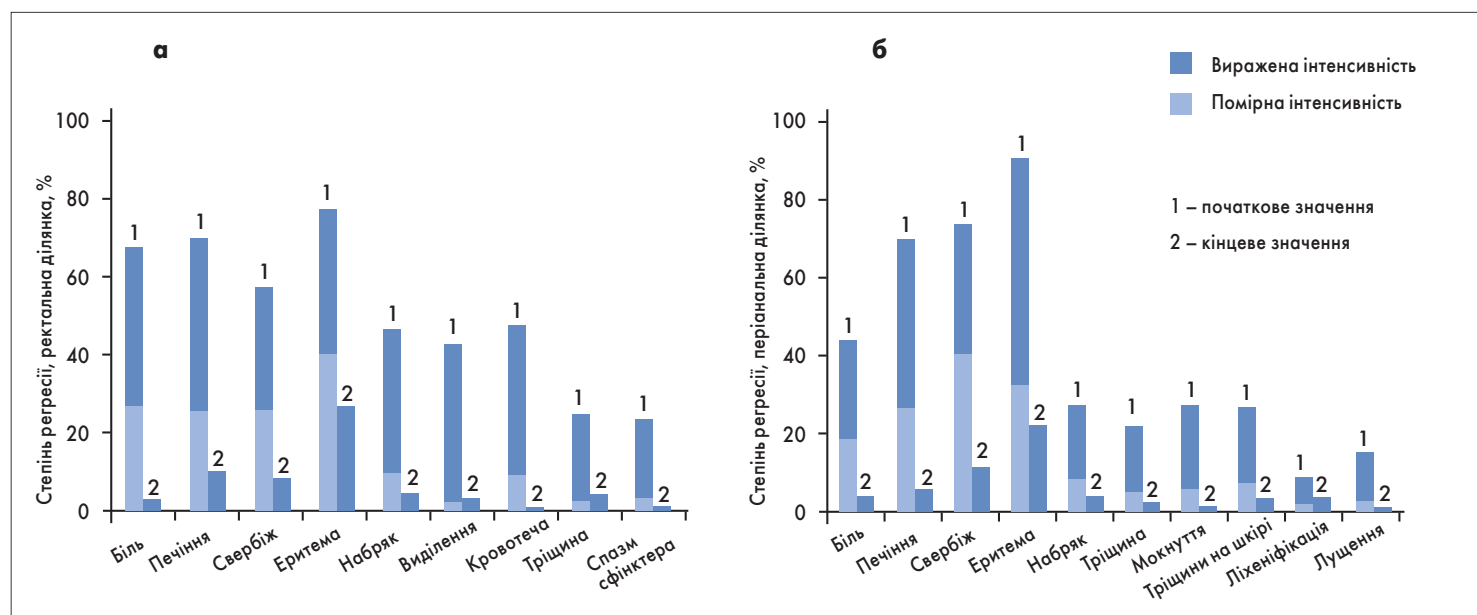


Рис. Оцінка регресії окремих симптомів у ректальній (а) і періанальній (б) ділянках лікарями і пацієнтами через 1-3 тиж від початку лікування кремом Реліф Про* [35]

*Флуокортолону півалат 0,1% (1 мг/г) і лідокаїну гідрохлорид 2,0% (20 мг/г).