Dvostruko slijepa randomizirana studija o učinkovitosti topičke primjene 2% lidokaina u liječenju simptomatskih hemoroida

Kekez, Tihomir

Doctoral thesis / Disertacija

2017

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:347420

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Tihomir Kekez

Dvostruko slijepa randomizirana studija o učinkovitosti topičke primjene 2% lidokaina u liječenju simptomatskih hemoroida

DISERTACIJA



Zagreb, 2017

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Tihomir Kekez

Dvostruko slijepa randomizirana studija o učinkovitosti topičke primjene 2% lidokaina u liječenju simptomatskih hemoroida

DISERTACIJA

Zagreb, 2017

Disertacija je izrađena na Klinici za kirurgiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb, Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Voditelj rada: prof. dr. sc. Mate Majerović

Zahvaljujem profesoru Mati Majeroviću na pomoći i razumijevanju tijekom izrade ove disertacije.

Hvala kolegama dr. Hrvoju Silovskom i dr. Tomislavu Kopljaru radi pomoći prilikom prikupljanja i obrade podataka korištenih u ovoj disertaciji.

Hvala članovima komisije, prof.dr.sc. Žarku Rašiću, prof.dr.sc. Mati Škegri prof.dr.sc. Mladenu Periću na vremenu i trudu i komentarima koji su unaprijedili ovu doktorsku disertaciju.

Sadržaj

1. Uvod i pregled dosadašnjih istraživanja ……..1
    1.1. Učestalost hemoroida……..1
    1.2. Analni jastučići……..1
    1.3. Patofiziologija hemoroida…….3
    1.4. Klasifikacija hemoroida…….5
    1.5. Dijagnostika……5
    1.6. Topička terapija……..……..6
2. Hipoteza……..9
3. Cilj istraživanja…….10
4. Metodologija…….11
    4.1. Ispitivana supstanca i placebo……...11
    4.2. Opis studije……11
    4.3. Bolesnici…….14
    4.4. Randomizacija……...15
    4.5. Plan istraživanja……..……15
    4.6. Dijagram tijeka studije i procjena bolesnika……..16
    4.7. Statistika……..……..17
5. Rezultati……..19
6. Diskusija……..29
7. Zaključak……33
8. Sažetak……34
9. Summary……36
10. Popis literature……38

1. Uvod i pregled dosadašnjih istraživanja

1.1.Učestalost hemoroida

Hemoroidi su najčešća tegoba koja muči ljudski rod. Ta tegoba pogađa 38,93% opće populacije, a još je češća u ljudi srednje dobi i višeg socioekonomskog statusa. Procjenjuje se da polovica opće populacije ima jedan ili više napadaja hemoroida tijekom života[1,2]. Trudnice imaju povećan rizik za razvoj hemoroida te je učestalost pojave hemoroida u trudnica 25 do 35%. U trećem trimestru se učestalost povećava na 85%[3,4]. Osim trudnica povećan rizik imaju starije osobe i osobe s većim indeksom tjelesne težine.

1.2.Analni jastučići

Točna patofiziologija hemoroida nije točno razjašnjena. Od Hipokrata pa sve do današnjeg dana pogrešno se pretpostavlja da su hemoroidi varikoziteti tj. proširene vene anusa. Danas znamo da su hemoroidi i varikoziteti dva različita entiteta. Bolesnici s portalnom hipertenzijom i variksima nemaju povećanu učestalost hemoroida[5].

Danas je u proktološkim sferama opće prihvaćena teorija sklizanja analnih jastučića. Thomson je opisao da se unutar analnog kanala nalaze analni jastučići raspoređeni u tri kolumne: prednja desna, stražnja desna i lateralna lijeva. Takvi analni jastučići su pristuni od rođenja. Analni jastučići su građeni od mreže krvnih žila koje su mišićnim i elastičnim nitima pričvršćeni za stijenku analnog kanala. Potoje neke specifičnosti građe krvnih žila u analnim jastučićima. Vene nisu linearne već imaju proširenja poput glomerula. Ne postoji prijelaz arteriola u vene preko kapilarne mreže. Umjesto toga postoji direktna komunikacija arterija i venskih glomerula preko arteriola koje prolaze kroz mišićnu stijenku distalnog rektuma. To objašnjava zašto je krv iz hemoroida svijetlo crvene boje. Aigner je opisao da na ulazu i izlazu venskih glomerula postoji 5 do 15 slojeva glatkih mišićnih stanica koje djeluju kao sfinkter koji regulira napunjenost venskih glomerula s krvi. On je dokazao da postoji regulatorni mehanizam koji može napuniti i isprazniti analne jastučiće[6,7,8].



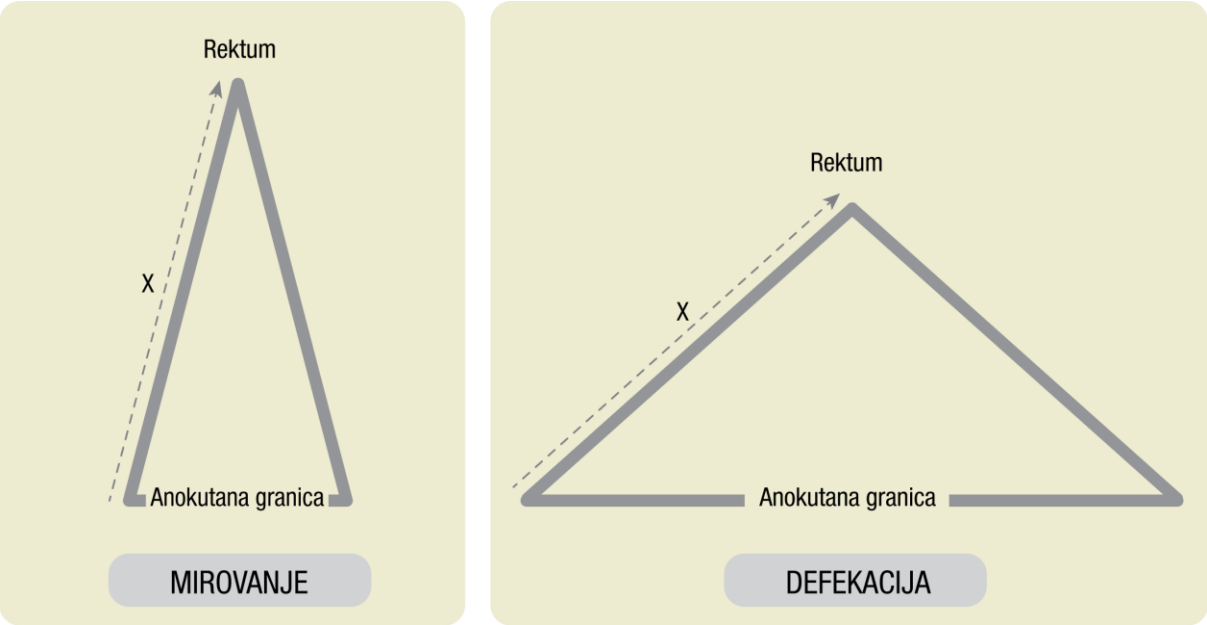
Slika 1. Prikaz rasporeda analnih jastučića unutar analnog kanala

Funkcija analnih jastučića je dvojaka. Doprinose analnoj kontinenciji i olakšavaju defekaciju. Između defekacije u analnom kanalu postoji visok tlak u mirovanju. Taj tlak dovoljan je da održi kontinenciju čak i kad je rektum pun. Analni tlak u mirovanju stvaraju tonus unutrašnjeg analnog sfinktera, ali 15% do 20% doprinosi vanjski analni sfinkter te 15% analnog tlaka u mirovanju čine analni jastučići. Analni jastučići djeluju kao vodonepropusna brtva i čine funkcijski dio analnog sfinktera. Mucinozni film koji pokriva analne jastučiće stvara vodonepropusnu barijeru putem površinske napetosti[9,10].

Druga funkcija analnih jastučića je olakšavanje defekacije. Tijekom defekacije dolazi do aktivnog i pasivnog pražnjenja venskih glomerula te smanjenje analnih jastučića. Širenjem analnog kanala dolazi do napetosti u jastučićima te njihovog pražnjenja. Pasivno se prazne zbog pritiska stolice. Osim toga dolazi do promjene pozicije i oblika analnih jastučića u svrhu olakšanja defekacije.

Tijekom defekcije lumen analnog kanala se širi zbog relaksacije unutrašnjeg i vanjskog sfinktera. Time dolazi do povećanja napetosti u fibroelastičnoj strukturi

analnih jastučića što prazni venske glomerule. Tako se analni jastučiči skraćuju i olakškavaju defekaciju[11].



Slika 2. Prikaz promjene analnih jastučića tijekom defekacije. Dužina analnih jastučića (X) se ne mijenja tijekom defekacije. Lumen analnog kanala se dilatira zbog relaksacije unutrašnjeg i vanjskog sfinktera. Povećava se tenzija u strukturi analnih jastučića te se stvara kompresija na venske strukture. Dolazi do pražnjenja krvi i smanjenja jastučića.

1.3.Patofiziologija hemoroida

Klizna teorija objašnjava nastanak hemoroida zbog oštećenja potpornog mišićnoelastičnog suspenzornog sustava koji drži analne jastučiće u analnom kanalu. Same mišićno elastične niti nazivaju se Treitzov mišić. Hemoroidi su patološki termin koji označava abnormalno spuštanje analnih jastučića niz analni kanal[12].

Više je faktora koji dovode do oštećenja mišićnoelastičnog suspenzornog aparata analnih jastučića. Opstipacija s napinjanjem kod defekacije dovodi do povećanja tlaka u analnim jastučićima i posljedičnog oštećenja suspenzornog aparata. Epidemiološke studije su pokazale porast učestalosti hemoroida i opstipacije s dobi pa je zaključeno da zajedničko pojavljivanje znači i uzročnu vezu[13].

Novije studije dovode u pitanje opstipacije kao uzroka nastanka hemoroida. Johnson JF i sur. Pregledali su 325 pacijenata anoskopski i odredili stupanj hemoroida. Opstipacija, varikozne vene, ciroza i starija dob nisu bili povezani s povećanom

učestalošću hemoroida. Ali su zato našli statistički značajnu povezanost proljeva i nastanka hemoroida[14]. Učestalost hemoroida u trećem trimestru trudnoće povezuje se s povećanim tlakom u venama analnih jastučića te povećanom rastezljivosti tkiva zbog progesterona i estrogena[15].

Osim sklizne teorije, postoji i teorija o povišenom analnom tlaku u mirovanju kod simpotomatskih hemoroida. Kod ljudi sa simptomatskim hemoroidima dokazan je povećani analni tlak u mirovanju. Srednji tlak u mirovanju kod simptomatskih hemoroida je 85 cmH_2O dok je kod ljudi bez hemoroida srednji tlak 74 mmH_2O. Nakon hemoroidektomije analni tlak u mirovanju se smanjuje. Iz tih dokaza vidi se povezanost povišenog analnog tlaka u mirovanju i hemoroida[16]. No, ne možemo utvrditi u kojem smjeru ide uzročnost. Jesu li hemoroidi posljedica povišenog analnog tlaka u mirovanju ili obrnuto?

Za razliku od analnih jastučića kod hemoroida prisutne su brojne histološke promjene. Venski glomeruli su značajno dilatirani, mišićne stanice koje tvore sfinkter na ulazu i izlazu iz venskih glomerula su reducirane ili ih nema. Aigner F. i sur. dokazali su da su arteriole koje dovode krv u hemoroide značajno povećane te da je protok krvi kroz njih povećan. Povećanje kalibra arteriola i protoka krvi kroz njih korelira sa stupnjem hemoroida. Na temelju toga je zaključeno da su hemoroidi posljedica hiperperfuzije arteriovenskog pleksusa zbog oštećenja regulatornog mehanizma malih sfinkter[17,18].

Nekoliko enzima je uključeno u razgradnju suspenzornog aparata analnih jastučića. Matriks metaloproteinaza je cink ovisan enzim (MMP) koji može razgraditi ekstracelularne proteine; elastin, kolagen i fibronektin. Enzim MMP 9 koji razgrađuje elastin je detektiran u povišenoj koncentraciji u hemoroidima. Taj enzim aktiviraju trombin i plazmin koji u ekstracelularni prostor dolaze zbog disrupcije stijenke prepunjenih vena u hemoroidima[19].

Histološke studije pokazuju da u hemoroidima dolazi do neovaskularne proliferacije, poglavito nakon nastanka tromboze hemoroida. Transformirajući faktor rasta endoglin 105 beta nalazi se u više od 50% hemoroida. Taj protein je proliferativni marker neovaskularizacije i nalazi se u venama većim od 100 mikrometara[20].

1.4. Klasifikacija hemoroida

Unutrašnji hemoroidi nastaju iznad nazubljene linije u analnom kanalnu i pokriveni su sluznicom. Prvi stupanj hemoroida su analni jastučići koji krvare ali ne ispadaju. Drugi stupanj su hemoroidi koji prolabiraju iz analnog kanala tijekom defekacije ali se spontano vraćaju. Treći stupanj su stalno prolabirani hemoroidi koji se mogu manualno vratiti. Četvrti stupanj su nereponibilni hemoroidi. Trombozirani hemoroidi također se klasificiraju kao četvrti stupanj[21].

Vanjski hemoroidi su prošireni kožni nabori zaostali nakon tromboze hemoroida. Ti hemoroidi nemaju vaskularnu strukturu unutrašnjih hemoroida. Oni ne krvare niti ne izazivaju tegobe osim što otežavaju higijenu.

Većina hemoroidalnih simptoma posljedica je povećanih hemoroida. Krvarenje je najčešći simptom. Spušteno tkivo analnih jastučića vrlo je osjetljivo na bilo kakvu traumu pa zato krvare tijekom stolice. Krvarenje je svijetlo crvene boje zbog postojanja arteriovenskih fistula.Tamna krv sugerira druge proksimalne uzroke. Pacijenti opisuju krv koju su primijetili na papiru ili zahodskoj školjci. Tipično krv nije pomiješana sa stolicom[22].

U pravilu hemoroidi ne uzrokuju pozitivan Hemokult test. Zbog spuštanja hemoroida u analni kanal pojavljuje se osjećaj punoće u anusu. Hemoroidi ometaju zatvaranje analnog sfinktera pa se pojavljuje iscjedak iz anusa. Ljudi to primjećuju kao mazanje donjeg rublje. Sluz i stolica koji izlaze kao iscjedak uzrokuju iritaciju kože oko anusa te pojavu svrbeža i pečenja[23.24].

1.5. Dijagnostika

Za dijagnostiku hemoroida potrebna je fokusirana anamneza i fizički pregled. Postavljanje dijagnoze hemoroida temelji se na kliničkom pregledu te laboratorijski nalazi u tipičnim slučajevima nisu potrebni. Anamneza treba uključivati proširenost, težinu i trajanje simptoma kao što su svrbež, pečenje, bol, osjećaj punoće i krvarenje. Treba deteljno saznati što više detalja o popratnoj opstipaciji. Učestalost stolice i njen kalibar te popratne simptome opstipacije (napinjanje, pomaganje prstima, dugotrajno sjedenje na zahodu). Potrebno je vidjeti postoje li alarmantni znaci kao što je postojanje tumora kolona ili upalnih bolesti u obitelji. Ako postoji krvarenje uz alarmantne znakove potrebno je napraviti endoskopsku obradu[25,26].

Fizički pregled uključuje digitorektalni pregled i anoskopiju. Nažalost ti postupci počinju spadati u zaboravljene vještine. Većina studenata 6 godine u Hrvatskoj medicine nisu napravili niti jedan digitorektalni pregled. Nikad ne naprave niti jednu anoskopiju. Anoskopija nije dio edukacije gastroenterologa. Posljedica toga je velika netočnost u postavljanju dijagnoze benignih analnih stanja. Grucela i sur. napravili su analizu na 198 liječnika različitih specijalnosti u točnosti dijagnosticiranja benignih analnih stanja (analni apsces, fisura, fistula, prolabirani unutrašnji hemoroidi, trombozirani hemoroidi, kondilomi, prolaps rektuma). Studija je pokazala da je točnost dijagnostike kod kirurga 70%, a kod ostalih specijalnosti 53%[27].

Jimeno i suradnici napravili su sličnu studiju radi procjene točnosti dijagnostike benignih analnih stanja. Jedna grupa procjenitelja su bili kirurzi. U drugoj grupi su bili kliničari iz različitih područja (opća medicina, hitna medicina, kardiologija, pulmologija, gastroenterologija). Točnost dijagnosticiranja unutrašnjih prolabiranih hemoroida kod kirurga je bila 92.3%. Točnost druge grupe kliničara je bila 38,7%[28].

Položaj pacijenta pri pregledu razlikuje se ovisno od tradiciji pojedinih zemalja. Tako se u anglosaksonskom dijelu svijeta pregledava na lijevom boku tzv. Pozicija po Sims-u. Oni navode da je pregled ugodniji za pacijenta u tom položaju. Studija pokazuju da pacijenti zaista preferiraju položaj na boku ako mogu birati. No, prihvatit će bilo koji položaj ako će to doktoru olakšati postavljenje dijagnoze ili će omogućiti točnije postavljanje dijagnoze[29].

U Hrvatskoj i Njemačkoj proktolozi pacijente stavljanju u položaj nagnut prema naprijed. Jedna studija pokazuje da u je tom položaju točnost postavljanja dijagnoze benignih analnih stanja veća[30].

1.6. Topička terapija

Američko društvo kolorektalnih kirurga izdalo je 2010. godine smjernice za liječenje hemoroida. Prva linija liječenje hemoroida je modifikacija prehrane koja se sastoji od povećana unosa vlakna i vode[31].

Alonso-Coello i sur. napravili su pregledna studiju 7 randomiziranih studija s uključenih 378 pacijenata o utjecaju vlakna na liječenje hemoroida. Zaključak pregledne studije je da vlakna statistički značajno smanjuju prolaps hemoroida te krvarenje iz hemoroida. U grupi s vlanima krvarenje je smanjeno 47% u odnosu na

kontrolnu grupu, a prolaps hemoroida se smanjio za 50% u grupi s vlaknima u odnosu na kontrolnu grupu. Za postizanje efekta potrebno je suplementirati 7 do 20 grama vlakana[32].

Zanimljivo je da u smjernicama Američkog društva kolorektalnih kirurga se uopće ne spominje topička terapija hemoroida kao oblik liječenja. Razlog je nedostatak kvalitetnih objavljenih studija o djelotvornosti topičke terapije. Usprkos nedostatku kvalitetnih dokaza na tržištu postoji ogroman broj preparata za topičko liječenje hemoroida koji često sadrže više aktivnih sastojaka čije je djelovanje farmakološki upitno. Aktivni sastojci koji se koriste u topičkom liječenju hemoroida spadaju u nekoliko grupa:

- Lokalni anestetici (kinhocain, lidocain, pramokain, bufeksamak)
- Kortikosteroidi (hidrocortizon, diflukortolon, prednizolon, fluokortolon)
- Vazoprotektivi: tribenosid
- Vazokonstriktori: fenilephrin
- Topički hemostatik i antiseptik: policresulen
- Bakterije: kultura E. coli
- Vazodilatatori: nitroglicerin
- Protektivi: ulje jetre morskog psa
- Biljni ekstrakti (hamamelis, veprovina i vinova loza)

O djelovanju aktivnih sastojaka objavljen je mali broj studija koje su metodološki insuficijentne, a većina je studija sponzorirana od proizvođača masti i krema protiv hemoroida.

Tijekom 70-tih godina prošlog stoljeća rađene su sponzorirane studije o učinkovitosti masti sa dva aktivna sastojka (lidokain + tribenozid). Te studije su do nedavno bile nepoznate jer su pisane na talijanskom jeziku i nisu uvrštene u bibliografsku bazu podataka Medline. U tri randomizirane studije kontrolna grupa je primala semi-placebo tj mast samo sa tribenozidom. U dvije studije kontrolna grupa je primala mast samo s lidokainom. Zaključak je da je mast s kombinacijom dvije aktivne supstance bolja od masti samo s tribenozidom ili lidokainom. U nekoliko studija je uspoređivana učinkovitost masti s tribenozidom i lidokainom prema masti i supozitorijima sa prednizolonom i hidrokortizonom. Zaključak studija je da je

učinkovitost jednaka kod svih preparata s tim je bolja podnošljivost i manje nuspojava kod masti s tribenozidom i lidokainom[33].

Bolesnici se često ne savjetuju s liječnikom kad se pojave hemoroidne tegobe nego se odlučuju za samomedikaciju. Preparation H (Pfizer) nedvojbeno je najpopularniji antihemoroidni preparat u SAD-u dostupan u puno oblika; mast, krema, supozitoriji i medicinske maramice. Proizvođač tvrdi da Preparation H pruža privremeno olakšanje od akutnih hemoroidalnih tegoba kao što su bol i svrbež nakon defekacije. Aktivni sastojci tog proizvoda su fenilefrin (vazokostriktor) i ulje jetre morskog psa (protektiv i vazokonstriktor). No, nema kliničkih studija koje potvrđuju takvo djelovanje[34,35,36].

Tjandra JJ i sur. ispitivali su na 58 pacijenata utjecaj 0,2% nitroglicerina na smanjivanje hemoroidalnih tegoba. Utvrdili su da nitroglicerin smanjuje krvarenje i druge simptome hemoroida (bol, svrbež i iritacija) u bolesnika koji imaju povišeni analni tlak u mirovanju. Nitroglicerin relaksira glatke mišiće pa tako smanjuje tonus sfinktera. No, kod bolesnika s hemoroidima koji imaju normalan tlak u anusu ne smanjuje tegobe[37].

Na tržištu postoji velik broj preparata protiv hemoroida s biljnim ekstraktima.Biljni ekstrakti se stotinama godina koriste za ublažavanje tegoba s hemoroidima. Njihova uporaba se temelji na empririjskom pozitivnom djelovanju. Ne postoje kliničke studije koje potvrđuju učinkovitost biljnih ekstrakata kod hemoroida. Europska agencija za lijekova prepoznala je taj problem te je izdala monografije o djelovanju pojedenih biljnih ekstrakata. U monografiji je opisana sigurnost i učinkovitost pojedinog biljnog ekstrakta. Jedino Hamamelis Virginiana (američka lijeska) ima izdanu monografiju s opisanom sigurnošću i učinkovitošću kod topičke primjene za hemoroidalne tegobe. Hamamelis ima dugu tradiciju uporabe u Sjevernoj Americi zbog adstringentnog ,protuupalnog i lokalno hemostatskog djelovanja. Monografija opisuje da je hamamelis na temelju tradicionalne uporabe indiciran kod manjih inflamacija i suhoće kože, za smanjivanje pečenja i svrbeža kod hemoroida te kao voda za ispiranje usta kod upale mukoznih membrana. Studije in vivo pokazale su da se adstringentno i protuupalno djelovanje temelji na blokiranju alfa glukozidaze i leukocitne esteraze; enzima uključenih u upalnu reakciju. Ekstrakt hamamelisa pokazuje jako protuupalno djelovanje kod edema izazvanog mazanjem krotonskog ulja na uho miša. No, kliničkih studija usporedbe djelovanja topičkog hamamelisa i placeba nema38,39.

2. Hipoteza

Lokalno primjenjen lidokain kod neoperiranih bolesnika s hemoroidima ne smanjuje tegobe s hemoroidima (bol, svrbež, otok, nelagoda, krvarnje).

3. Cilj istraživanja

Cilj ovog istraživanja je provesti randomiziranu kliničku studiju o učinkovitosti lokalne primjene lidokaina u usporedbi s placebom za smanjivanje hemoroidalnih tegoba.

Kako do sada nema objavljenih kliničkih studija o učinkovitosti lokalne primjene lidokaina kod hemoroida, topička je terapija temeljena samo na empiriji bez kvalitetnih znanstvenih dokaza. Ovo je prva studija koja će pružiti podatke o lokalnoj terapiji hemoroida tako da takva terapija u budućnosti bude temeljena na dokazima.

Primarni ishod je utvrđivanje učinkovitosti topičke primjene lidokaina u terapiji simptomatskih hemoroida praćenjem:

a) promjena u stupnju hemoroida
b) promjena u težini simptoma koje hemoroidi uzrokuju - bol, svrbež, krvarenje, otok i nelagoda su subjektivne tegobe koje je potrebno objektivizirati pomoću analogne ljestvice (CORRECTS ljestvica)

Sekundarni ishod je praćenje učestalosti komplikacija lokalne primjene lidokaina i učestalost prestanka liječenja zbog nuspojava

4. Metodologija

4.1. Ispitivana supstanca i placebo

Ispitivana supstanca je 2% lidokain u vazelinskoj podlozi pripremljen u obliku 30g masti u aluminijskoj tubi. Uobičajena koncentracija lidokaina u mastima protiv hemoroida na tržištu kreće se između 2% i 3%. U odabiru koncentracije lidokaina u masti za istraživanje konzultirali smo farmaceute Galenskog laboratorija Gradskih ljekarni Zagreb gdje su pripravci izrađeni.

Kontrola je čisti vazelin pripremljen u obliku 30g masti u aluminijskoj tubi.

Topički preparati npr. kreme ili masti, sadrže aktivne supstance i pomoćne tvari koji čine podlogu u koju se stavljaju aktivne tvari. Pomoćne tvari nemaju terapijsko djelovanje. Vazelin je inertna pomoćna tvar koja je definirana farmakopejskom monografijom kao podloga za izradu topičkih pripravaka kao što su masti i kreme. Iz tog razloga vazelin se koristi kao kontrola u kliničkim ispitivanjima aktivne supstance topičkih preparata.

4.2. Opis studije

Prospektivna randomizirana dvostruko zaslijepljena kontrolirana studija o učinkovitosti lidokaina u topičkom liječenju hemoroida. Studija se provodila u dvije Sveučilišne Klinike za kirurgiju; Kliničkom bolničkom centru Zagreb i Kliničkoj bolnici Dubrava. Etička povjerenstva tih ustanova odobrila su provođenje takve studije.

Ispitivači su specijalisti kirurzi sa supspecijalizicijom iz digestivne kirurgije koji imaju proktološku ambulatnu jednom tjedno. Prosječan broj bolesnika u ambulanti je 30. U studiji su sudjelovali dr. Tihomir Kekez i dr. Hrvoje Silovski iz KBC Zagreb te Tomislav Koljar iz KB Sestara Milosrdnica.

Dvostruku zaslijepljenost postigli smo tako da je Galenski laboratorij Gradskih ljekarni Zagreb izradio pripravke samo s vazelinom te pripravke s lidokainom u vazelinskoj podlozi. Pripravci su označeni s A ili B te imaju napisanu namjenu mast protiv hemoroida. Tako ni ispitivači niti bolesnici ne znaju što je u tubama označenim s A, a što u tubama označenim s B. Po završetku ispitivanja Gradske ljekarne Zagreb su izdale priopćenje koje su supstance bile u kojoj grupi.

Veličina uzorka izračunata je na 27 bolesnika po grani na temelju očekivanog poboljšanja simptoma hemoroida prema CORRECTS ljestivici od 30%, uz $p<0.05$ i

snagu 95%. Uzeli smo u obzir da će 60% bolesnika otpasti iz studije te je procijenjeno da je 70 bolesnika po grani dovoljno za završenjenje studije.

Bolesnici su uključeni u studiju tijekom dolaska na pregled zbog hemoroida u proktološku ambulantu KBC Zagreb i KB Sestara Milosrdnica. Nakon pristanka bolesnici su randomizirani u dvije skupine: skupina A ili skupina B. Svaki bolesnik je inicijalno pregledan digitorektalnim pregledom te anoskopski. Dodatno je svakom bolesniku određena težina tegoba Corrects ljestvicom. Svaki bolesnik dobio je mast protiv hemoroida u tubi označenu sa A ili B. Detaljni plan evaluacije bolesnika prikazan je u tablici 3.

Bol	**0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10**
Svrbež	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Oticanje	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Nelagoda	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Utjecaj na opće osjećanje	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Koliko se bolje osjećate od početka liječenja	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Tablica 1. Corrects ljestvica

Corrects ljestvica je validirana ljestvica za procjenu težine hemoroidalnih simptoma. Validirana znači da težina bolesti korelira s rezultatom Corrects ljestvice što je provjereno usporedbom rezultata na toj ljestvici i proktološkim pregledom. Corrects je kratica od ColoRectal Evaluation of Clinical Therapeutics Scale i kombinira pet glavnih hemoroidalnih simptoma: bol, svrbež, pečenje, otok, krvarenje i nelagodu te se svakom simptomu određuje težina na skali od 0 do 10 s tim da nula znači da nema simptoma, a 10 znači najjači mogući simptom. Ljestvica određuje i kvalitetu života (Impact of Well-being score) mjereći utjecaj hemoroidalnih simptoma na kvalitetu života gdje 0 označava da nema utjecaja, a 10 označava najjači mogući utjecaj na kvalitetu života. Također određuje se i poboljšanje nastalo nakon liječenja na skali od 0 do 10[40].

4.3. Bolesnici

Samo bolesnici s simptomatskim hemoroidima kojima nije potreban ambulantni ili operacijski zahvat su uključivani u studiju. Također smo uključivali i bolesnike koji ne žeLi ambulantni ili operacijski zahvat.

Uključni kriteriji

- Bolesnici s simptomatskim hemoroidima stadij 1 do 4
- Bolesnici stariji od 18 godina

Isključni kriteriji

- trudnoća
- primjena bilo kojeg topičkog preparata unutar 7 dana
- bilo kakav operativni zahvat u analnom području unutar 60 dana
- alergija na vazelin ili lidokain
- druge analne bolesti: Crohnova bolest, ulcerozni kolitis, analna fisura, perianalna fistula, perianalni ekcem ili osip, prolapse rektuma, rektocela, analni tumori i perianalne infekcije

4.4. Randomizacija

Bolesnici su randomizirani u grupe pomoću statističkih programa za randomizaciju

4.5. Plan istraživanja

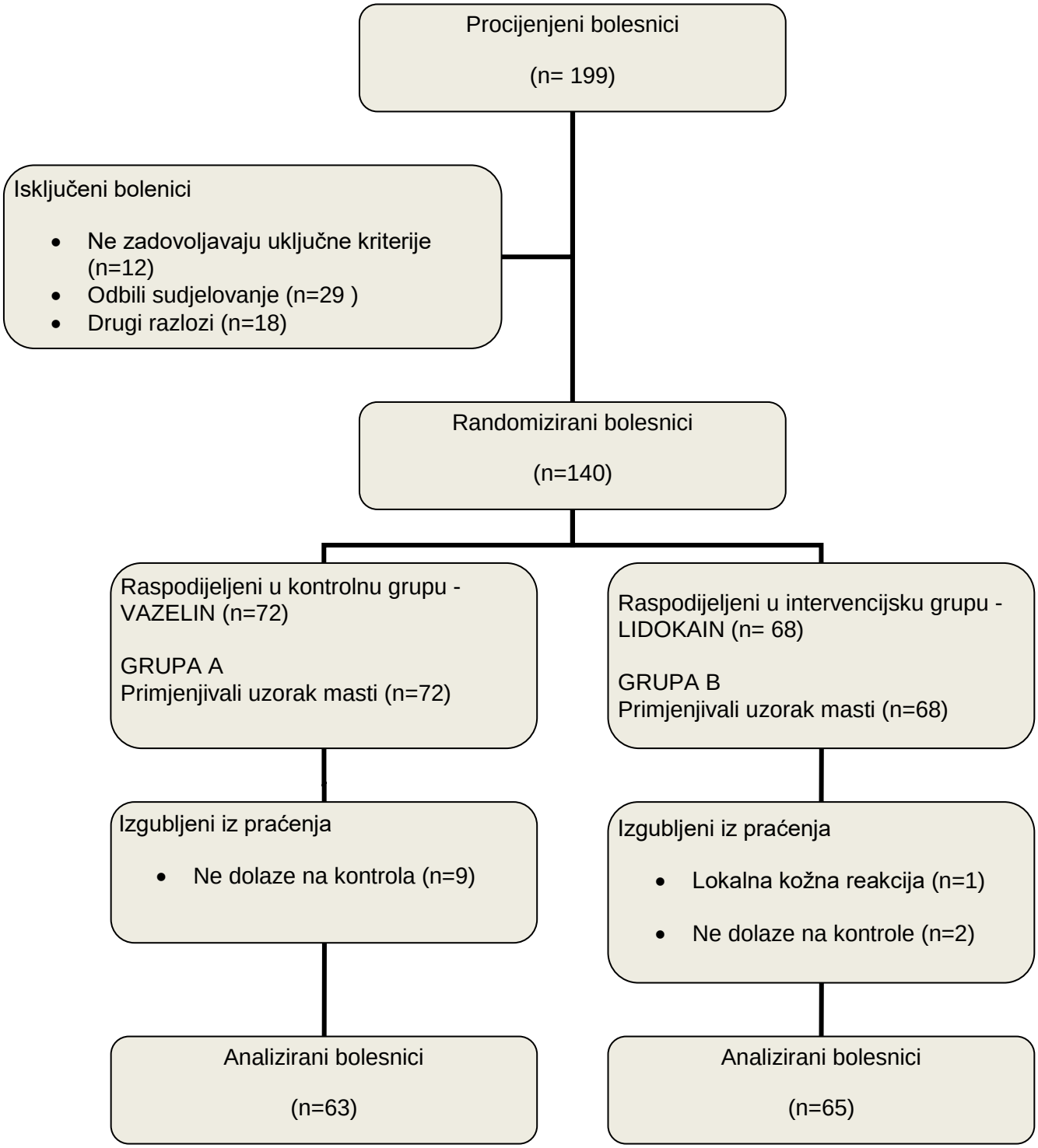
Bolesnici su randomizirani u dvije skupine: skupina A ili skupina B. Svaka skupina će imati 70 bolesnika. Svaki bolesnik uključen u studiju dobio je kodiranu aluminijsku tubu (označenu s A ili B) u kojoj je 30g masti i upute o načinu primjene od 1. do 15. dana trajanja studije.

- Terapijska grupa - topička primjena 2% lidokaina u vazelinskoj podlozi dva puta dnevno i nakon svake stolice. Uputa sadrži preporuku da svaki bolesnik istisne 2 cm masti iz tube i primjeni.

- Kontrolna grupa - topička primjena čistog vazelina dva puta dnevno i nakon svake stolice. Uputa sadrži preporuku da svaki bolesnik istisne 2 cm masti iz tube i primjeni.

Ne postoje dokazi koliko puta se treba primjenjivati lidokain već se preporuke temelje na iskustvu. U konzultaciji sa stručnjacima Gradskih ljekarni Zagreb odlučili smo se za ovakav raspored primjene preparata. Svaki bolesnik će dobiti upute o dijetnoj modifikaciji i analnoj higijeni - tako da svaki dan uzimaju dvije jabuke i piju minimalno 1,5 litara tekućine. Analna higijena se sastoji od pranja mlakom vodom analne regije nakon svake stolice bez uporabe sapuna ili šampona. Različiti ljudi na različite načine provode analnu higijenu (suhi ili vlažni toaletni papir, pranje vodom, uporaba intimnih šampona) tako da to može biti čimbenik nehotične greške (cofounding variable). Naime uporaba šampona za analnu higijenu se ne preporučuje jer tenzidi u takvim preprartima djeluju iritirajuće i povećavaju svrbež i pečenje. Zato je standardizacija analne higijene (pranje vodom bez uporabe sapuna i šampona) potrebna je da se isključi taj zbunjujući čimbenik različitosti načina analne higijene. Analna higijena nije terapija, samo je u studiji standardiziran oblik analne higijene nakon stolice.

4.6. Dijagram tijeka studije i procjena bolesnika



Tablica 2. Dijagram tijeka studije

Dan	Procjena
0.	• Klinički pregled • Potpisan informirani pristanak • Procjena težine simptoma Corrects ljestvicom
1.	• Početak tretmana • Procjena težine simptoma Corrects ljestvicom
3.	• Procjena težine simptoma Corrects ljestvicom
7.	• Klinički pregled • Potpisan informirani pristanak • Procjena težine simptoma Corrects ljestvicom

Tablica 3. Plan evaluacije bolesnika

4.7. Statistika

Relativne promjene vrijednosti Corrects ljestvice izračunate su kao omjeri vrijednosti u različitim vremenskim intervalima tijekom liječenja; 1, 3 i 7 dan liječenja te vrijednosti prije početka liječenja (dan 0).

Poboljšanje simptoma je uspoređivano koristeći apsolutne vrijednosti na ljestvici za 1, 3 i 7 dan. Podaci su testirani za normalnost distribucije koristeći Kolmogorov-Smirnov

test. Podaci iz testne i kontrolne grupe uspoređivani su koristeći neparametrijeki Mann-Whitney U-test.

5. Rezultati

Ukupno 140 bolesnika je uključeno u studiju i randomizirano. Svi bolesnici su uključeni u studiju kroz proktološku ambulantu kliničkih bolnica gdje su upućeni od strane liječnika opće prakse. U Hrvatskoj bolesnici u primarnoj zdravstvenoj zaštiti očekuju upućivanje specijalisti za većinu problema. Liječnici primarne zdravstvene zaštite većinu bolesnika sa hemorodima upućuju na pregled proktologu. Zbog toga su u proktološkoj ambulanti zastupljeni bolesnici sa svim stupnjevima bolesti te uzorak bolesnika odgovara općoj populaciji bolesnika s hemoroidima.

Sveukupno 12 bolesnika je izgubljeno iz praćenja. Jedan je bolesnik imao lokalnu kožnu reakciju te je morao prekinuti terapiju, a ostali se nisu pojavili na kontrolnim pregledima.

Broj bolesnika koji su uspješno završili studiju je 128. U kontrolnoj grupi je bilo 63 pacijenta , a u grupi koja je dobivala lidokain 65. Srednja dob pacijenata je 55.7 (SD 14,4, raspon 20.5 do 85,7). Zena je bilo 72, a muškaraca 52. Distribucija stupnja hemoroida pri inicijalnom pregledu: stupanj I - 3 bolesnika, stupanj II – 70 bolesnika, stupanj III -55 bolesnika.

Nema statistički značajne razlike u relativnim vrijednostima pojedinačnih skorova za pet glavnih hemoroidalnih simptoma (bol, svrbež, otok, krvarenje, nelagoda) kao i u ukupnoj vrijednosti Corrects ljestvice između kontrolne i terapijske grupe na dan 1. ($P > 0,05$)

Dan 1.					
	Rank Sum A	Rank Sum B	U	Z	P
Bol	1755,00	1815,00	869,00	0,112	0,911
Svrbež	2150,50	2602,50	1115,50	-0,394	0,693
Otok	1575,50	1350,50	714,50	-0,031	0,975
Krvarenje	2079,50	2015,50	854,50	-1,215	0,224
Nelagoda	3700,50	4049,50	1684,50	-1,185	0,236
Opće stanje	3905,50	4350,50	1889,50	-0,753	0,451
Poboljšanje *	4262,50	3993,50	1848,50	0,948	0,343
CORRECTS	3660,50	4595,50	1644,50	-1,921	0,055

* Vrijednosti za poboljšanje su analizirane kao apsolutne vrijednosti na dan 1.

Tablica 4. Mann-Whitney U-test. Variable su prikazane i analizirane kao omjeri na dan 1. i dan 0. (prije liječenja)

Nema statistički značajne razlike u relativnim vrijednostima pojedinačnih skorova za pet glavnih hemoroidalnih simptoma (bol, svrbež, otok, krvarenje, nelagoda) kao i u ukupnoj vrijednosti Corrects ljestvice između kontrolne i terapijske grupe na dan 3. (P >0,05)

Dan 3.					
	Rank Sum A	Rank Sum B	U	Z	P
Bol	1772,50	1797,50	851,50	0,268	0,788
Svrbež	2280,50	2472,50	1094,50	0,546	0,585
Otok	1649,00	1277,00	647,00	0,735	0,463
Krvarenje	2360,00	1735,00	874,00	1,057	0,290
Nelagoda	3621,50	4128,50	1605,50	-1,579	0,114
Opće stanje	4003,00	4253,00	1987,00	-0,288	0,773
Poboljšanje *	3972,50	4283,50	1956,50	-0,434	0,664
CORRECTS	4025,50	4230,50	2009,50	-0,181	0,856

* Vrijednosti za poboljšanje su analizirane kao apsolutne vrijednosti na dan 3.

Tablica 5. Mann-Whitney U-test. Variable su prikazane i analizirane kao omjeri na dan 3. i dan 0. (prije liječenja)

Nema statistički značajne razlike u relativnim vrijednostima pojedinačnih skorova za pet glavnih hemoroidalnih simptoma (bol, svrbež, otok, krvarenje, nelagoda) kao i u ukupnoj vrijednosti Corrects ljestvice između kontrolne i terapijske grupe na dan 7. ($P > 0.05$)

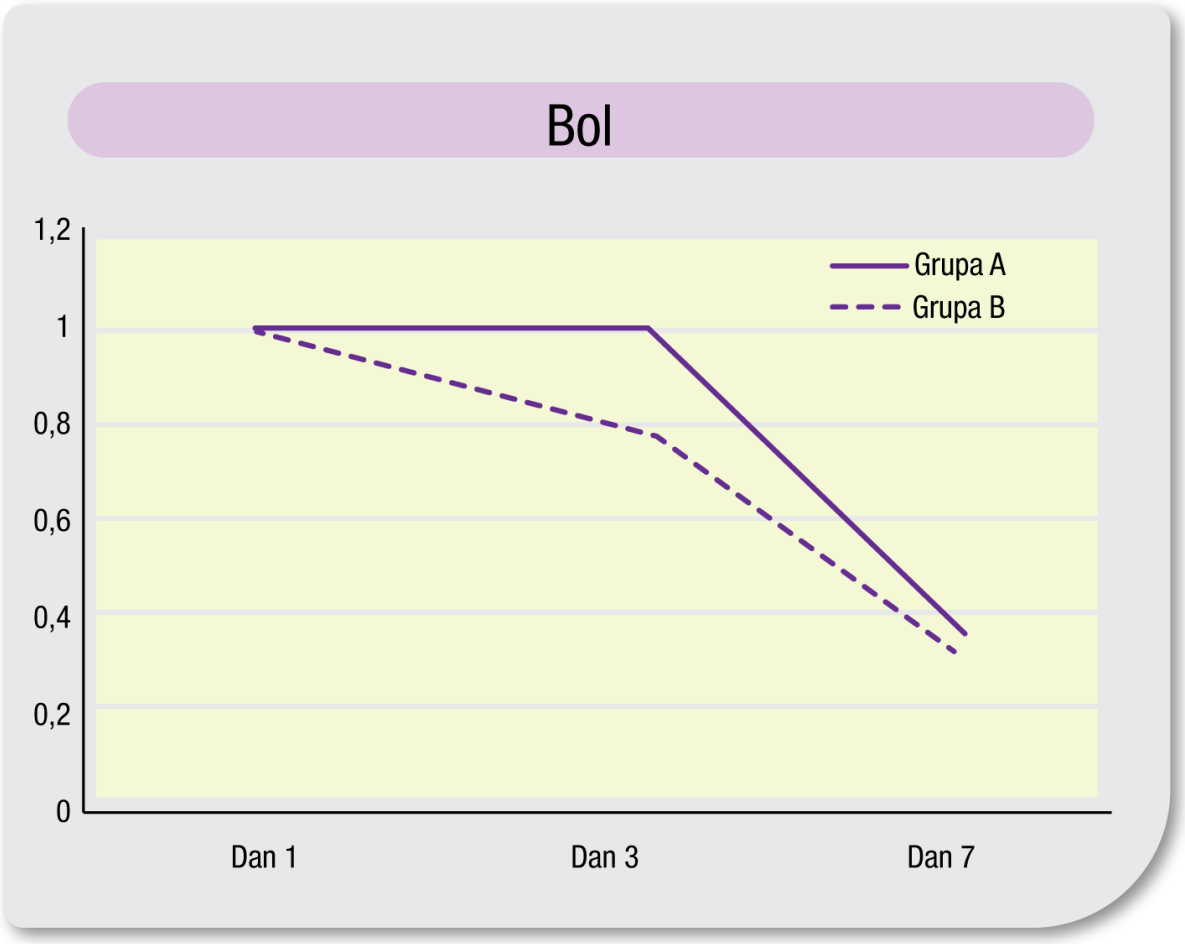
Nadalje nema statistički značajne razlike u stupnju hemoroida između kontrolne i terapijske grupe 7. dan, ($P > 0,05$).

Dan 7.					
	Rank Sum A	Rank Sum B	U	Z	P
Bol	1701,00	1785,00	840,00	-0,191	0,848
Svrbež	2269,00	2387,00	1061,00	0,635	0,525
Otok	1700,50	1225,50	595,50	1,271	0,204
Krvarenje	2314,50	1780,50	919,50	0,689	0,491
Nelagoda	3896,50	3853,50	1880,50	-0,205	0,838
Opće stanje	3970,00	4158,00	1954,00	-0,299	0,765
Poboljšanje *	4154,50	3973,50	1893,50	0,591	0,555
CORRECTS	4076,50	4051,50	1971,50	0,215	0,830
Stupanj hemoroida	3968,00	4033,00	1953,00	0,151	0,880

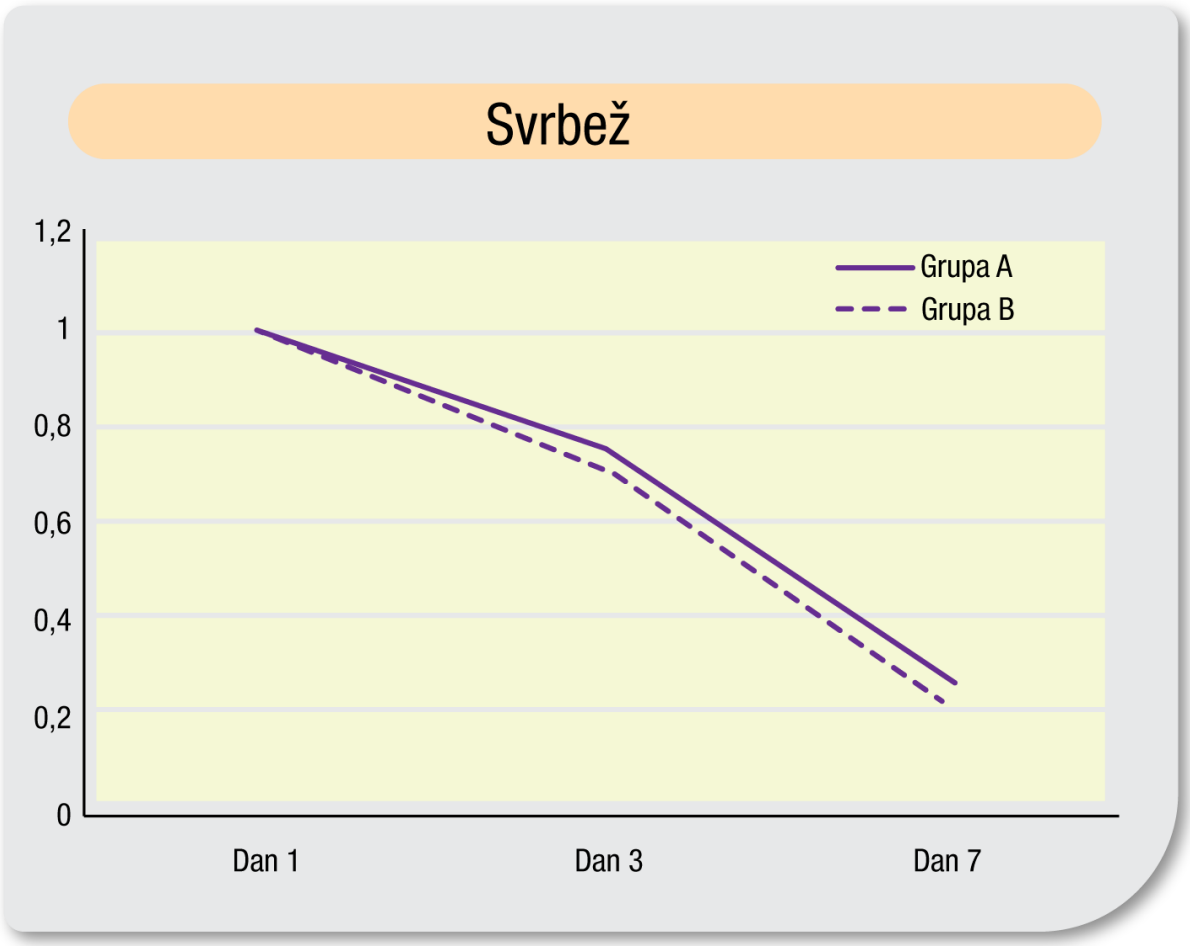
* Vrijednosti za poboljšanje su analizirane kao apsolutne vrijednosti na dan 7.

Tablica 6. Mann-Whitney U-test. Variable su prikazane i analizirane kao omjeri na dan 7. i dan 0. (prije liječenja)

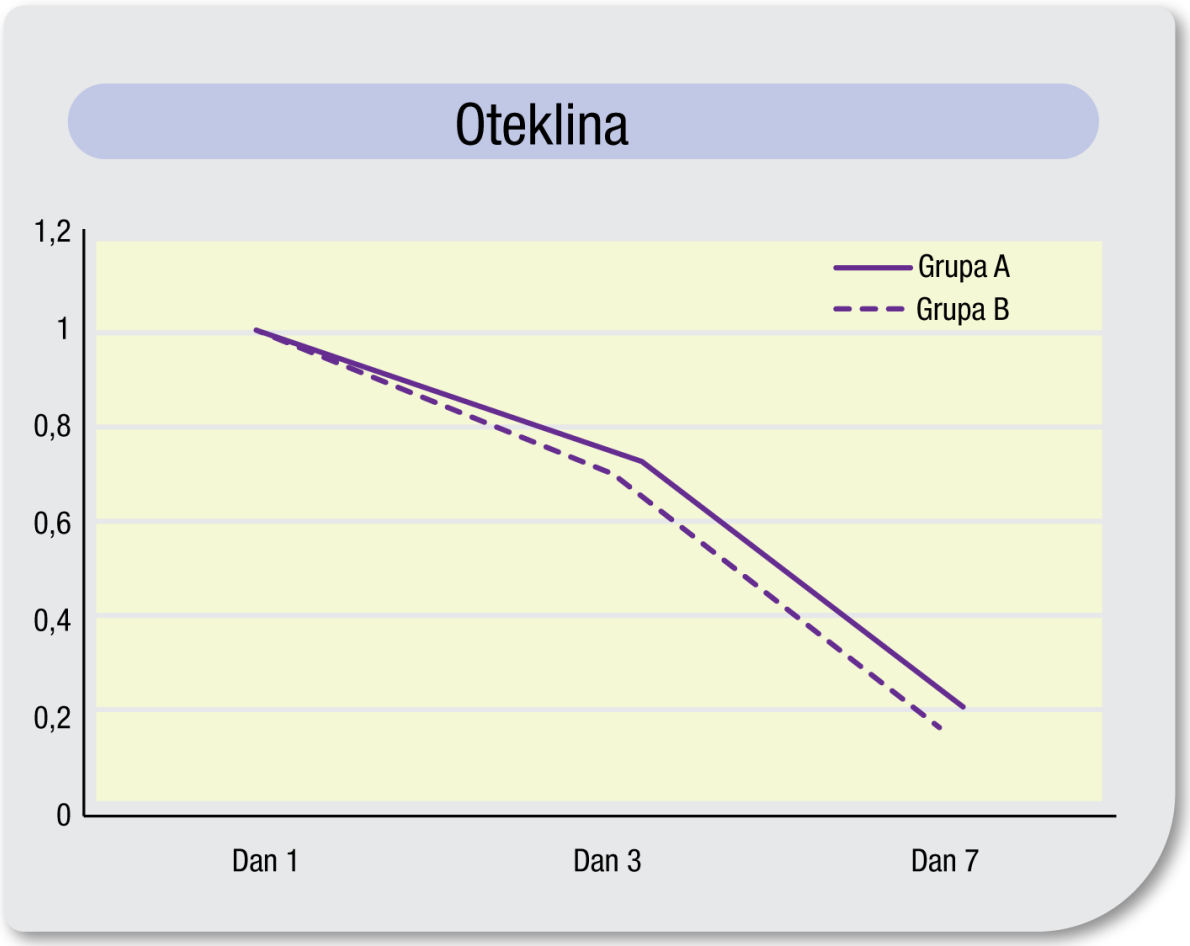
Tegobe bolesnika (bol, svrbež, oteklina, nelagoba i krvarenje) te Corrects ljestvica smanjuju se jednako u tretiranoj kao i kontrolnoj grupi.



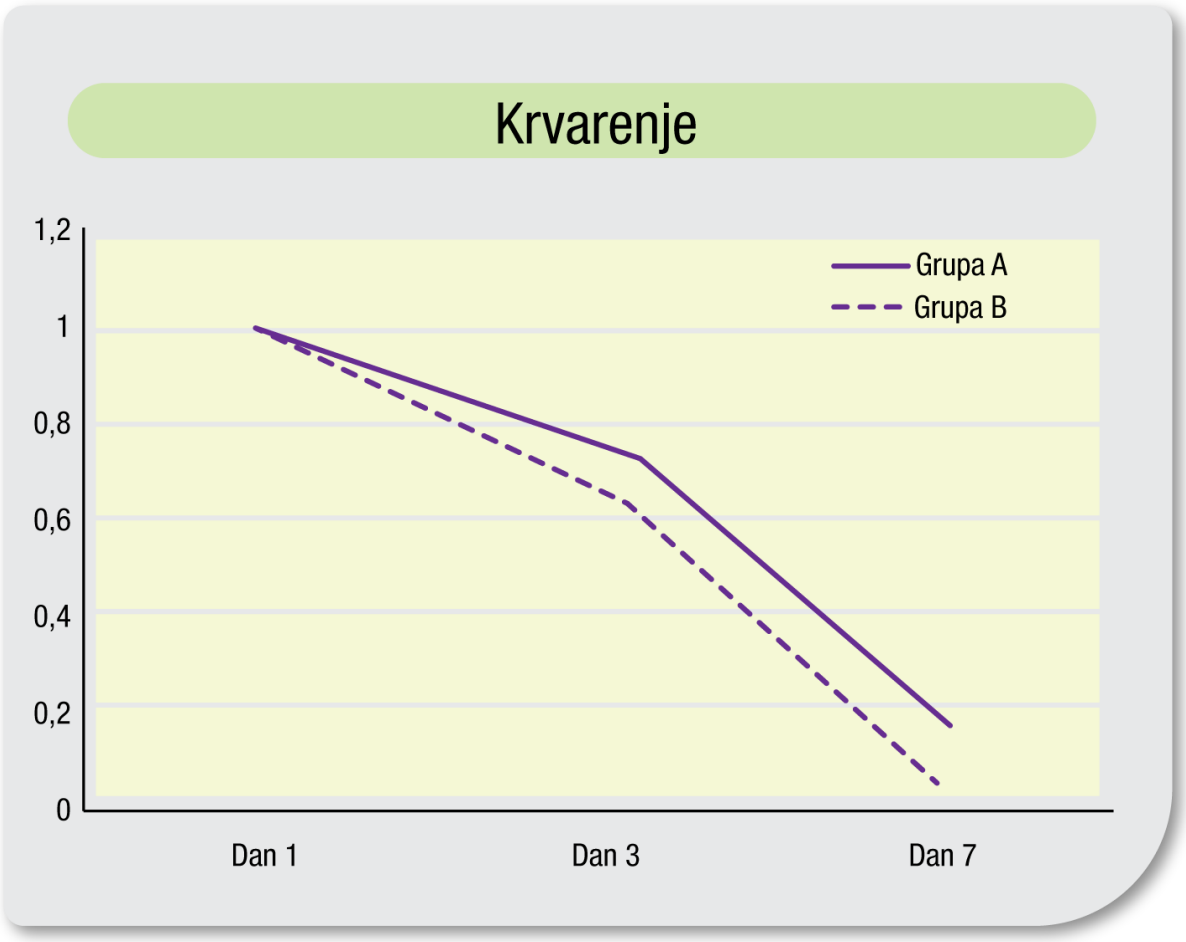
Slika 3. Usporedba boli u grupi A (vazelin) i grupi B (lidokain).



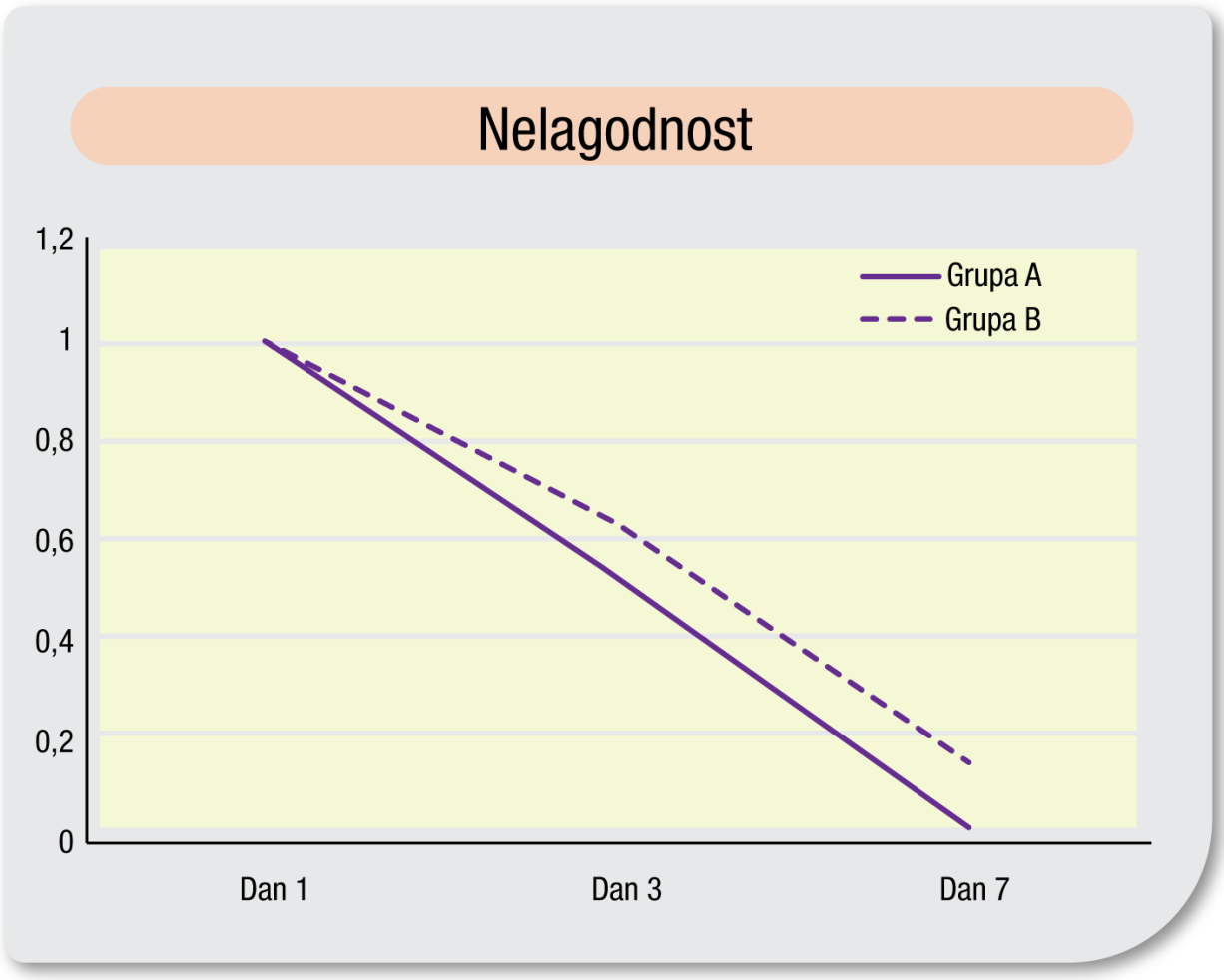
Slika 4. Usporedba svrbeža u grupi A (vazelin) i grupi B (lidokain).



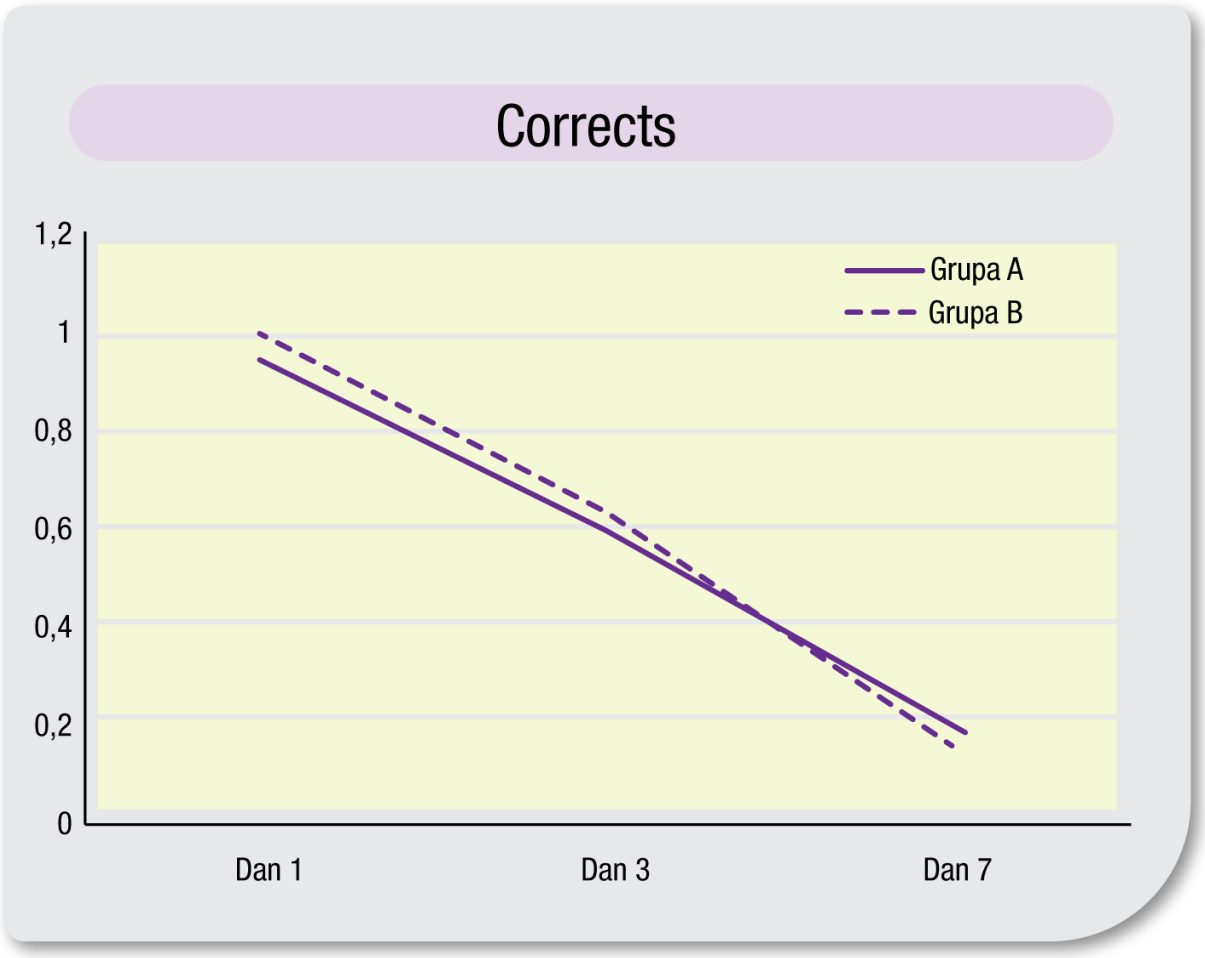
Slika 5. Usporedba svrbeža u grupi A (vazelin) i grupi B (lidokain).



Slika 6. Usporedba krvarenja u grupi A (vazelin) i grupi B (lidokain).



Slika 7. Usporedba nelagodnosti u grupi A (vazelin) i grupi B (lidokain).



Slika 8. Usporedba Corrects ljestvice u grupi A (vazelin) i grupi B (lidokain).

Jedan je bolesnik morao prekinuti terapiju zbog lokalne kože reakcije u smislu crvenila i pojačanog svrbeža. Taj bolesnik primjenjivao je mast označenu slovom B tj bio je u terapijskoj skupini koja je dobivala lidokain.

Sistemske reakcije nije bilo ni kod jednog pacijenta.

6. Diskusija

Cilj istraživanja je ispitati učinkovitosti i sigurnost topičke primjene lidokaina kao aktivne supstance koja se koristi u mastima i kremama za smanjivanje svrbeža, pečenja i bolova kod hemoroida. Do sada nije objavljena klinička randomizirana studija o učinkovitosti topičke perianalne primjene lidokaina tako da je topičko liječenje lidokainom bazirano na empirijskim spoznajama bez kvalitetnog kliničkog dokaza.

Tako možemo reći da topičko liječenje hemoroida nije medicinski utemeljena opcija farmakološkog liječenja hemoroida nego je još uvijek empirijski temeljena, bez dokaza o djelotvornosti. U smjernicama Američke gastroenterološke asocijacije o dijagnostici i liječenju hemoroida u poglavlju o topičkom liječenju navodi se sljedeće: bezreceptni topički pripravci i čepići postali su sveprisutni u empirijskom liječenju hemoroidalnih simptoma, no podataka koji potkrepljuju njihovu uporabu nema[41].

U smjernicama Američkog društva kolorektalnih kirurga opisano je medikamentno liječenje, no topičko liječenje se niti ne spominje jer podataka o djelovanju pojedinih aktivnih tvari nema[31].

Problem koji smo uočili je da lidokain ne može penetrirati kroz intaktnu kožu te djelovati anestetički u perianalnoj regiji. Male količine lidokaina mogu se resorbirati preko analne sluznice, no koncentracija u plazmi je manja od minimalne efektivne terapijske koncentracije tako da ta možemo pretpostaviti da tolika koncentracija nije djelotvorna[42].

Koža je izvanredna barijera čije glavna funkcija je sprječavanje gubitka vode iz organizma te sprječavanje ulaska tvari iz okoline. Startum korneum je površni dio kože koji čini tu barijeru. Stratum korneum sastoji se od više slojeva mrtvih korneocita i ekstracelularnog matriksa lipida organiziranog u lamelarni bilipidni sloj. Taj lipidni sloj predstavlja barijeru ulasku topički primijenjenih lijekova bilo da se želi postići lokalni kutani efekt ili sistemska terapija apsorpcijom kroz površinske dermalne kapilare[43].

Lidokain je amidni tip lokalnog anestetika koji blokira prolaz elektrolita kroz membranu neurona što je potrebno za uspostavu i provođenje impulsa. Da bi lidokain djelovao na živčane stanice mora penetrirati kroz epidermis[44].

Kushla i sur. ispitivali su penetraciju lidokaina in vitro kroz punu debljinu kože miša i čovjeka te penetraciju kroz pojedine slojeve kože (stratum korneum, dermis i epidermis). Pokazalo se da je stratum korneum najvažnija barijera za prolaz lidokaina kroz kožu, ali da i vitalni dijelovi epidermisa i dermisa stvaraju barijeru penetraciji lidokaina. Zaključili su da lidokain ne može penetrirati kroz punu debljinu humane i mišje kože[45].

Permeabilnost lijeka kroz kožu ovisi o više čimbenika. Vehikulum je pomoćno sredstvo ili ekscipijent u koji se inkorporira aktivna supstanca te daje oblik lijeku. Vehikulum je također veza između potentnosti lijeka i terapijske učinkovitosti. Brojna farmakološka istraživanja pokazuju da izbor vehikuluma utječe na brzinu i stupanj bioraspoloživosti lijeka. Tako isti lijek ima različitu potentnost ovisno koji se vehikulum koristi. Tako kortikosteroid Betametazon u obliku gela ima pet puta slabiju potentnost od istog lijeka u obliku losiona. Do nedavno je vrijedio aksiom da je mast potentnija od krema. Novije formulacije omogućuju jednaku potentnost masti, krema i losiona. Dva su ključna faktora za izbor dobrog vehikuluma. Prvi je dobra topljivost aktivne supstance u vehikulumu. Drugi je koeficijent particije tj. koliko dobro vehikulum otpušta aktivnu supstancu u stratum korneum. Otkriće da dodavanje higroskopnih supstanci (propilen glikol, makrogol) u vehikulum pojačava koeficijent particije aktivne supstance vjerojatno je uvjetovalo da u Europi vodeći proizvođači antihemoroidalnih masti Makrogol je vehikulum koji se koristi u Europi za izradu antihemoroidalnih masti (Faktu, Ultraproct). On ima vrlo dobar koeficijent particije ali to dolazi uz cijenu. Neželjeni utjecaji kao što su pečenje i iritacija vrlo su česti tako da se gotovo 30% pacijenata žali na takve tegobe. Pečenje i iritacija mogu postati čimbenik nehotične pogreške te zbog toga nismo koristili higroskopne supstance kao vehikulum[46,47,48].

U SAD vehikulum za antihemoroidalne masti su najčešće masne supstance (vazelin, lanolin) koje ne izazivaju pečenje i iritaciju. Vazelin je smjesa tekućih i krutih ugljikohidrata konzistencije masti. Kemijski je inertan i ne podliježe oksidaciji. Dobiva se destilacijom ostataka nakon atmosferske destilacije nafte. Otkrio ga je Robert A. Chesebrough 1872. U svom patentu opisao ga je kao sredstvo za ispucalu kožu na rukama. U uporabi je više od 140 godina. Kako vazelin ne uzrokuje iritaciju kože koristi se vrlo često kao vehikulum za topičko testiranje kontaktnih alergena jer svojstvom neiritacije sprječava nehotičnu grešku u ispitivanju. Vazelin je nereaktivan te ne reagira sa supstancama koje se testiraju. Karakteristike kao što su uniformna suspenzija praškastih supstanci, dobro držanje ispitivane supstance na mjestu ispitivanja,

odsutnost evaporacije te dobra topljivost lipofilnih supstanci uvjetovala je odabir vazelina kao vehikuluma u ovom ispitivanju. Osim za ispitivanje kontaktnih alergena vazelin je vehikulum za dopremu aktivnih supstanci u kožu. Iako ne penetrira dublje od stratum korneuma vazelin otapa lipofine supstance te suspendira hidrofilne supstance pa se često koristi za transdermalnu primjenu lijeka. Vazelin stvara film na koži s okluzivnim svojstvima što omogućuje neprekidan utok aktivnih supstanci u kožu. Zbog tih svojstava vazelin je idealan vehikulum za ispitivanje djelotvornosti aktivne supstance[49,50].

Rezultati studije pokazuju da lidokain primijenjen topički ima identični učinak na Corrects ljestvicu ukupnih hemoroidalnih simptoma 1, 3 i 7 dan nakon topičke primjene kao i placebo. Ako stratificiramo pojedine simptome kao što su bol, svrbež, otok, krvarenje i nelagoda vidimo da lidokain u usporedbi s placebom nije učinkovitiji u smanjivanju hemoroidalnih tegoba. Nadalje nema značajne razlike na opće stanje bolesnika kao i na subjektivno poboljšanje bolesnika između dvije grupe 1, 3 i 7 dan topičke primjene. U obje grupe nije došlo do smanjenje stupanja hemoroida te možemo zaključiti da niti lidokain niti placebo ne mogu utjecati na morfološke promjene u hemoroidalnom tkivu.

Topička primjena lidokaina je sigurana i rijetko uzrokuje lokalne kožne reakcije. Jedan je bolesnik morao prekinuti terapiju zbog crvenila i pojačanog svrbeža na mjestu primjene. Sistemskih reakcija na topičku terapiju nije bilo.

Kako u lidokain grupi i placebo grupi postoji značajno smanjenje glavnih hemoroidalnih tegoba pitamo se jesu li hemoroidi samoograničavajuća bolest gdje se simptomi smiruju bez posebne terapije ili sam vazelin ima određena terapijska svojstva. Vazelin je zlatni standard za ispitivanje topičkih alergena ali i aktivnih supstanci zbog farmakokinetskih svojstava. Vazelin je standardni vehikulum u mnogim topičkim i oftalmološkim polukrutim pripravcima gdje je vazelin samo nositelj aktivne supstance bez terapijskog djelovanja.

In vivo studije pokazuju da vazelin stvara barijeru prema vodotopljivim i vodonetopljivim iritansima. Vrlo je učinkovit prema 10% natrij lauril sulfatu, 1% natrij hidroksidu i 30% mliječnoj kiselini. Djelomično je štiti od djelovanja toluena. Natrij lauril sulfat je snažan detergent koji je oštećuje kožnu barijeru razgrađujući zaštitni lipidni dvosloj u stratumu korneumu uzrokujući dermatitis. Rieger T i surdnici su pokazali da vazelin štiti 100% od penetracije hidrofilnih supstanci u stratum korneum[51,52,53.54].

Takav učinak vazelina mogao bi smanjiti svrbež i pečenje koje nastaju kao posljedica iritacije perianalne regije nepoznatim sastojcima u stolici (žučne soli, proteolitički enzimi). Ali takav učinak ne bi mogao smanjiti bol kod hemoroida. Zanimljivo je da je protektivni učinak vazelina prepoznat i reguliran od strane Američke Agencije za hranu i lijekove (FDA) kroz monografiju o kožnim protektivima. U monografiji je opisano 19 sastojaka koji uključuju i vazelin s djelovanjem kožne protekcije kod malih ozljeda, ogrebotina, opeklina, ispucane kože, uboda insekata i kod oštećenja kože otrovnim bršljanom i drugim otrovnim biljkama[55].

Europska agencija za lijekove ne prepoznaje kategoriju kožnih protektiva te je u Europskoj uniji vazelin definiran kroz farmakopeju samo kao pomoćno sredstvo.

Potrebno je napraviti dodatne studije o učinkovitosti topičke primjene lidokaina otopljenog u lipofilnim podlogama (vazelin, parafin, lanolin) i suspendiranog u hidrofilnim podlogama (makrogol). Kod lipofilnih podloga njihov protektivni učinak može biti čimbenih nehotične greške (compounding factor) dok kod hidrofilnih podloga njih iritirajući potencijal može uzrokovati nehotičnu pogrešku.

Ako se takvim studijama pokaže da topički primijenjen lidokain ne doprinosi smanjivanju hemoroidalnih tegoba bit će potrebno reformulirati aktivne sastojke u topičkim antihemoroidalnim pripravcima ili u te pripravke dodati lokalne anestetike koji mogu penetrirati kroz kožu (eutektična otopina lidokaina i prilokaina).

7. Zaključak

Cilj ovog rada bio je pokazati ima li lidokain lokalno primjenjen utjecaj na smanjivanje hemoroidalnih tegoba: bol, svrbež, otok, nelagoda i krvarenje.

Rezultati pokazuju da lokalno primjenjen lidokain nema značajnog utjecaja na smanjivanje hemorodalnih tegoba u odnosu na placebo. Kao plecebo je korišten vazelin koji je zlatni standard za testiranje topičkih alergena i djelovanja aktivnih suspstanci u topičkih pripravcima.

8. Sažetak

Hemoroidi su najčešća tegoba koja muči ljudski rod. Ta tegoba pogađa 38,93% opće populacije, a još je češća u ljudi srednje dobi i višeg socioekonomskog statusa. Procjenjuje se da polovica opće populacije ima jedan ili više napadaja hemoroida tijekom života.

Topička terapija hemoroida je najčešće propisivana prva linija terapije od strane liječnika kao i prva linija samomedikacije koju pacijanti traže.

Do sada nije objavljena klinička randomizirana studija o učinkovitosti topičke perianalne primjene lidokaina tako da je topičko liječenje lidokainom bazirano na empirijskim spoznajama bez kvalitetnog kliničkog dokaza. Možemo reći da topičko liječenje hemoroida nije medicinski utemeljena opcija farmakološkog liječenja hemoroida nego je još uvijek empirijski temeljena, bez dokaza o djelotvornosti. U smjernicama Američke gastroenterološke asocijacije o dijagnostici i liječenju hemoroida u poglavlju o topičkom liječenju navodi se sljedeće: bezreceptni topički pripravci i čepići postali su sveprisutni u empirijskom liječenju hemoroidalnih simptoma, no podataka koji potkrepljuju njihovu uporabu nema.

Cilj ovog istraživanja je provesti randomiziranu kliničku studiju o učinkovitosti lokalne primjene lidokaina u usporedbi s placebom za smanjivanje hemoroidalnih tegoba. Primarni ishod je utvrđivanje učinkovitosti topičke primjene lidokaina u terapiji simptomatskih hemoroida praćenjem promjena u stupnju hemoroida i promjena u težini simptoma koje hemoroidi uzrokuju (bol, svrbež, krvarenje, otok i nelagoda su subjektivne tegobe koje smo objektivizirali pomoću validirane analogne Corrects ljestvice)

Rezultati studije pokazuju da lidokain primijenjen topički ima identični učinak na Corrects ljestvicu ukupnih hemoroidalnih simptoma 1, 3 i 7 dan nakon topičke primjene kao i placebo. Ako stratificiramo pojedine simptome kao što su bol, svrbež, otok, krvarenje i nelagoda vidimo da lidokain u usporedbi s placebom nije učinkovitiji u smanjivanju hemoroidalnih tegoba. Nadalje nema značajne razlike na opće stanje bolesnika kao i na subjektivno poboljšanje bolesnika između dvije grupe 1, 3 i 7 dan topičke primjene. U obje grupe nije došlo do smanjenje stupanja hemoroida te možemo zaključiti da niti lidokain niti placebo ne mogu utjecati na morfološke promjene u hemoroidalnom tkivu.

9. Summary

Double blinded randomized clinical trial of the efficacy of topical 2% lidocaine for the treatment of symptomatic hemorrhoids

Tihomir Kekez, M.D.

2017.

Hemorrhoids are the most common ailment affecting the male gender. This condition affects 38.93% of the general population and is even more common in middle aged individuals with higher social-economic status. It is estimated that at least half this population is affected by hemorrhoids at least once in their lifetime.

Topical hemorrhoid therapy is the most frequently prescribed first line treatment by the general practitioner and is the most common type of therapy sought by the patient in the beginning stages.

There have been no documented randomized clinical studies that observed the quality and success of using perianal lidocaine as treatment and therefore this method is based on empirical findings without any quality clinical proof. We can state that the topical treatment of hemorrhoids is not a medically founded pharmacologic practice, but rather, remains an empirically based treatment without proof of effectiveness.

In the American Gastroenterological Association guidelines for diagnosing and treating hemorrhoids, under the topical treatment section, the following is stated:

Over the counter topical and suppository products have become more present in the empirical treatment of symptoms associated with hemorrhoids, without any information supporting their use.

The goal of this study is to conduct a randomized clinical study on the effectiveness of using local lidocaine compared with a placebo in reducing hemorrhoid symptoms. The main goal is to determine the effectiveness of topical lidocaine use in patients with symptomatic hemorrhoids who, due to this ailment, have changes in the degree of disease and changes/increase in symptoms (pain, itch, bleeding, swelling and comfort are subjective symptoms which we observed and objectified using the validated analogue Corrects scale)

The results of this study show that lidocaine, when used as a topical treatment has the identical effect on symptoms using the Corrects scale on days 1,3 and 7 after application as the placebo. If we stratify the individual symptoms such as pail, itch,

swelling, bleeding and comfort, we see that lidocaine when compared with the placebo is not effective in reducing hemorrhoid symptoms. Furthermore, there is no significant difference in the general patients' health status nor on the subjective decrease in symptoms between the two groups at 1,3 and 7 days after topical application. In both groups there was no noted improvement in the degree of disease and therefore we can conclude that neither lidocaine nor the placebo can influence the morphologic changes in hemorrhoid tissue.

10. Popis literature

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;27:215-20.

2. Ganz RA. The evaluation and treatment of hemorrhoids: a guide for the gastroenterologist. Clin Gastroenterol Hepatol. 2013;11:593-603.

3. Quijano CE, Abalos E. Conservative management of symptomatic and/or complicated haemorrhoids in pregnancy and the puerperium. Cochrane Database Syst Rev 2005: CD004077.

4. Staroselsky A, Nava-Ocampo AA, Vohra S, Koren G. Hemorrhoids in pregnancy. Can Fam Physician. 2008;54:189-190.

5. Goenka MK, Kochhar R, Nagi B, Mehta SK. Rectosigmoid varices and other mucosal changes in patients with portal hypertension. Am J Gastroenterol. 1991;86:1185-1189.

6. Gibbons CP, Trowbridge EA, Bannister JJ, Read NW. Role of anal cushions in maintaining continence. Lancet. 1986;1:886-8.

7. Thomson WH . The nature of haemorrhoids Br J Surg. 1975;62:542-552.

8. Aigner F, Gruber H, Conrad F, Eder J, Wedel T, Zelger B, Engelhardt V i sur. Revised morphology and hemodynamics of the anorectal vascular plexus: impact on the course of hemorrhoidal disease. Int J Colorectal Dis. 2009 ;24:105-13.

9. Arabi Y , Alexander-Williams J , Keighley MRB . Anal pressure in haemorrhoids and fissure. Am J Surg. 1977;1: 608-610.

10. Bennett LRC , Duthie HL . The functional importance of the internal sphincter . Br J Surg. 1964;51:355-357.

11. Jayne D, Stuto A. Transanal Stapling Techniques for Anorectal Prolapse. U: Brown SR, Shorthous AJ, ur. Anatomy and Physiology of Anorectal. London; Springer Verlag; 2009. str. 19-29.

12. Hulme-Moir M, Bartolo DC. Hemorrhoids. Gastroenterol Clin North Am. 2001 ;30:183-97.

13. Johanson JF, Sonnenberg A. The prevalence of hemorrhoids and chronic constipation. An epidemiologic study. Gastroenterology. 1990;98:380-6.

14. Johanson JF, Sonnenberg A. Constipation is not a risk factor for hemorrhoids: a case-control study of potential etiological agents. Am J Gastroenterol. 1994;89:1981-6.

15. Wald A. Constipation, diarrhea, and symptomatic hemorrhoids during pregnancy. Gastroenterol Clin North Am. 2003;32:309-22.

16. Chen HH. Anal manometric findings before and after hemorrhoidectomy: a preliminary report. Changgeng Yi Xue Za Zhi. 1999;22:25-30.

17. Aigner F, Bodner G, Conrad F, Mbaka G, Kreczy A, Fritsch H. The superior rectal artery and its branching pattern with regard to its clinical influence on ligation techniques for internal hemorrhoids. Am J Surg. 2004;187:102-8.

18. Aigner F, Bodner G, Gruber H, Conrad F, Fritsch H, Margreiter R, Bonatti H.The vascular nature of hemorrhoids. J Gastrointest Surg. 2006;10:1044-50.

19. Han W, Wang ZJ, Zhao B, Yang XQ, Wang D, Wang JP I sur. Pathologic change of elastic fibers with difference of microvessel density and expression of angiogenesis-related proteins in internal hemorrhoid tissues.Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi. 2005;8:56-9

20. Chung YC, Hou YC, Pan AC. Endoglin (CD105) expression in the development of haemorrhoids. Eur J Clin Invest. 2004;34:107-12.

21. Banov L, Knoepp LF, Erdman LH, et al. Management of hemorrhoidal disease. J S C Med Assoc. 1985;81:398-401.

22. Madoff RD, Fleshman JW. Clinical Practice Committee and American Gastroenterological Association: American Gastroenterological Association technical review on the diagnosis and treatment of hemorrhoids. Gastroenterology. 2004;126:1463–1473.

23. Sardinha TC, Corman ML. Hemorrhoids. Surg Clin North Am. 2002;82:1153-1167.

24. Lohsiriwat V. Hemorrhoids: from basic pathophysiology to clinical management. World J Gastroenterol. 2012;18:2009–2017.

25. Ko C, Hyman NH. Practice parameter for the detection of colorectal neoplasms: an interim report (revised). Dis Colon Rectum. 2006;49:299-301.

26. Fazio FW, Tjandra JJ. The management of perianal diseases. Adv Surg. 1995;29:59-78.

27. Grucela A, Salinas H, Khaitov S, Steinhagen RM, Gorfine SR, Chessin DB. Prospective analysis of clinician accuracy in the diagnosis of benign anal pathology: comparison across specialties and years of experience. Dis Colon Rectum. 2010;53:47-52.

28. Jimeno J, Vallverdú H, Tubella J, Sánchez-Pradell C, Comajuncosas J, Orbeal R i sur. Prospective analysis of clinician accuracy in the diagnosis of benign anorrectal pathology: the value of clinical information. Rev Esp Enferm Dig. 2012;104:122-7.

29. Gebbensleben O, Hilger Y, Rohde H. Patients' views of medical positioning for proctologic examination. Clin Exp Gastroenterol. 2009;2:133-8.

30. Kuehn HG, Gebbensleben O, Hilger Y, Rohde H. Relationship between anal symptoms and anal findings. Int J Med Sci. 2009;6:77-84.

31. Rivadeneira DE, Steele SR, Ternent C, Chalasani S, Buie WD, Rafferty JL; Standards Practice Task Force of The American Society of Colon and Rectal Surgeons.. Practice parameters for the management of hemorrhoids (revised 2010).Dis Colon Rectum. 2011;54:1059-64.

32. Alonso-Coello P, Mills E, Heels-Ansdell D, López-Yarto M, Zhou Q, Johanson JF i sur. Fiber for the treatment of hemorrhoids complications: a systematicreview and meta-analysis. Am J Gastroenterol. 2006;101:181-8.

33. Lorenc Z, Gökçe Ö. Tribenoside and lidocaine in the local treatment of hemorrhoids: an overview of clinical evidence. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2016;20:2742-51.

34. Hall JF. Modern management of hemorrhoidal disease. Gastroenterol Clin North Am. 2013;42:759-72

35. Acheson AG, Scholefield JH. Management of hemorrhoids. BMJ. 2008;336:380-3

36. Sneider EB, Maykel JA. Diagnosis and management of symptomatic hemorrhoids. Surg Clin North Am. 2010;90:17-32

37. Tjandra JJ, Tan JJ, Lim JF, Murray-Green C, Kennedy ML, Lubowski DZ. Rectogesic (glyceryl trinitrate 0.2%) ointment relieves symptoms of haemorrhoids associated with high resting anal canal pressures. Colorectal Dis. 2007;9:457-63.

38. Drug therapy of hemorrhoids. Proven results of therapy with a hamamelis containing hemorrhoid ointment. Results of a meeting of experts. Dresden, 1991. Fortschr Med Suppl. 1991;116:1-11.

39. MacKay D. Hemorrhoids and varicose veins: a review of treatment options. Altern Med Rev. 2001;6:126-40.

40. Ebrahimi N et al. Anorectal. Anorectal symptom management in pregnancy. Development of a severity scale. J Popul Ther Clin Pharmacol. 2011;18:99-e105. Epub 2011

41. Madoff RD, Fleshman JW; Clinical Practice Committee, American Gastroenterological Association.. American Gastroenterological Association technical review on the diagnosis and treatment of hemorrhoids. Gastroenterology. 2004;126:1463-73.

42. Zimmermann J. et al. Proof of systemic safety of a lidocaine ointment in the treatment of patients with anorectal pain Arzneimittelforschung. 2007;57:12-9.

43. Scheuplein RJ, Blank IH. Permeability of the skin. Physiol Rev. 1971;51:7 20-742.

44. Barkin RL. The pharmacology of topical analgesics. Postrad Med. 2013;125:7-18

45. Kushla Gp, Zatz, JL. Lidocaine penetration through human and hairless mouse skin in vitro. Journal of the Society of Cosmetic Chemists. 1989;40:41-50.

46. Michaels AS , Chandrasekaran SK , Shaw JE . Drug permeation through human skin: theory and in vitro experimental measurement . AIChE J . 1975 ; 21:985 -61.

47. Maibach HI , Surber C. Topical Corticosteroids. U: Stoughton RB ur. Vasoconstrictor assay: specific applications. Basel: Karger; 1992. str. 42-53

48. Bolognia J, Schaffer J, Cerroni L. Dermatology. U: Mark R. Prausnitz, Matthias Schmuth, Peter M. Elias, Thomas J. Franz, Jui-Chen Tsai, Gopinathan K. Menon, Walter M. Holleran and Kenneth R. Feingold. ur. Skin Barrier and Transdermal Drug Delivery. Amsterdam: Elsevier; 2017. str. 2012-41.

49. Loden M, Maibach HI. Dry Skin and Moisterizers Chemistry and Function. U: Morrison DS. Ur. Petrolatum. London: Taylor and Francis Group; 2006.str. 289-298.

50. Chesebrough, R.A. Improvement in Products from Petroleum, U.S. Patent 127,568, June 10, 1872

51. Wigger-Alberti W, Elsner P. Petrolatum prevents irritation in a human cumulative exposure model in vivo. Dermatology. 1997;194:247-50.

52. Wigger-Alberti W, Caduff L, Burg G, Elsner P. Experimentally induced chronic irritant contact dermatitis to evaluate the efficacy of protective creams in vivo. J Am Acad Dermatol. 1999;5:590-6.

53. Wigger-Alberti W, Krebs A, Elsner P. Experimental irritant contact dermatitis due to cumulative epicutaneous exposure to sodium lauryl sulphate and toluene: single and concurrent application. Br J Dermatol. 2000;143:551-6.

54. Rieger T, Teichmann A, Richter H, Schanzer S, Sterry W, Lademann J. Evaluation of barrier creams - introduction and comparison of 3 in vivo methods. Contact Dermatitis. 2007;5:347-54.

55. Skin Protectant. Drug Products for Over-the-Counter Human Use; 21 CFR Parts 310, 347, and 352. Final Monograph Federal Register / Vol. 68, No. 107 / 2003 / Rules and Regulations.