

Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје
Медицински факултет Скопје
Универзитетска клиника за гастроентерохепатологија



**СПОРЕДБА НА УСПЕХОТ ОД ТЕРАПИЈАТА СО *BOTULINUM TOXIN A*,
ЛОКАЛЕН *NIFEDIPINE* ВО КОМБИНАЦИЈА СО *LIDOCAINE*,
И АНАЛНА ДИЛАТАЦИЈА ВО ТРЕТМАН НА
ПРИМАРНИТЕ ХРОНИЧНИ АНАЛНИ ФИСУРИ**

- докторска дисертација -

кандидат:
Владимир Андреевски

ментор:
проф. д-р Ненад Јоксимовиќ

Скопје 2018

Рецензенти:

проф. д-р Магдалена ГЕНАДИЕВА ДИМИТРОВА, редовен професор на
Медицинскиот факултет во Скопје

проф. д-р Ненад ЈОКСИМОВИЌ, редовен професор на
Медицинскиот факултет во Скопје

проф. д-р Никола ЈАНКУЛОВСКИ, редовен професор на
Медицинскиот факултет во Скопје

проф. д-р Розалинда ПОПОВА, редовен професор на
Медицинскиот факултет во Скопје

проф. д-р Ѓорѓи ЈОТА, редовен професор на
Медицинскиот факултет во Скопје

Лектура и јазична редакција:

Адриана Огненовска, лиценциран лектор за македонски јазик

СОДРЖИНА

АПСТРАКТ	5
ABSTRACT	8
1. ВОВЕД	12
1.1. Анални фисури – дефиниција и етиологија	12
1.2. Епидемиологија на аналните фисури	13
1.3. Патогенеза на болеста	14
1.4. Клиничка слика	16
1.5. Дијагностичка обработка	17
1.5.1. Дијагноза	17
1.5.2. Диференцијална дијагноза	18
1.5.3. Следење по поставената дијагноза	20
1.6. Лекување на акутните анални фисури	21
1.7. Лекување на примарните хронични анални фисури	22
1.7.1. Конзервативни форми на терапија на хроничните анални фисури – локални, орални и инјекциски форми на терапија	24
1.7.1.1. Глицерил тринитрат	24
1.7.1.2. Калциумови канални блокатори	24
1.7.1.3. Ботулински токсин	25
1.7.1.4. Нови непотврдени форми на терапија	27
1.7.2. Хируршки форми на терапија	28
1.8. Непознати во лекувањето на примарните хронични анални фисури	31
1.9. Превенција	32
2. МОТИВ	34
3. ЦЕЛИ	36
3.1. Примарна цел	36
3.2. Секундарни цели	36
3.3. Работни хипотези	36
4. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ	39
4.1. Дизајн на истражувањето	39
4.2. Критериуми за селекција	39
4.2.1. Критериуми за вклучување	39
4.2.2. Критериуми за исклучување	40
4.3. Прединтервентна клиничка проценка и карактеристики на пациентите со примарни хронични анална фисури	40
4.3.1. Анамнестички податоци	40
4.3.2. Физикален статус	41
4.3.3. Лабораториски испитувања	41
4.4. Методи	41
4.4.1. Инструменти во студијата	42
4.4.1.1. Аноскопија	42

4.4.1.2. Формулари	44
4.4.2. Инјекциска терапија со ботулински токсин А	45
4.4.3. Мануелна анална дилатација	46
4.4.4. Локална терапија со нифедипин во комбинација со лидокаин	47
4.4.5. Следење на појавата на несакани ефекти	47
4.4.6. Мерки на исход	51
4.4.7. Етички аспекти	51
5. СТАТИСТИЧКА ОБРАБОТКА	53
6. РЕЗУЛТАТИ	55
6.1. Карактеристики на примероците на денот на интервенцијата и вклучувањето во студијата	55
6.1.1. Типот на дијагностичката процедура пред вклучувањето во студијата и начинот на изведување на интервенцијата при вклучувањето	58
6.1.2. Присуството на хемороидална болест и типот на цревен хабитус пред интрвенцијата	60
6.1.3. Лабораториски наоди пред интервенцијата	63
6.1.4. Бројот и позицијата на хроничните анални фисури	69
6.1.5. Спазам на аналниот сфинктер, анална болка, крвавење и пруритус	70
6.1.6. Коморбидитети	76
6.2. Прва контрола по четири недели	79
6.2.1. Лабораториски наоди на првата контрола	79
6.2.2. Анална болка, крвавење и пруритус	85
6.2.3. Анална инконтиненција	90
6.3. Втора контрола по дванаесет недели	94
6.3.1. Лабораториски наоди	94
6.3.2. Анална болка, крвавење и пруритус	100
6.3.3. Анална инконтиненција	107
6.3.4. Локални компликации од интервенциите	110
6.3.5. Враќање на нормални активности и отсуство од работа	110
6.3.6. Санирање на хроничните анални фисури	114
6.3.7. Отсуство на санација и упатување на хируршко лекување	115
6.4. Внатрегрупни разлики	136
6.4.1. Внатрегрупни разлики – лабораториски наоди	136
6.4.2. Внатрегрупни разлики – анална болка	144
6.4.3. Внатрегрупни разлики – крвавење	146
6.4.4. Внатрегрупни разлики – пруритус	149
6.4.5. Внатрегрупни разлики – анална инконтиненција	150
7. ДИСКУСИЈА	153
8. ЗАКЛУЧОЦИ	202
9. РЕФЕРЕНЦИ	204

АПСТРАКТ

Вовед: Во основата на појавата на примарните хронични анални фисури (ХАФ) е развој на зголемен тонус на внатрешниот анален сфинктер (ВАС) и развој на хипоперфузија на аналниот канал, особено на неговата задна комисура. Хируршките методи на лекување се ефикасни, но може да се причина за трајни несакани ефекти, како што се минорната и мајорната анална инконтиненција (АИ). Една од хируршките методи претставува мануелната анална дилатација (МАД). Целта на лекувањето на ХАФ е да се намали тонусот на ВАС и да се подобри локаланта перфузија, што може да се постигне и фармаколошки – со локална примена на калциумови канални блокатори (ККБ) и со инјекциска терапија со ботулински токсин А (*botulinum toxin A*) (ИТБТ). Примарна цел на овој труд е да се спореди успешноста на ИТБТ наспроти терапијата со МАД и наспроти терапијата со локален нифедипин (*nifedipine*) во комбинација со лидокаин (*lidocaine*) (ЛНКЛ) при третманот на примарните ХАФ. Секундарни цели се: да се спореди појавата на несакани ефекти, пред сè појавата на АИ меѓу пациентите со ХАФ третирани со ИТБТ, со ЛНКЛ и со техниката на МАД и да се проценат клиничко-демографските карактеристики на пациентите во моментот на поставувањето на дијагнозата, кои би имале предикативна вредност како фактори на ризик за успешноста на третманот на ХАФ и за прогнозата за сите три форми на терапија.

Методи: Пациентите со ХАФ, вклучени во студијата, се третирани со ИТБТ, со анална дилатација или со ЛНКЛ, амбулантски или на основа на хоспитализација во дневна болница. По третманот со која било од трите методи, пациентите клинички се следени во интервали од 4 и од 12 недели по интервенцијата. Како мерки на исход се следени: санирање на фисурата, потврдено со надворешен анален преглед и со аноскопија како мерка на успех; перзистирање или повторена појава на ХАФ и упатување на хируршко лекување како мерки за неуспех; присуство или исчезнување на болка и на крвавење; појава на АИ и локални компликации; време потребно по интервенцијата до враќањето на нормални активности; денови на боледување и отсуство од работа.

Резултати: Во истражувањето се вклучени вкупно 94 пациенти со ХАФ, поделени во три групи. Триесет и еден пациент се третирани со ИТБТ, кај 33 пациенти беше направена МАД и во третата група 30 пациенти беа лекувани со ЛНКЛ. Просечната возраст на испитаниците, од кои 53,2 % се мажи, а 46,8 % се жени, изнесуваше $46,6 \pm$

13,9 години. Тестираните разлики за половата распределба и за возраста, разгледувани меѓу трите групи, статистички се несигнификантни ($p = 0,79$ и $p = 0,99$; соодветно), односно групите се хомогени. На втората контрола, по 12 недели, кај 71 % од пациентите од ИТБТ-групата, кај 78,8 % од пациентите од МАД-групата и кај 53,3 % од ЛНКЛ-групата беше потврдено санирање на ХАФ. Статистички сигнификантна разлика беше потврдена меѓу МАД и ЛНКЛ-групата ($p = 0,032$). Разликата во распределбата на пациентите упатени на хируршки третман меѓу истите групи е на граница на статистичка сигнификантност ($p = 0,059$). На првата контрола, по 4 недели, измерена со визуелна аналогна скала ВА-скала, како силна болката ја оцениле само 2 пациенти од ИТБТ-групата, 48,5 % пациенти од МАД-групата и 20 % пациенти лекувани со ЛНКЛ. Статистички сигнификантна беше разликата меѓу ИТБТ и МАД-групата за $p = 0,0000001$ и меѓу МАД и ЛНКЛ-групата за $p = 0,02$. По 12 недели, во ИТБТ-групата, 71 % од пациентите аналната болка ја оцениле како најслаба според ВА-скала (*scor* 1). Во МАД-групата, најголем дел од пациентите (33,3 %), болката ја оцениле со *scor* 2 и 3, додека во ЛНКЛ-групата 30 % и 26,7 % од пациентите со *scor* 1, односно *scor* 2. Пациентите од трите групи сигнификантно различно ја перципираа аналната болка по 12 недели од интервеницијата ($p = 0,002$). Оваа вкупна сигнификантност се должи на сигнификантната разлика меѓу ИТБТ и МАД-групата ($p = 0,00024$) и меѓу ИТБТ и ЛНКЛ-групата ($p = 0,018$). На потребата од хируршка интервенција сигнификантно влијание имаше времетраењето на болката пред отпочнувањето на лекувањето. Во групата третирана со ИТБТ, просечното времетраење на болката беше сигнификантно подолго кај пациентите што беа упатени на хируршко лекување ($p = 0,003$) и изнесуваше $45,37 \pm 27,9$ денови наспроти $16,3 \pm 9,1$ денови кај пациентите со постигната санација. И во групата третирана со МАД, просечното времетраење на болката беше сигнификантно подолго кај пациентите што беа упатени на хируршко лекување ($p = 0,015$) и просечно изнесуваше $39,71 \pm 25,7$ денови наспроти $19,11 \pm 17,4$ денови кај оние со постигната санација. Видот на конзервативната терапија на ХАФ имаше сигнификантно влијание на присуството на крвање при дефекација на контролата по 4 недели ($p = 0,00012$). Во овој период крвавеа 64,5 % од пациентите третирани со ИТБТ; 81,8 % со МАД; 30 % со ЛНКЛ. Пациентите од трите групи имаа сигнификантно различно време на престанувањето на крвање при дефекација, во периодот меѓу 4-тата и 12-тата недела ($p < 0,0001$). Времето до престанувањето просечно изнесуваше $4,7 \pm 2,5$ недели кај пациентите од ИТБТ-групата, $8,7 \pm 2,05$ недели во МАД-групата (најдолго време) и $4,2 \pm 1,5$ недели во ЛНКЛ-групата (најкратко време). Пациентите третирани со МАД имаа сигнификантно подолготрајно крвање при

дефекација во споредба со третираните со ИТБТ ($p = 0,00012$) и со ЛНКЛ ($p = 0,0001$). Во зависност од начинот на лекување, статистички сигнификантна разлика се потврди во распределбата на пациенти со и без анална инконтиненција по 12 недели од интервенцијата ($p < 0,0001$). Анална инконтиненција се потврди кај 9,68 % во ИТБТ-групата; 54,55 % во МАД-групата; кај ниту еден пациент во ЛНКЛ-групата, што се потврди како статистички сигнификантно за $p = 0,00013$ и $p = 0,0000017$, консеквентно. Сите 3 пациенти третирани со ИТБТ кои имаа анална инконтиненција имаа повремена појава на инконтиненција на флатус и слуз помалку од еднаш неделно, а *Pescatori scor 2* (Пескаториево степенување). Во групата од 18 пациенти третирани со МАД, 77,8 % имаа инконтиненција на флатус и слуз со повремена појава помалку од еднаш неделно и *Pescatori scor 2*, а останите 22,2 % пациенти од оваа група имаа инконтиненција на флатус и слуз еднаш неделно, односно *Pescatori scor 3*. Просечното времетраење на инконтиненцијата во групата од 18 пациенти третирани со МАД изнесуваше $66,11 \pm 20,8$ денови. Разликата во времетраењето на инконтиненцијата меѓу групата третирана со ИТБТ и со МАД е на граница на статистичка сигнификантност ($p = 0,053$).

Заклучоци: Инјекциската терапија со ботулински токсин А е поефикасен метод за лекување на ХАФ во споредба со МАД и со ЛНКЛ. ИТБТ не предизвикува сигнификантно почеста појава на инконтиненција во споредба со ЛНКЛ. Терапијата со ЛНКЛ сигнификантно почесто и побрзо го намалува и го отстранува крвавењето кај пациентите со ХАФ отколку терапијата со ИТБТ и со МАД. Времетраењето на болката пред отпочнувањето на лекувањето, кај пациентите третирани со ИТБТ и со МАД, сигнификантно влијае на исходот од лекувањето и има предиктивна вредност во однос на прогнозата. Мануелната анална дилатација се одликува со високосигнификантно повисока стапка на анална инконтиненција во споредба со другите две форми на терапија. И покрај тоа што МАД опстојува долго време и дава резултати, во смисла на санацијата на ХАФ, таа не е безбедна, се одликува со високосигнификантно поголеми стапки на морбидитет и на компликации и треба да се избегнува секогаш кога тоа е можно.

Клучни зборови: примарни хронични анални фисури, ботулински токсин, локален нифедипин во комбинација со лидокаин, мануелна анална дилатација.

ABSTRACT

Introduction: Basically, the occurrence of primary chronic anal fissures (CAF) is the result of development of an increased tone of internal anal sphincter (IAS) and hypoperfusion of the anal canal, in particular at its posterior midline. Surgical treatment modalities are effective, but can be cause of permanent side effects, such as minor and major anal incontinence (AI). Manual anal dilatation (MAD) is one of the surgical methods. The main goal in treating CAF is to reduce the IAS tone and improve local perfusion that can be achieved pharmacologically too, with local administration of calcium channel blockers and by injection therapy with botulinum toxin A (ITBT). The primary aim of this study is to compare the success of ITBT versus therapy with MAD and local nifedipine in combination with *lidocaine* (LNCL) in the treatment of primary CAF. Secondary goals are to compare the occurrence of side effects, in particular prevalence of AI among patients with CAF treated by ITBT, LNCL and the technique of MAD, as well as to assess the clinical and demographic characteristics of patients at the time of diagnosis, which might have a predictive value as risk factors for the success of therapy and final prognosis, for all three types of treatment.

Methods: Patients with CAF included in this study were treated with ITBT, anal dilatation or LNCL in ambulatory setting or by hospitalization. After treatment with any of the three methods, patients were followed-up and clinically monitored at intervals of 4 and 12 weeks after the intervention. Few outcome measures were followed. Healing of the fissure confirmed by an external anal examination and anoscopy as a measure of success, persistence or recurrence of CAF and referral to surgical treatment as measures of treatment failure, presence or disappearance of pain and bleeding, AI and local complications, the time required to return to normal activities after the intervention and days of sick leave and absence from work.

Results: A total of 94 patients with CAF divided into three groups were included in the study. Thirty-one patients were treated with ITBT, in 33 patients a MAD was done and the third group of 30 patients was treated with LNCL. The average age of the respondents (53.2% males and 46.8% females), was 46.6 ± 13.9 years. The tested differences for sex and age distribution among the three groups were insignificant ($p = 0.79$ and $p = 0.99$ respectively), thus showing that groups were homogeneous. The repair of the CAF was confirmed in 71% of patients from the ITBT group, 78.8% of patients from the MAD group and 53.3% of LNCL group, after 12 weeks, at second visit. Significant difference was confirmed between the MAD and the LNCL group ($p = 0.032$). The distribution difference of patients sent to surgical treatment among the

same groups was at the boundary of statistical significance ($p = 0.059$). At first control after 4 weeks, only 2 patients from the ITBT group, 48.5% of the MAD group and 20% of patients treated with LNCL rated the pain as strong one, measured by visual analogous scale (VAS). The difference between ITBT and MAD group, for $p = 0.0000001$ and between the MAD and LNCL group, for $p = 0.02$ was significant. According to the VAS measurements after 12 weeks, 71% of patients in the ITBT group, rated the anal pain as weakest (score 1). The majority of patients (33.3%) in the MAD group, estimated the pain with score 2 and 3, while in the LNCL group 30% of patients and 26.7% with a score of 1 and 2, respectively. After 12 weeks of intervention, patients of the three groups significantly differently perceived anal pain ($p = 0.002$). This overall significance is due to the significant difference between ITBT and MAD group ($p = 0.00024$) and between the ITBT and LNCL group ($p = 0.018$) in favour of ITBT. The duration of pain before initiating of treatment had a significant impact on the need for surgical intervention and treatment failure. In the group treated by ITBT, the mean duration of pain was significantly longer in patients who were referred for surgical treatment ($p = 0.003$) and it was 45.37 ± 27.9 days versus 16.30 ± 9.1 days in patients with healing achieved. The mean duration of pain in the MAD group was significantly longer in patients referred for surgical treatment ($p = 0.015$) and it lasted 39.71 ± 25.7 days versus 19.11 ± 17.4 days in those who achieved complete recovery. The type of conservative therapy for CAF had a significant influence on the presence of bleeding during defaecation ($p = 0.00012$), after 4 weeks. In this period, 64.5% of patients treated by ITBT, 81.8% with MAD and 30% with LNCL bled. Patients from the three groups had significantly different duration of bleeding, between the 4th and 12th week ($p < 0.0001$). The time to disappearance was on average 4.7 ± 2.5 weeks in patients in the ITBT group, 8.7 ± 2.05 weeks in the MAD group (longest) and 4.2 ± 1.5 weeks in the LNCL group (the shortest time). Patients treated with MAD had a significantly longer duration of bleeding during defaecation compared to patients treated with ITBT ($p = 0.00012$) and LNCL ($p = 0.0001$). Significant difference was confirmed in the distribution of patients with and without anal incontinence, depending on the mode of treatment ($p < 0.0001$), after 12 weeks of intervention. Anal incontinence was confirmed in 9.68% of patients in the ITBT group, 54.55% in the MAD and in none of the patients in the LNCL group, which was significant for $p = 0.00013$ and $p = 0.0000017$, respectively. All 3 patients treated with ITBT who developed anal incontinence had flatus and mucus with occasional occurrence less than once a week, and Pescatori score 2. In the 18 patients treated with MAD, 77.8% had incontinence for flatus and mucus with occasional occurrence less than once a week and Pescatori score 2, while the remaining 22.2% had incontinence of flatus and mucus once a week and Pescatori score 3. The average duration of

incontinence in the group of 18 patients treated with MAD was 66.11 ± 20.8 days. The difference in duration of incontinence between the group treated with ITBT and MAD is at the boundary of statistical significance ($p = 0.053$).

Conclusions: Injection therapy with botulinum toxin A is a more effective method of treating CAF compared to MAD and LNCL. ITBT does not cause significantly more frequent incontinence than LNCL. Therapy with LNCL, significantly more often and faster than ITBT and MAD, reduces and removes bleeding in patients with CAF. The duration of pain before initiation of therapy in patients treated with ITBT and MAD significantly affects the outcome of the treatment and has a predictive value with respect to the prognosis. Manual anal dilatation is characterized by a significantly higher rate of anal incontinence compared to the other two forms of therapy. Although MAD persists for a long time and gives results in terms of CAF recovery, it is not safe, it exhibits significantly higher rates of morbidity and complications and should be avoided whenever possible.

Key words: Primary chronic anal fissures, botulinum toxin, local nifedipine in combination with *lidocaine*, manual anal dilatation.

ВОВЕД

1. ВОВЕД

1.1. АНАЛНИ ФИСУРИ – ДЕФИНИЦИЈА И ЕТИОЛОГИЈА

Аналната фисура претставува надолжен расцеп на лигавицата на аналниот канал што се протега од надворешниот анален отвор во насока на назабената линија на внатрешниот анален венец. Притоа, основно е да се распознае линеарната зона на разграничување на анодермот на аналниот канал што може да се идентификува во неговата долна половина. За првпат како болест е опишана од Џон Перси (John Percy) во 1934 година (1). Фисурите се делат на примарни и секундарни и на акутни и хронични. Примарни се оние кои не се јавуваат како дел од други заболувања. Повеќето анални фисури се примарни и се последица од локална траума, како што е појавата на тврд измет, продолжена дијареа, вагинално породување или анален интеркоитус. Секундарните, кои вообичаено се мултипли, големи и нерегуларни, се сретнуваат кај пациенти со претходни хируршки интервенции, инфламаторни цревни болести (Кронова болест и улцерозен колитис), грануломатозни заболувања (саркоидоза и туберкулоза), малигни заболувања (планоцелуларен анален карцином и леукемија) и некои сексуално преносливи заболувања (сифилис, инфекција со кламидија, ХИВ и некои други) (2).

Постојат две дефиниции кои поблиску ги одредуваат примарните хронични анални фисури (ХАФ): анатомска и временска. За втората сè уште не постои јасен општоприфатен консензус во светски размери за тоа колку време треба да перзистира една анална фисура и за тегобите што ги предизвикува, за да може да се каже дека е хронична. Така, според студиите од постар датум од минатиот век, аналните фисури се дефинирале како хронични во сите случаи во кои морфолошките белези и аналната болка траеле подолго од 4 недели (3). Поновите податоци, како оние од последниот Водич за лекување бенигни аноректални заболувања од Американскиот колеџ за гастроентерологија од 2014 година, покажуваат дека овој период треба да е во времетраење од 8 до 12 недели (4). Но според други автори од истиов период, оваа временска одредница треба да изнесува минимум 6 недели, односно минимум 4 недели, или дури и пократко, но со слични епизоди во минатото (5, 6).

Анатомски, пак, за разлика од акутните анални фисури кои претставуваат кратки, свежи и „обични“ расцепи со гранулациско ткиво во дното и за кои се верува дека многу често спонтано зараснуваат, ХАФ се одликуваат со промени што се резултат на придружната појава на локален едем и на отпочнатиот процес на фиброза, односно тие се со издигнати рабови, со т.н. јазол чувар (кожна дупликатура) на дисталниот крај на

фисурата и/или хипертрофирана анална папила на горниот крај во аналниот канал над фисурата. Првиот, од страна на пациентите често се опишува како „болен хемороидален јазол“, а втората може да се види при ендоскопска ретрофлексција направена во ампулата на ректумот за време на колоноскопија. Во дното на ХАФ може да се видливи и мускулните влакна на внатрешниот анален сфинктер (3, 4). Најчеста позиција на ХАФ е на задна средишна анална линија, така што само помалку од 10 % од пациентите имаат ХАФ поставени на предната средишна анална линија (7). И покрај констатацијата на некои автори дека кај повеќето пациенти (90 %) со анални фисури тие се поставени на задната средишна анална линија, според други автори фисурите поставени на предната средишна анална линија се среќаваат кај 10 – 25 % од жените и 1 – 8 % кај мажите што имаат ХАФ. Кај 3 % од болните се појавуваат истовремено фисури и на предната и на задната средишна анална линија, т.н. *kissing*-фисури (8, 9). Фисурите странично поставени на позиција на 3 и на 9 часот се смета дека најчесто, но не и задолжително, се нетипични и се појавуваат како секундарни, како дел од други болести. Се смета дека е различна етиологијата на фисурите кои се јавуваат кај жени што имале повеќе комплицирани или потпомогнати вагинални породувања и кај оние со ректоцела. Токму процесот на фиброзирање и на цикатризација во овие случаи се верува дека е поврзан со послаба санација, но притоа тонусот на ВАС е низок за разлика од другите случаи (10).

Во литературата се опишани многубројни фактори поврзани со животниот стил и со надворешната средина, за кои се смета дека се поврзани со појавата на анални фисури, како што се начин на исхрана, цревен хабитус и типот на професија, но само површно е начната нивната меѓусебна врска. До моментот нема иследувања базирани на докази на оваа тема, па оттаму, ниту точно утврдени хигиенско-диететски препораки (7).

1.2. ЕПИДЕМИОЛОГИЈА НА АНАЛНИТЕ ФИСУРИ

Аналните фисури се сметаат за еден од најфреквентните аноректални проблеми, што се јавува со речиси подеднаква фреквенција и кај двата пола, а најчесто кај малолетни и кај средовечни лица, иако може да се регистрираат како проблем и кај постарата популација (5). Состојбата е присутна и кај детската популација, но не е сигурно дали овие епидемиолошки податоци може да се споредуваат со појавата на ХАФ кај возрасни (11). Повеќето гастроентеролози, дигестивни хирурзи и експерти ја опишуваат аналната фисура како мошне честа појава, иако до моментот не се достапни систематски прибрани и обработени податоци за точната стапка на инциденција. Пребарувањето на *PubMed* [Пабмед (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>)], како

централна база на податоци, притоа користејќи ги следниве поими како клучни зборови: „анална фисура“, „епидемиологија“, „инциденција“ и „преваленција“, не резултира со наоѓање на ниту една публикација на оваа тема во последниве 30 години, а која содржи податоци за сите пребарувани поими истовремено. Во согласност со податоците од малобројни студии за поединечните поими од претходнонаведените во и вон базата на *PubMed*, ХАФ најчесто се појавуваат меѓу втората и четвртата деценија од животот со целоживотна стапка на инциденција од 11,1 % (12, 13). Пресметано е дека до 2011 година, само во САД биле регистрирани приближно по 235 000 нови случаи годишно (7). Доколку се екстраполираат податоците од една друга студија публикувана во САД малку подоцна, во 2014 година, за стапката на инциденција кај обработена група од 1 243 пациенти на вкупната популација во оваа земја во тој момент, со цензус над 6 години возраст (292,7 милиони жители), притоа прилагодувајќи го ова и во согласност со половата припадност, произлегува дека приближно се регистрираат по 342 000 нови случаи на анални фисури во САД, секоја година по 2011 година. Во истата студија, севкупно констатираната инциденција е 1,1 на 1 000 лица-години како мерка на ризик, што значи дека постои просечен ризик од 7,8 % за појава на ХАФ во текот на животот, од што произлегува дека аналните фисури се навистина чест проблем (14). Сепак, останува дека прецизната преваленција на аналните фисури не може да се процени точно затоа што пациентите речиси секое чувство на непријатност во аноректалната регија ѝ го припишуваат првенствено на симптоматската хемороидална болест. Кај општата популација преваленцијата веројатно е многу повисока отколку во клиничката пракса (2). Што се однесува до ХАФ, податоците покажуваат дека се развиваат кај 40 – 50 % од сите пациенти со анални фисури (4, 7).

Од горенаведеното, јасно е дека ХАФ кај луѓето претставуваат голем не само здравствен туку и социјално-економски проблем поради финансиските средства што секоја година се издвојуваат од страна на здравствените фондови и на осигурителните компании за лекувањето на овие пациенти.

1.3. ПАТОГЕНЕЗА НА БОЛЕСТА

И покрај екстензивните истражувања на болеста во минатото, точната етиологија и патогенеза на аналните фисури сè уште се нејасни. Еден од претпоставените концепти е дека аналната фисура се јавува како резултат на растегнување на лигавицата на аналниот канал до степен поголем од нејзиниот капацитет. Откако ќе се формира расцеп, се создава спазам на внатрешниот анален сфинктер, што води до маѓепсан круг, при што

доаѓа до повторена повреда на ВАС. Покрај тоа што зголемен спазам е причина за појава на болка, тоа резултира со континуирано цепање на краевите на фисурата и нејзино продлабочување, што го оневозможува процесот на заздравување. Токму овој маѓепсан круг кај многумина пациенти резултира со развој на ХАФ (7). Од сето ова произлегува дека констипацијата преку минувањето на тврд измет низ анусот и развојот на локална анална траума се можен тригер за развој на фисури. Но, во одредени случаи пациентите воопшто не пријавуваат присуство на констипација или дури, напротив, имаат дијареа. Понатаму, голем дел од фисурите зараснуваат за само неколку недели по воспоставено уредно празнење, додека другите преминуваат во хронични. Затоа е сосема оправдано да се претпостави дека постојат и други механизми што се вклучени во појавата на анални фисури. Низа автори претпоставуваат дека развојот на локалната исхемија придонесува за појава на ХАФ. Разни студии од минатиот период наведуваат дека и аноректалните механизми и локалната циркулација може да играат улога при развојот на аналните фисури. Во текот на 70-тите и на 80-тите години на минатиот век, уште првите публикации на оваа тема покажаа дека хипертонусот на ВАС игра важна улога при појавата на аналните фисури (15, 16). Поновите студии од 90-тите години, зголемениот тонус на ВАС кај пациенти со ХАФ го потврдија и манометриски, при што со примената на аналната манометрија се покажа помало и послабо опуштање на ВАС кај пациенти со ХАФ (17, 18, 19). Циркулацијата на анодермот на задната средишна анална линија на позиција на 12 часот, каде се поставени најголемиот број од фисурите, е за половина помала во споредба со останатите квадранти на аналниот канал (17). Исто така, и обдукциските ангиографски студии на долната ректална артерија покажаа дека регијата на задната анална комисура на аналниот канал има послаба перфузија кај 85 % од пациентите со ХАФ, во споредба со останатите квадранти (20). Стапката на перфузија на целиот анален канал е обратнопропорционална на степенот на спазам на аналниот сфинктер, па така хипертонусот на ВАС ја влошува перфузијата. Во периодите со хипертонус, притисокот врз крвните садови што минуваат сагитално низ мускулатурата на ВАС може само дополнително да ја наруши перфузијата на задната средишна анална линија, каде што крвниот дотур и така е намален од анатомски причини (17, 20). И ласер-доплер студиите кои мерат проток, јасно покажаа послаба анодермална перфузија на местото на присутните фисури, во споредба со истата регија кај условно речено здравата контролна популација (17, 21). Потврдата на намалената перфузија е основа за примена на локалните нитропрепарати и на калциумовите канални блокатори за лекување на ХАФ. И латерална интерна сфинктеротомија (ЛИС), која претставува златен стандард за

третман на ХАФ, се докажа дека не само што го намалува спазмот и притисокот на аналниот сфинктер туку и ја подобрува и локалната анодермална циркулација, со што придонесува за зараснување на фисурите (21). Понатаму, констатирано е дека и употребата на системска општа анестезија резултира со двоен ефект, односно намалување на притисокот на ВАС и пораст на анодермалната перфузија (17). Од друга страна, примената само на локални анестетици не резултира со санација на ХАФ и со трајно исчезнување на аналната болка, што може да упатува на тоа дека хипертонусот на ВАС може да не е последица само на присутната болка, туку и на други етиолошки фактори (22). Претходново целосно се однесува на ХАФ кои се поставени на задната средишна анална линија. За разлика од нив, ХАФ кои се поставени на предната средишна анална линија, кои се јавуваат поретко, се претпоставува дека може да имаат поинаква патофизиологија поради тоа што најчесто се поврзани со млади луѓе и, главно, со припаднички на женскиот пол со повреди или со дисфункција на надворешниот анален сфинктер (5). Кај истите пациенти максималниот притисок на аналниот сфинктер е сигнификантно понизок во споредба со пациентите со фисури поставени на задната средишна анална линија. Исто така, потврдено е и дека максималниот притисок во мирување на ВАС кај болните од оваа подгрупа не е сигнификантно покачен во споредба со другите пациенти со ХАФ. Ваквите наоди може да имаат значајни последици врз лекувањето и врз пристапот кон подгрупата пациенти кај кои ХАФ не се поставени на задната средишна анална линија (23). Резултатите од една студија изработена на пациенти кои биле третирани со комплетна хируршка ексцизија на промените, кај најголем дел од испитаниците не покажуваат присуство на микроскопски промени на инфламација. Оттаму, логично е да се размислува дека се потребни дополнителни иследувања за до крај да се разбере соодносот меѓу намалената крвна перфузија и отсуството на инфламација кај ХАФ, а со тоа и да се доуточни патофизиологијата на овие лезии (24).

1.4. КЛИНИЧКА СЛИКА

Акутните анални фисури кај пациентите се манифестираат со анална болка која често е присутна и во мирување, а се влошува при актот на дефекација. Болката која се влошува со дефекација може да трае со часови отпосле, но најчесто 1 – 2 часа. Овој симптом се опишува како највознемирувачки од страна на пациентите. Иако болката е превладувачки симптом и кај ХАФ и со подеднакви карактеристики како и кај акутните, покрај неа, можно е присуство и на анално крвање од типот на ректорагија,

хематохезија или т.н. минимално ректално крвање. Други можни симптоми кои поретко се јавуваат се: пруритус, чувство на спазам на аналниот сфинктер и отежнато празнење. Пациентите со акутни анални фисури имаат пократкотрајни симптоми во споредба со болните со ХАФ. Својствено за хроничните анални фисури е што имаат цикличен тек и еволуција со интермитентни периоди на санација и со повторлива појава. Се смета дека барем 35 % од ХАФ на крајот заздравуваат, барем привремено, дури и без медицинска интервенција или без примена на терапија (25). Она на што треба да се внимава е тоа што аналните фисури честопати во клиничката слика се мешаат со хемороидалната болест бидејќи и двете состојби се многу чести, а воедно имаат и заеднички симптоми и знаци и многу често се присутни истовремено. Конечно, од овие причини, дел од клиничката слика и симптомите на аналните фисури, а особено крвавењето и неговиот интензитет, делумно може да се должат на присутна истовремено хемороидална болест.

1.5. ДИЈАГНОСТИЧКА ОБРАБОТКА

1.5.1. ДИЈАГНОЗА

Дијагнозата на аналните фисури се засновува врз стожерите на анамнезата, а тоа се податокот за болна дефекација и податокот за физикален наод на расцеп на анодермалниот премин на нивото на аналниот канал. Сомнежот за нејзиното присуство главно се засновува на присутната анална болка која трае не само при акт на дефекација туку и со часови потоа и може да биде поврзана со крвање. Фисурата карактеристично се регистрира како лацерација, што во длабочината варира од површна до длабока и може да се протега сè до нивото на надворешниот анален сфинктер (26). Патогномоничен наод за акутните анални фисури е присуството на површински расцеп, додека хроничните анални фисури се прикажуваат како хипертрофични со кожни дупликации, односно хипертрофични анални папили на своите краеве, соодветно. (слика 1)



Слика 1: Примарна хронична анална фисура

Идеален начин за изведување физикален преглед е пациентот удобно да се постави во положба на лев страничен декубитус (Симсова положба) или во коленолакотна положба. Притоа, правилно е нежно да се раздвојат двете глутеални регии и да се обрне внимание на задната средишна анална линија, каде што најчесто се поставени аналните фисури, но и на предната средишна анална линија и на аналниот отвор во целина. Иако пациентите најчесто се неволни за дигитален аноректален преглед поради присутната болка, сепак треба да се инсистира на таков преглед. Ова е важно бидејќи дијагнозата може да се потврди единствено со директна увид на фисурата, што вообичаено веднаш е можно кај слаби пациенти, или со провокација на симптомите, односно аналната болка, со нежна дигитална палпација на двете средишни анални линии, односно на задната и на предната комисура. Кај сите пациенти со ректално крвање треба да се направи ендоскопски преглед. Кај оние пациенти што се на возраст под 50 години, со негативна фамилијарна анамнеза за колоректален карцином и без клиничко сомневање за други важни колонски промени, доволна е само дистална колоноскопија, а кај сите останати е потребна тотална колоноскопија. Истото правило за правење тотална колоноскопија важи и за пациентите со атипични фисури, во смисла на нивната странична положба, кај кои постои сомневање за присуство на друга болест. Некогаш се потребни и други дополнителни иследувања, како што се: аноскопија, колоноскопија со анестезија, ендоскопски или визуелно водени биопсии и сликовити иследувања (на пр.: компјутеризирана томографија на абдомен и мала карлица, магнетна резонанција на мала карлица или ендоскопски ултразвук) доколку:

- фисурата не може прецизно да биде видена;
- дијагнозата не е сигурна;
- станува збор за пациенти со поизразено аноректално крвање, кај кои постои сомнеж за колоректален карцином;
- станува збор за пациенти со аноректално крвање со потврдена анална фисура, кои во исто време имаат сидеропенична анемија;
- се присутни симптоми и знаци што упатуваат на секундарна анална фисура.

1.5.2. ДИФЕРЕНЦИЈАЛНА ДИЈАГНОЗА

Диференцијалната дијагноза на примарните ХАФ е релативно ограничена, но сепак не може, а да не се споменат неколку состојби. Тоа се: хемороидалната болест, солитарните анални фистули, перианалните улкуси и синдромот на солитарен ректален улкус. Овие состојби може да се исклучат со внимателна анамнеза за историјата на

болеста и со детален физикален преглед. Кај пациентите со секундарни ХАФ најчесто се присутни некои карактеристики во историјата на болеста, како што се: фактори на ризик за колоректален карцином, Кронова болест, туберкулоза, саркоидоза или сексуално преносливи заболувања. Воедно, ХАФ кај овие пациенти се мултипни, со атипична морфологија или се странично поставени. Во сите вакви случаи неопходни се дополнителни иследувања, зашто точно утврдената причина го диктира натамошното лекување кај овие пациенти.

Хемороидална болест – карактеристично е тоа што некомплицираниите форми не предизвикуваат болка. Сепак, тромбозираниите надворешни хемороидални јазли и ретката појава на акутна тромбоза поради пролапс и инкарцерација на внатрешните хемороидални јазли може да бидат причина за силна аноректална болка и за крвавење. Овие две состојби вообичаено може лесно да се разликуваат во однос на ХАФ врз основа на нивниот изглед за време на физикалниот преглед. И тромбозираниите надворешни хемороидални јазли и пролабираните внатрешни јазли имаат различен и карактеристичен аспект и изглед, што ја олеснуваат дијагнозата. За разлика од ХАФ, кај кои болката претставува основен белег и се влошува при дефекацијата, хемороидалните јазли вообичаено се поврзани со чувството на нелагодност, што може делумно да е поврзано и со актот на дефекација. Крвавењето што се појавува кај внатрешните хемороидални јазли најчесто е поинтензивно отколку кај аналните фисури.

Перианални улкуси – аналните улцерации може да се должат на инфламаторна цревна болест, леукоза, туберкулоза (27) или сексуално преносливи болести (28).

Анална фистула – вообичаено се манифестира како пунктиформна промена на кожата што активно дренира содржина и може да биде поставена на кој било дел од циркумференцијата на аналниот канал. Ако се направи обид да се сондира преку отворот (на пример со затворена биопсиска сонда), се потврдува присуството на фистулозен канал во правецот на аноректумот. Секрецијата од фистулозниот отвор може да биде пурулентна, а во случај на нарушена дренажа честа е појавата на перианален апсцес, кој е причина за болка, еритем и индурација. Основно е тоа што ХАФ никогаш не формираат фистулозен канал.

Синдром на солитарен ректален улкус – ретка состојба на ректумот што може да се манифестира со појава на минимално ректално крвавење, слуз во изметот, напрегање при дефекација или чувство на нецелосно празнење. Името на овој синдром е несреќно избрано бидејќи пациентите честопати имаат лезии што не се ниту единечни ниту наликуваат на класични улцерации. Промените се менуваат почнувајќи од обичен еритем

на ректалната мукоза, преку улцерации, па сè до полипоидни или егзулцерирани лезии што наликуваат на колоректален карцином (т.н. ендоскопска мимикрија). Овие промени најчесто се поставени на предниот сид на ректумот на растојание не поголемо од десетина сантиметри од аналниот венец. Клиничката слика е променлива и опфаќа појава на ректорагија, чувство на исполнетост во малата карлица, грчеви, аноректална болка и тенезми, иако поретко може да има и асимптоматски тек.

1.5.3. СЛЕДЕЊЕ ПО ПОСТАВЕНАТА ДИЈАГНОЗА

Веднаш по поставената почетна дијагноза за ХАФ, и покрај тоа што е ординирана терапија, потребно е следење на пациентите и натамошно иследување, со цел да се исклучат евентуални секундарни причини за нивната појава или за други можни дијагнози.

Вообичаено, еден месец по отпочнувањето на терапијата со симптоматски хигиенско-диететски мерки и со локална терапија со масти на база на вазодилататори (нитропрепарати или калциумови канални блокатори), повторно се прави преглед, при што кај пациентите со перзистентни симптоми оваа терапија може да се продолжи уште еден месец. На крајот од вториот месец, оние пациенти што сè уште имаат симптоми, се упатуваат на ендоскопски преглед доколку претходно не е направен.

Секундарните фисури ја наметнуваат потребата од детален преглед и од третман на основното заболување кое е причина за нивната појава (на пример Кронова болест или улцерозен колитис). Во периодот на следењето кога кај пациентите ќе се намалат симптомите, а пред сè болката, која преминува во чувство на непријатност по започнатото лекување, задолжително треба да се направат дигитален аноректален преглед или аноскопија, доколку не се направени претходно. Ова се прави со цел да се исклучи евентуалната секундарна природа на фисурите, како што е на пример во случај на присутна аноректална малигна неоплазма.

Следењето на пациентите со ХАФ е неопходно за да се има увид во процесот на санирањето, евентуалното перзистирање или повтореното појавување. За да се следи подобрувањето на симптомите, се користат *scor*-ови за симптоми за одмерување на интензитетот на болка, крвавење и, евентуално, пруритус и иритација. Типично за болката и за крвавењето се користат линеарни визуелни аналогни скали составени од линија поделена во рамномерни поделки од 0 до 10, при што едниот крај одбележан со 0 означува отсуство на симптоми, а другиот крај одбележан со 10 означува најсилно што е можно изразени симптоми. Дополнително групирање се прави според вредноста на *scor*-от, при што од 1 до 3 означува присуство на благи симптоми и знаци, од 4 до 6 – средно

изразени и од 7 до 10 – тешки симптоми. Во периодот на следење составен дел е и евентуалната појава на несакани ефекти од применетата интервенција, како што е на пример појавата на минорна или на мајорна форма на анална инконтиненција (АИ). Интервалите на следење не се прецизно утврдени, но вообичаено е првата контрола да се направи по 4 недели од применетата терапија. Периодот на следење треба да биде прифатливо долг во согласност со фактот дека многу е чест наодот на повторена доцна појава по спроведената терапија (> 50 % во некои студии) [29–33]. Малобројни се студиите со доволно долг период на следење за да може реално да се процени ефикасноста на различните терапевтски пристапи за превенција од повторена појава на ХАФ. Доколку како несакан ефект од терапијата се пројави фекалната инконтиненција, тогаш следењето на овие пациенти и по завршувањето на студиите во кои се вклучени се советува да биде долго и да трае барем 12 месеци. Притоа, честа е појавата на неспособност за разликување на постоперативното протекување (*leakage*), односно т.н. минорна анална инконтиненција, што претставува краткотраен несакан ефект, и на вистинската фекална, односно мајорна анална инконтиненција. Кај терапијата со нитропрепарати потребно е следење на пациентите и поради евентуална несакана појава на главоболка и на други несакани ефекти.

1.6. ЛЕКУВАЊЕ НА АКУТНИТЕ АНАЛНИ ФИСУРИ

Лекувањето на акутните анални фисури е многу поедноставно во споредба со ХАФ. Кај речиси половината од пациентите со акутни анални фисури, излекуваноста се постигнува со примена само на конзервативни и на хигиенско-диететски мерки, како што се: примена на топли промивки; храна богата со целулозни влакна или нивна замена во форма на додатоци со влакна на база на псилиум, метилцелулоза и хемицелулоза; примена на волуминозни лаксативи со или без додаток на локални анестетици или антиинфламаторни масти коишто се со децении во употреба (27).

Топлите промивки, кои го опуштаат ВАС и ја подобруваат локалната циркулација на аналната лигавица, се препорачуваат кај сите пациенти (34). Топлите промивки се изведуваат на тој начин што аналната регија се потопува во топла вода во времетраење од 10 до 15 минути, 2 – 3 пати дневно. За тоа се користат раствори од антисептици во соодветна концентрација, како што е борна киселина (*acidi boric*) или калиум перманганат. Потопувањето вообичаено се прави во домашни услови, во соодветни садови или во када, при што тие се полнат со топла вода до висина од 5 до 10 cm. Не се

советува примена на други додатоци при промивањето, како што се сапун и шампони. Она што е особено важно е добро да се исуши аналната регија по секоја промивка.

Додатоците со целулозни влакна функционираат на тој начин што во себе апсорбираат вода во многу поголем волумен од сопствениот, и на тој начин се зголемува волуменот на изметот, што него го омекнува, го дилатира цревата и, стимулирајќи ја цревната перисталтика, го зголемува бројот на празнења. Овие препарати не предизвикуваат тахифилакса ниту зависност и може да се применуваат доживотно. Внесот на додатоци со целулозни влакна се препорачува да изнесува 20 – 35 g дневно.

Притоа, покрај заздравувањето на фисурите, со примената на горенаведените конзервативни и хигиенско-диететски мерки се обезбедува и намалување на симптомите на болка и крвање, без појава на какви било сигнификантни несакани ефекти, освен во ретки случаи кога по примената на додатоците со целулозни влакна се јавува чувство на подуеност, односно метеоризам, особено на почетокот од нивната примена.

1.7. ЛЕКУВАЊЕ НА ПРИМАРНИТЕ ХРОНИЧНИ АНАЛНИ ФИСУРИ

Повеќето од примарните ХАФ добро реагираат на конзервативните медикаментозни форми на терапија. За разлика од нив, секундарните форми на анални фисури се третираат преку лекување на состојбата или на заболувањето кои се непосредна причина за нивната појава. Во подалечното минато, во ерата пред воведувањето во употреба на нитропрепаратите, на калцимовите канални блокатори и на ботулинскиот токсин, единствено локалните медикаментозни форми на терапија во вид на масти на база на адстригенци и анестетици, генерално биле прифатени како начин за краткотрајно олеснување на симптомите, но не и за трајна излекуваност (3). Од овие причини, старите медикаментозни форми на терапија биле заменети со хируршко лекување како единствен начин за постигнување долготраен тераписки ефект, освен за случаите на акутни анални фисури и на ХАФ кај децата. Во доцните деведесети години на минатиот век, откако биле согледани цената за оперативно лекување на овие пациенти, времето потребно за целосното опоравување по операцијата и ризикот од појавата на постоперативна инконтиненција, отпочнала потрагата по опции за хируршкото лекување. Притоа, наместо повторно да се врати примената на старите форми на терапија, се пристапило кон обид за изнаоѓање нови медикаменти што би го намалиле тонусот на ВАС (11). Решавачки елемент кај сите форми на терапија на примарните ХАФ е намалувањето на хипертонусот на ВАС. Покрај ова, кај медикаментозните форми на терапија, една од целите е да се обезбеди нетрауматска пасажа за изметот при празнење и да се намали

болката при дефекација. Откритијата во сферата на патофизиологијата на аналните фисури и утврдувањето на делумната исхемична природа на оваа болест резултираа со проширување на разбирањето на овој здравствен проблем и со воведување во употреба на најмалку три различни типови на т.н. хемиска сфинктеротомија. Првиот тип се однесува на примена на локални нитропрепарати, вториот – на локална примена на калциумовите канални блокатори и третиот – на инјекциска терапија со ботулински токсин во ВАС. Се покажа дека сите три типа се до одреден степен, иако различен, ефикасни при лекувањето на ХАФ и дека сите предизвикуваат само привремен хипотонус на ВАС.

Во втората половина на минатиот век, тераписки главно биле применувани конзервативни форми на терапија со нанесување на локални агенси и со топли промивки или со некои од хируршките техники, како ЛИС (35) и како Лордовата техника (*Lord's Operation*) на анална дилатација (36, 37). Хируршките форми на терапија, меѓу кои и ЛИС, која претставува златен тераписки стандард со успешност од околу 95 %, се поврзани со ризик за појава на привремена или дури и перманентна минорна и поретко на мајорна фекална инконтиненција кај 4 – 10 % од случаите, со исклучок на аналната дилатација кај која појавата на АИ е поинаква (38). Иако медикаментозните форми на терапија се помалку ефикасни од хируршките техники, особено кај пациенти со ХАФ, сепак се препорачуваат како прволиниска терапија кај сите пациенти со анални фисури поради нивната лесна достапност, подобрата толеранција и отсуството на трајни и тешки компликации, како што е фекалната инконтиненција (11). Вредни податоци за значењето на конзервативните форми на терапија доаѓаат од студија во која иследуваните пациенти биле по случаен избор хируршки третирани со ЛИС или конзервативно, со 0,2 % глицерил тринитрат (ГТН) во форма на маст во времетраење од 10 недели. Сите пациенти биле лекувани и со топли промивки и со додатоци со целулозни влакна во исхраната. Во групата што била третирана хируршки била регистрирана повисока стапка на санација на фисурите, но по цена на појава на сигнификантно повисока стапка на фекална инконтиненција (44 % наспроти 0 %). Дел од пациентите што биле оперативно лекувани имале инконтиненција дури и по периодот на следење од 2 години (39).

Заеднички цели на сите форми на терапија се, и на конзервативните и на хируршките, да се елиминираат симптомите на анална болка, крвавење и пруритус и притоа да се постигне заздравување на фисурата со нејзина целосна епителизација и да се елиминираат или минимизираат несаканите ефекти независно од типот на лекување.

1.7.1. КОНЗЕРВАТИВНИ ФОРМИ НА ТЕРАПИЈА НА ХРОНИЧНИТЕ АНАЛНИ ФИСУРИ – ЛОКАЛНИ, ОРАЛНИ И ИНЈЕКЦИСКИ ФОРМИ НА ТЕРАПИЈА

1.7.1.1. ГЛИЦЕРИЛ ТРИНИТРАТ

Глицерил тринитратот е познат вазодилататор и како миорелаксant традиционално се користи за дилатација на коронарните артерии. Кај пациентите со ХАФ, разреден во концентрација 0,2 % – 0,4 % се нанесува директно во и околу аналниот канал во форма на маст, 2 – 3 пати дневно во времетраење од 6 до 8 недели (32). Токму видувањето дека снабдувањето со крв на задната средишна анална линија е намалено кај пациенти со ХАФ, создаде основа за примена на локален ГТН како форма на терапија, што резултира со подобрување на локалната циркулација и го намалува тонусот на ВАС. За локалниот ГТН се верува дека дејствува преку неговите метаболити. Практично го разбива маѓепсаниот круг на спазам, болка и повторена повреда преку опуштање на ВАС и преку намалување на неговиот притисок додека е во мирување. Резултатите од една метаанализа за локалните форми на терапија покажа дека локалниот ГТН е подобар од плацебо, но стапката на повторено појавување на фисури изнесува високи 50 % (11). Неколку студии ја споредуваат локалната примена на ГТН, нанесуван непосредно околу аналниот отвор и во форма на лепенки за кожа поставени на оддалечено растојание. Не била забележана статистички сигнификантна разлика во ефикасноста и во ризикот за појава на несакани ефекти. Ова е мошне важно откритие а пропо главниот несакан ефект од примената на локален ГТН, а тоа е појавата на главоболка како резултат на развој на хипотензија. Главоболката е толку силно изразена што многумина пациенти на своја рака ја прекинуваат терапијата предвреме. Покрај недоволниот ефект и високата стапка на повторено појавување на фисури, во овие студии констатирано е дека при споредбата на ГТН со сите останати форми на терапија, овој режим на лекување бележи статистички зголемен ризик за појава на главоболка, кој севкупно гледано изнесува 30 % (40, 41). Кај повеќето пациенти главоболката генерално се јавува по 10 – 15 минути од нанесувањето и може да трае и до 30 минути потоа. Притоа, главоболката најчесто се јавува во првите 2 недели од започнувањето на терапијата, а потоа постепено се намалува.

1.7.1.2. КАЛЦИУМОВИ КАНАЛНИ БЛОКАТОРИ

Оралниот нифедипин во минатото се применувал во доза од 20 mg двапати дневно во времетраење од 8 недели. Сепак, честа е појавата на несакани ефекти во смисла на: црвенило на кожата, главоболка и претибијални едеми (32). Оралниот

нифедипин се покажа дека резултира со задоволителна стапка на санација на ХАФ, но се одликува со наведените претходно системски несакани ефекти, кои се многу повеќе изразени во споредба со локалните форми на терапија и, оттаму, денес се смета за неприфатлива форма на терапија (33). Оралниот дилтиазем (*diltiazem*) се дава во доза од 60 mg двапати дневно исто така во времетраење од 8 недели. Но, тој е исфрлен од употреба за лекување на ХАФ поради појавата на слични несакани ефекти кои се многу чести, како што се: црвенило на кожата, главоболка, мачнини и нарушено и намалено сетило за вкус и за мирис (42).

Применетиот локално дилтиазем има слична ефикасност како и локалниот ГТН, но предизвикува помалку несакани ефекти и може да се препорача како прволиниска терапија кај аналните фисури. И локалните ККБ, исто како и ГТН, го опуштаат ВАС, но преку блокада на влезот на калциумови јони во клетките на мазната мускулатура. Дејствувајќи на овој начин, дилтиаземот и нифедипинот предизвикуваат мускулно опуштање и вазодилатација (12). Од овие причини, денес нифедипинот се применува исклучиво како локална форма на терапија со исклучително ретка појава на несакани системски ефекти. Но и кај оваа форма на терапија, како и кај ГТН, неопходен е висок процент на соработка од страна на пациентите за да се постигне задоволителен тераписки ефект.

Една систематска метаанлиза покажа дека применетите локално ККБ (дилтиазем и нифедипин) и ГТН се подеднакво ефикасни при лекувањето на ХАФ (48 – 88 % и 33 – 68 %, соодветно). Сепак, калциумовите канални блокатори се одликуваат со отсуство на појава на главоболка и со пониска стапка на повторена појава на фисури, па оттаму, секогаш имаат предност при терапијата во споредба со ГТН (43).

1.7.1.3. БОТУЛИНСКИ ТОКСИН

Инјекциската терапија со ботулински токсин (ИТБТ) е елегантен метод за привремена редукција на тонусот на ВАС. Лекувањето на ХАФ со ботулински токсин (БТ) првпат започнало во 1993 година (44). Ботулинскиот токсин го блокира ослободувањето на ацетилхолинот од нервните завршетоци, и на тој начин предизвикува парализа на мускулите, односно хемиска сфинктеротомија. Мускулната пареза на ВАС е секогаш привремена и во просек трае до 3 месеци, а ретко трае подолго. Механизмот на дејствување е таков што стопирањето на ослободувањето на ацетилхолин на нивото на пресинаптичките нервни завршетоци резултира со блокада на невромускулната трансмисија на сигнали, што предизвикува хемиска денервација на сите мазни мускули

што играат улога на сфинктери во организмот на човекот доколку во нив се нанесе БТ. Иако хемиската денервација со ботулински токсин главно била користена за ослабнување на тонусот на напречно набраздената мускулатура како кај состојбата на тортиколис и во козметички цели, во последниве триесетина години активно се користи и за намалување на тонусот на мазната мускулатура во составот на гастроинтестиналниот тракт (45). Во моментот се достапни два типа БТ (тип А и тип Б). Повеќето студии (> 90 %) поврзани со терапијата на ХАФ се изработени со примена на типот А, но притоа сè уште не постои консензус во поглед на дозата, на најсоодветното место за апликацијата и на бројот на третмани (46, 47). Иако овој метод се користи ширум светот веќе долго време, сè уште не постојат цврсти препораки за ИТБТ и таа е предмет на активна дебата. Понатаму, во случаите каде што има простор за повторување на терапијата, не постојат широкоприфатени и точноутврдени временски интервали за тоа, ниту пак за бројот на третмани што треба да се применат. БТ се инјектира во ВАС и го намалува неговиот тонус, при што дејството започнува по 2 до 3 часа од инјектирањето, а болката по неговата примена почнува да се намалува по 2 до 7 дена, додека пријавените стапки на зараснување варираат од 44 до 96 %. Според студија публикувана минатата година, ИТБТ стана препознатлива и се етаблираше на колопроктолошката сцена, токму како резултат на високите стапки на инконтиненција и на инвазивноста на хируршките методи. Во споредба со нив, ИТБТ е поедноставна, поевтина, минимално инвазивна, добро се поднесува, не бара анестезија, се спроведува најчесто во амбулантски услови и без потреба од долготрајни боледувања и отсуство од работа. Долготрајниот ефект без никакви симптоми во периодот на следење од 5 години изнесува 65 %, со минимален ризик за несакани ефекти и можност терапијата да се повтори доколку првично е неуспешна. Стапката на комплетна санација според овие резултати изнесува високи 80 % (48). Кај 0 – 12 % од третираниите можна е појавата на инконтиненција и стапката директно зависи од применетата доза на БТ, при што секогаш е привремена (49). Лезијата на ВАС што ја предизвикува ИТБТ е секогаш привремена, па затоа само дел од пациентите развиваат привремена инконтиненција на флатус (до 18 %) и на фекални маси (до 5 %), кои на крај целосно се повлекуваат (50). На овој начин констатираните компликации се релативно бенигни. Генерално, сите компликации од ИТБТ се делат на задолжителни и факултативни. Споменатите претходно се сметаат за задолжителни, додека во втората категорија спаѓаат перианалниот хематом, тромбозата и некои поретки состојби (51). Стапката на појава на тромбоза е релативно ниска (само 1,1 % во една студија) [52]. Притоа, не е констатирано дали тоа зависи од местото на инјектирање на БТ, од

волуменот на растворот што се нанесува при ИТБТ или, пак, од големината на иглите што се употребуваат (52, 53). Факултативните несакани ефекти се смета дека се должат на ширењето на БТ од аналната регија во далечните мускули преку циркулацијата. Така, регистрирани се ретки случаи на појава на *flu-like* синдром (3 %) и спорадични случаи на епидидимитис (52, 53). Безбедноста на ИТБТ е потврдена како за БТ со ирско потекло – Ботокс (*Botox*®) така и за англиската формулација на овој препарат – Диспорт (*Dysport*®), за кој порано се сметало дека има поголема тенденција за продор во системската циркулација (53). Инаку, на фармацевтскиот пазар постојат уште две формулации на БТ – Ксеомин (*Xeomin*®) и Миоблок (*Myobloc*®).

Конечно, ваквиот метод потенцијално ги надминува сите проблеми поврзани со евентуалната појава на мајорна перзистентна инконтиненција, која се регистрира кај хируршките форми на терапија. Иако ХАФ претставуваат бенигна состојба, интересот за нив не опаѓа подолго време. Во прилог на ова сведочи фактот што од 1966 до 2010 година се публикувани повеќе од 75 рандомизирани проспективни студии на оваа тема со 49 споредби на различните видови медикаментозни и хируршки форми на терапија (11).

Оттука произлегува и еден од мотивите за создавањето на овој докторски труд.

1.7.1.4. НОВИ НЕПОТВРДЕНИ ФОРМИ НА ТЕРАПИЈА

Во литературата опишани се и нови, иновативни, но сè уште непотврдени конзервативни форми на терапија што се однесуваат на примената на нови медикаменти и помагала (54). Така, инјекциската терапија со гониатоксин (*gonyautoxin*) се засновува на примената на гониатоксини, кои претставуваат неколку слични токсични молекули што се природен производ на одредени видови алги. Се вбројуваат во групата на сакситоксини и до моментот се опишани 8 молекули од овој тип што се именувани од гониатоксин 1 (*GTX-1*) до гониатоксин 8 (*GTX-8*). Резултатите главно потекнуваат од мали неконтролирани студии со мали примероци на пациенти и покажуваат дека гониатоксинот е ефикасен за намалувањето на спазмот на ВАС, за подобрувањето на болката и за процесот на заздравувањето на ХАФ (55). Оттаму, се смета дека оваа терапија може да биде замена на ИТБТ, иако до моментот нема публикувани компартивни студии за директна споредба на ефектите на гониатоксин и на ботулински токсин А. Во една друга публикација се споменува примената на т.н. постериорно перианално помагало кое претставува еден вид модификација на тоалетна школка, кое ги намалува симптомите кај пациенти со ХАФ и кое можеби во иднина ќе се употребува како додаток на сите стандардни форми на терапија (56).

Во една мултицентрична студија спроведена во 24 клинички установи, обработена е локалната примена на бетанехол (*bethanechol*), кој дејствува како агонист на мускаринските рецептори и утврдено е дека предизвикува дозозависна редукција на аналниот притисок, со максимум 24 % редукција при примената на локален бетанехол во концентрација од 0,1 %. Во истата студија регистрирана е стапка на санација на ХАФ од 60 % по 8 недели терапија, без ниту еден пријавен случај на несакани ефекти. Иако овие резултати навидум се убедливи, неспорно е дека се потребни големи проспективни студии пред да се изведат трајни заклучоци и да се дадат конкретни терапевтски препораки (57).

1.7.2. ХИРУРШКИ ФОРМИ НА ТЕРАПИЈА

Хируршки форми на терапија – оперативниот третман е резервиран за пациенти кај кои ХАФ не зараснуваат и покрај примената на соодветната медикаментозна терапија. Целта на хируршките форми на терапија е иста како и кај медикаментозните, односно да се опушта тонусот на ВАС, а со тоа да се подобри и локалната циркулација. Оперативните техники што најчесто се применуваат се многубројни и тука спаѓаат: аналната дилатација, отворената или затворената латерална интерна сфинктеротомија, постериорната средишна сфинктеротомија, фисуректомијата, препокривањето на фисурите со кожен *флап* со мала должина итн. Едни од најпопуларните и одамна прифатени техники за третман на ХАФ се аналната дилатација и ЛИС, од кои последнава е воведена од страна на Ејсенхаммер (Eisenhammer) во 1959 година (58). Оваа процедура се состои од раздвојување и дисекција на ВАС од неговиот најдистален крај во должина која вообичаено е еднаква на должината на фисурата или сè до назабената линија (*linea dentata*). Може да се спроведе како отворена техника или со супкутан (затворен) пристап. Зараснувањето по сфинктеротомијата е поверојатно доколку се направи на левата или на десната странична позиција, а не на предната или на задната средишна анална линија. Самата ХАФ не е предмет на хируршка терапија (на пример фисуректомија), освен доколку поради атипичен изглед треба да се направи биопсија на фисурата.

Хируршките форми на терапија, меѓу кои и ЛИС, која претставува златен терапевтски стандард со успешност од околу 95 %, се поврзани со ризик за појава не само на привремена туку и на трајна минорна и поретко на мајорна фекална инконтиненција кај 4 – 10 % од случаите (38). Во минатото, до осумдесеттите години на дваесеттиот век, се сметало дека морбидитетот од овие процедури е исклучително низок, и тоа првенствено инконтиненцијата (59), но во подоцнежните студии од периодот на деведесеттите години

констатирано е дека е значително поголем (60), што било директна причина за силен ентузијазам во потрагата по нови форми на терапија што не употребуваат каква било техника на инцизија на аналниот сфинктер. Оттаму, со право мајорната перзистентна инконтиненција според некои авторитети се смета за неприфатлива компликација при терапијата на бенигните состојби и на заболувањата во кои спаѓаат и ХАФ (61). Токму по примената на разните варијанти на анална дилатација, аналната инконтиненција не е регистрирана во толку висок процент колку кај останатите хируршки техники, кај пациенти што немаат претходни оперативни оштетувања на аналниот сфинктер (61).

Интересот за аналната дилатација како стара тераписка процедура, од временска гледна точка, од самите почетоци на воведувањето на оваа техника од страна на Рекамиер (Recamier) уште во 1838 година (62) па до денес, се чини дека не исчезнува целосно. Принципот на нејзиното изведување во варијантата познатата како Лордова техника [36, 37, 63], која првпат била воведена за лекување на хемороидалната болест, а подоцна и за третман на ХАФ и, како што е опишана во деведесеттите години на минатиот век, оди по следниов редослед: на почеток се прави дигитален преглед со показалецот на доминантната рака. Потоа се внесуваат два прста од другата рака и се повлекуваат странично истовремено со прстот од првата рака со кој се влече на спротивната страна, додека е пациентот поставен во коленолакотна положба или е легнат на грб. Притоа се чувствува тонусот на ВАС, кој најчесто е поставен на нивото на аноректалната линија. Доколку е присутен спазам со хипертонус на аналниот сфинктер, тогаш може да се очекува дилатацијата да биде успешна. Дилатацијата мора да се изведе нежно и контролирано. Опишано е дека се започнува со внесување на показалците од двете раце, а потоа постапно се внесуваат сè повеќе прсти сè до момент додека не се совлада тонусот на аналниот сфинктер. Дилатацијата секогаш се прави на лева и на десна странична позиција, односно на позиција на 9 и на 3 часот. Се избегнува дилатација во насока на 12 и на 6 часот за да не се предизвика оштетување на ВАС онаму каде што е почувствителен. Препораката била дилатацијата да биде интензивна со внесување по 4 прсти од двете раце, но постапна и временски да трае 3 – 4 минути, за мускулните влакна на ВАС да се растегнат, а не да се раскинат. Се сметало дека вообичаено треба да се внесат 6 – 8 прсти, со коментар дека, колку тонусот на ВАС е поголем толку дилатацијата треба да биде пообемна. Инаку, оригинално, процедурата од страна на Лорд П.Х. (Lord PH) се спроведувала во два дела. Првиот дел од третманот, односно аналната дилатација, се изведувал во операциска сала со општа анестезија; додека вториот дел од процедурата бил спроведуван од страна на самите пациенти, со

примена на специјално осмислен анален дилататор што треба да биде внесен со целата негова должина и да остане во таа позиција една минута. Дилататорот бил внесуван 14 дена секојдневно; потоа последователно еднаш на два дена во период од 14 дена; потоа двапати неделно во рамките на две недели; па еднаш неделно во две недели и на крај во 6 месеци по еднаш месечно (63). Додека трае процедурата се чувствуваат и контракции на долниот дел од ректумот, што е вообичаена и очекувана реакција. За да биде правилно спроведена, според тогашните ставови, за време на АД луменот на ректумот треба да биде видлив во перспектива. Во предупредувањата во врска со процедурата сепак се наведува нешто спротивно, односно дека се менува степенот на дилатација и секогаш е подобро да се направи премалку отколку премногу. Крајна препорака е дека доволно е да се испочитува правилото: „4 прсти во времетраење од 4 минути“. Препораката денес значително помалку се применува бидејќи интервенцијата е болна кога се прави без општа или на спинална анестезија, но и поради констатираната постинтервентна појава на анална инконтиненција, како и кај другите хируршки процедури. Сепак, сè уште постојат коментари и изјави дека кога ќе се направи правилно, резултира со брзо намалување на болката кај пациентите со ХАФ. Процедурата може да се изведува не само со општа или со спинална анестезија, туку и со примена на локални анестетици. Во согласност со фактот дека ВАС е дилатиран, минувањето на фекалните маси е олеснето и ова влијае на симптомите, и тоа првенствено со намалување на болката (63).

Во прилог на тоа дека овој метод навистина не губи популарност, сведочат многубројните варијанти на техниката што се воведени во поново време и применувани со променлива успешност, но достојна за почит. Така, покрај Лордовата техника на мануелна анална дилатација (МАД) [36, 37], познати се и: ендоскопската анална дилатација (64), пневматската анална балон-дилатација (65), контролираната интермитентна анална дилатација (66) и некои други. И додека традиционално аналната дилатација се изведувала со вметнување на прстите од двете раце од страна на оператор во аналниот канал, во поново време, покрај варијантите на примената на разни дилататори наведени претходно, се споменува и употребата на дилататори слични на *бужии*, што може да дејствува значително помалку трауматски на ВАС. Во студија публикувана во 2010 година, во која е применета оваа техника, направена е споредба меѓу ефектите од терапијата со локален ГТН и со анална дилатација. Испитаниците од групата третирана со дилатација биле обучени да применуваат сет анални дилататори слични на *бужии* (*Dilatan, Sapi-Med, Alessandria, Italy*) во домашни услови. Методот се

применувал на тој начин што дилататорите претходно се затоплени во времетраење од 15 минути во топла вода и се подмачкуваат со посебен тип на крем (*Dilatan crema, Sapi-Med, Alessandria, Italy*), по што биле внесувани во аналниот канал од страна на самите пациенти и задржувани во таа позиција по 10 минути двапати дневно (наутро и навечер). Процедурата пациентите ја повторувале 3 недели, почнувајќи со употреба на мали дилататори (со пречник 20 – 23 mm), потоа користеле дилататори со средна големина (23 – 27 mm) и на крај употребувале големи дилататори (30 mm) [67].

Кога се анализираат меѓусебно хируршките техники, јасно е дека латералната интерна сфинктеротомија е поефикасна во споредба со аналната дилатација за намалувањето на пропорцијата на пациенти со ХАФ со повторена појава на болеста кои се веќе еднаш третирани. Сепак, значењето на оваа констатација зависи од начинот на којшто се анализираат податоците. Она што останува непознато е дали ЛИС е поефикасна од одредени конкретни варијанти на аналната дилатација, како што се пневматската балон-дилатација, контролираната интермитентна дилатација или аналната дилатација со дилататори слични на *буџии*, за редукција на повторената појава на ХАФ кај третираните пациенти (25).

До моментов е публикувана барем една метаанализа насочена кон иследување на различните техники на анална дилатација, со датум на пребарување до март 2011 година (68), во која се вклучени девет рандомизирани контролирани студии (РКС) [6 РКС со примена на класична АД кај вкупно 385 испитаници; 1 РКС со 108 испитаници третирани со АД во комбинација со примена на медикаменти; 1 РКС за примена на пневматската балон-дилатација со 49 испитаници и 1 РКС за примена на контролираната интермитентна анална дилатација кај 40 испитаници]. Ова, само по себе, и покрај бројните противења, упатува на популарноста на аналната дилатација како терапевска опција и денес.

1.8. НЕПОЗНАТИ ВО ЛЕКУВАЊЕТО НА ПРИМАРНИТЕ ХРОНИЧНИ АНАЛНИ ФИСУРИ

Во услови на многубројни студии кои до моментов се публикувани за терапијата на ХАФ, сè уште постојат многубројни непознати за оваа проблематика.

- Така, не е познато дали сигурно аналната дилатација е поефикасна од локалниот ГТН и од ККБ при лекувањето на болните со ХАФ, притоа имајќи го предвид фактот што локалниот глицерил тринитрат носи одреден степен на ризик за појава на главоболка како несакан ефект.

- Аналната дилатација со сите нејзини варијанти е веројатно помалку ефикасна од ЛИС при третманот на болните со ХАФ, но сепак не е познато дали ова зависи од типот на методот на анална дилатација која се применува и дали сигнификантноста на резултатите зависи од типот на анализата што ќе се примени.

- Сè уште не е познато дали стапките на минорна и на мајорна анална инконтиненција се повисоки или се пониски кај различните варијанти на анална дилатација во споредба со ЛИС и со останатите класични хируршки техники на лекување.

- Врз основа на достапните податоци, сè уште не е познато дали пневматската балон-дилатација и контролираната интермитентна анална дилатација се поефикасни од ЛИС при лекувањето на пациентите со ХАФ. Ова прашање останува актуелно, иако според резултатите од неколку мали РКС, контролираната интермитентна анална дилатација е можеби еквивалентна на сфинктеротомијата при лекувањето на ХАФ, со наводно мал ризик за појава на инконтиненција.

1.9. ПРЕВЕНЦИЈА

Превенцијата на аналните фисури најдобро може да се постигне преку избегнување на појава на констипација и на дијареа. Нормалниот цревен хабитус, а со тоа и здравото и уредното празнење ја спречуваат потребата од напрегање за време на дефекација. Ова најлесно може да се постигне преку внесување храна богата со целулозни влакна и преку внесување доволна количина течности. Со други зборови, постои потреба од брз и навремен третман не само на хроничната туку и на акутната констипација, како и третман на сите случаи со профузна дијареа.

МОТИВ

2. МОТИВ

Главен мотив за создавањето на овој докторски труд е доскорешната застапеност и можност за лекување на ХАФ во Р Македонија само со примена на старите форми на локална медикаментозна терапија (во вид на масти и на супозитории кои не дејствуваат во согласност со патофизиолошкото начело за потребата од намалувањето на тонусот на ВАС и од подобрувањето на локалната перфузија) и на хируршките форми на терапија.

Лекувањето на болните со ХАФ на Универзитетската клиника за гастроентерохепатологија, Медицински факултет, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје се спроведува уште од нејзините почетоци во 1946 година, кога е основана како оддел во рамките на формираната претходно Клиника за интерна медицина, за подоцна одделот да стане независна клиника во 1976 година. Универзитетската клиника за гастроентерохепатологија е единствената институција од терциерен тип во Република Македонија која обезбедува неопходна здравствена заштита во областа на гастроентерологијата и на хепатологијата за околу два милиони жители, па оттаму е и разбирливо тоа што најголемиот дел од пациентите со анални фисури на крај се јавуваат на Клиниката, барем што се однесува до нивната дијагностичка, односно ендоскопска обработка. Досега, во доменот на гастроентерологијата, за оваа проблематика во Р Македонија не е изработена ниту една проспективна студија за примената на инјекциската терапија со ботулински токсин А кај пациенти со ХАФ, ниту пак за локалната примена на ККБ, со исклучок на единечни куси анализи за други форми на терапија кои опфаќаат краток временски период на следење со сигнификантно помал примерок на пациенти. Мотивот за изработката на оваа докторска дисертација произлезе од потребата попрецизно да се согледа успешноста и безбедноста на трите тераписки модалитети, односно на инјекциската терапија со ботулински токсин А (чијашто примена започна на Клиниката за гастроентерохепатологија во 2013 година), на локален нифедипин во комбинација со лидокаин и на мануелната анална дилатација. Резултатите од оваа студија ќе помогнат да се прикаже состојбата со неоперативените тераписки можности за лекување на пациентите со ХАФ во Р Македонија и ќе овозможат споредба на резултатите со оние што се достапни во светската литература.

ЦЕЛИ

3. ЦЕЛИ

3.1. ПРИМАРНА ЦЕЛ

Примарната цел на овој труд е да се спореди клиничкиот одговор и успешноста на инјекциската терапија со ботулински токсин А наспроти терапијата со анална дилатација и со локален нифедипин во комбинација со лидокаин при третманот на примарните хронични анални фисури.

3.2. СЕКУНДАРНИ ЦЕЛИ

1. Да се спореди појавата на несакани ефекти, пред сè инконтиненцијата и нејзиниот степен меѓу пациентите со примарни хронични анални фисури третирани со инјекциска терапија со ботулински токсин А, со техника на анална дилатација и со примена на локален нифедипин во комбинација со лидокаин.

2. Да се проценат клиничко-демографските карактеристики на пациентите во моментот на поставувањето на дијагнозата, кои би имале предиктивна вредност како фактори на ризик за успешноста од третманот на примарните хронични анални фисури и нивната подобра или полоша прогноза за сите три форми на терапија.

3.3. РАБОТНИ ХИПОТЕЗИ

1. Примената на аналната дилатација како инвазивен метод и форма на терапија се одликува со повисока стапка на санација, а со тоа и поголема успешност, во споредба со конзервативните и локални форми на терапија со ботулински токсин А и комбинацијата од нифедипин и лидокаин. Аналната дилатација е супериорна во однос на нив. Аналната дилатација е безбедна техника што опстојува долго време, покажува добри резултати и треба да се земе предвид кај сите пациенти со ХАФ пред да се применат останатите хируршки форми на терапија.

2. Кај конзервативните медикаментозни локални форми на терапија, стапката на санација на ХАФ кај испитаниците третирани со ботулински токсин А е повисока во споредба со испитаниците третирани со локална примена на комбинацијата од нифедипин и лидокаин.

3. Кај испитаниците третирани со анална дилатација, стапките на морбидитет и на компликации, и тоа првенствено појава на крвање и на инконтиненција, се повисоки во

споредба со испитаниците третирани со ботулински токсин А и со комбинација од локален нифедипин и лидокаин.

4. Постојат конкретни фактори на ризик за појавата на ХАФ кои произлегуваат од карактеристиките на пациентите во моментот на поставувањето на дијагнозата.

5. Постојат фактори што имаат конкретна предиктивна вредност во однос на подобра или полоша прогноза од примената на иследуваните терапевтски методи на анална дилатација, на инјекциска терапија со ботулински токсин А и на локална примена на комбинација од нифедипин и лидокаин.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ

4. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ

4.1. ДИЗАЈН НА ИСТРАЖУВАЊЕТО

Студијата е дизајнирана како контролирана ретроспективно-проспективна лонгитудинална студија спроведена на Универзитетската клиника за гастроентерохепатологија во период од март 2015 година до март 2018 година. Проспективното време на спроведувањето на студијата соодветствува со потребниот период за соодветно собирање и за следење на планираните три примероци на испитаници; односно сè додека комплетно не беа анализирани минимум 90 пациенти, поделени во три групи составени од минимум 30 испитаници, третирани со ИТБТ, со мануелна анална дилатација и со локална терапија со нифедипин во комбинација со лидокаин, соодветно. За исполнувањето на целите на истражувањето користени се податоци добиени од самите пациенти, од лични согледувања на истражувачот и од податоци од достапната медицинска документација на испитаниците.

4.2. КРИТЕРИУМИ ЗА СЕЛЕКЦИЈА

Селекцијата на испитаниците во студијата е направена според однапред утврдени критериуми за вклучување и за исклучување, дефинирани во согласност со индикациите за третман на пациентите што имаат ХАФ со ИТБТ, со анална дилатација или со локална терапија со нифедипин во комбинација со лидокаин, како и почитување на етичките аспекти на истражувањето.

4.2.1. КРИТЕРИУМИ ЗА ВКЛУЧУВАЊЕ

- Сите вклучени пациенти во студијата се на возраст меѓу 18 и 80 години.
- Сите вклучени пациенти имаат објективни, односно клинички и ендоскопски потврдени примарни ХАФ.
- Пациенти со претходно направена тотална колоноскопија и пациенти на возраст под 50 години со негативна фамилијарна анамнеза за колоректален карцином со претходно направена тотална колоноскопија или сигмоидоскопија во комбинација со иригографија, со задолжителен ендоскопски опис на точната позиција на фисурата и на нејзините морфолошки карактеристи.
- Пациенти со минимално траење на аналната болка од 6 недели пред отпочнувањето на лекувањето.

- Пациенти со желба и подготвеност за учество. Сите пациенти вклучени во студијата доброволно потпишуваат писмена информативна согласност.

4.2.2. КРИТЕРИУМИ ЗА ИСКЛУЧУВАЊЕ

- Присуство на акутна анална фисура.
- Присуство на инфламаторна цревна болест (улцеративен колитис или Кророва болест).
- Присуство на активно локално или дисеминирано малигно заболување.
- Присуство на туберкулоза или потврдена саркоидоза.
- Присуство на перианални фистули и апсцеси.
- Планирана или потврдена бременост.
- Докажана алергија на ботулински токсин, на калциумови канални блокатори или на лидокаин.
- Паралелна хронична орална терапија со калциумови канални блокатори.
- Податок за претходна примена на локални ККБ или третман со МАД.
- Присуство на локална инфекција.
- Третман истовремено со хемотерапија или со локална радиотерапија.
- Претходен оперативен третман во аналната регија поради која било индикација.
- Присутна хемороидална болест од четврти степен.
- Отсуство на желба и подготвеност за учество во студијата.

4.3. ПРЕДИНТЕРВЕНТНА КЛИНИЧКА ПРОЦЕНКА И КАРАКТЕРИСТИКИ НА ПАЦИЕНТИТЕ СО ПРИМАРНИ ХРОНИЧНИ АНАЛНИ ФИСУРИ

4.3.1. АНАМНЕСТИЧКИ ПОДАТОЦИ

- Полова и возрасна распределба.
- Просечно времетраење на симптомите на болеста пред интервенцијата во однос на појавите на болка, крвавење и пруритус.
- Интензитет на симптомите на болка и крвавење изразен преку *scor*-ови за симптоми од линеарната визуелна аналогна скала.
- Минати заболувања, присуство и тип на тековни коморбидни состојби.
- Цревен хабитус во смисла на присуство или отсуство на констипација.
- Анамнеза за алергии.

- Анамнестички податок кај припадничките на женскиот пол за бројот на бремености завршени со вагинално породување.
- Анамнестички податок за типот на направениот долнодигестивен ендоскопски преглед при потврдувањето на дијагнозата и увид во нејзината документација.

4.3.2. ФИЗИКАЛЕН СТАТУС

Комплетен физикален преглед со статус на абдомен и посебен осврт на аналната и на перианалната регија со примена на надворешен анален и на локален дигитален аноректален преглед за откривање на евентуалното присуство на анален спазам и на придружни клинички манифестации, а особено во насока на присуството на хемороидална болест, односно внатрешни хемороидални јазли со одредување на степенот на еволуцијата на болеста, бројот на присутни анални фисури и нивната точна позиција по квадранти.

4.3.3. ЛАБОРАТОРИСКИ ИСПИТУВАЊА

Лабораториски анализи со направени: крвна слика, серумска концентрација на уреа и на креатинин, ЦРП и ниво на гликемија.

4.4. МЕТОДИ

Во студијата се опфатени вкупно 94 пациенти, амбулантски обработени и/или на база на хоспитализација во дневна болница во времетраење помало од 24 часа пред и максимум 24 часа по интервенцијата. За исполнувањето на целите на истражувањето и за тестирањето на поставените работни хипотези во рамките на студијата, пациентите беа поделени во три групи. Првата група испитаници се третирани со инјекциска терапија со ботулински токсин А, втората група со МАД и третата група со примена на локална терапија со нифедипин во комбинација со лидокаин. Еден ден пред интервенцијата сите пациенти беа прочистени со примена на раствор на макрогол (*macrogol = polyethylene glycol 4500*), како дел од прединтервентната подготовка. Сите процедури беа спроведени од страна на истиот гастроентеролог. Постинтервентно сите пациенти беа советувани да внесуваат зголемена количина на целулозни влакна во исхраната и зголемено количество на течности. Кај ниту еден од пациентите во рамките на утврдените групи не беше применета каква и да е друга дополнителна форма на терапија, ниту беше дозволен ниту беше направен премин од една во друга форма на терапија. Кај сите испитаници при

вклучувањето во студијата, по добиена писмена информативна согласност, беше правена аноскопија по претходно извршен надворешен аналан преглед и аноректален дигитален преглед, за комплетирање на физикалниот наод. По првичниот третман со која било од трите методи, пациентите клинички беа следени во интервали од 4 и од 12 недели по интервенцијата, односно по отпочнувањето на терапијата во групата третирана со локална примена на нифедипин во комбинација со лидокаин, во поглед на сите иследувани параметри. Независно од закажаните контроли на овој начин, при евентуално влошување на симптомите испитаниците имаа можност на нивно барање да се консултираат со истражувачот во секое време.

4.4.1. ИНСТРУМЕНТИ ВО СТУДИЈАТА

4.4.1.1. АНОСКОПИЈА

Аноскопијата е ендоскопски метод на иследување при што се употребува мал ригиден инструмент со тубуларна форма изработен од пластика или почесто од хромиран метал, познат како аноскоп или аналан спекулум. Инструментот се внесува неколку сантиметри во аналниот канал и во почетниот дел на ректумот за да се увидат евентуалните патолошки промени на овие делови. Аноскопијата се применува за дијагностицирање на: хемороидална болест, анални фисури, аноректален карцином, анални фистули, ректален пролапс, одредени инфламаторни процеси, апсцеси итн.

Кога ХАФ се анализираат аноскопски, задолжително е да се опише позицијата на фисурата, односно нејзината точна позиција; морфолошките карактеристики, по можност длабочината и нејзината должина; поставеноста во однос на аналниот канал, односно анодермалниот спој, во смисла дали фисурата се протега најмногу кон надворешноста на аналниот канал и кон некоја од комисурите или, пак, навнатре во насока на внатрешниот аналан венец. Кај ИТБТ понекогаш, иако поретко, апликацијата на ботулински токсин во ВАС може да се направи и низ работниот канал на аноскопот, иако почесто тоа се прави под директна визуелна контрола по завршувањето на аноскопскиот преглед. Аноскопијата се применува и при контролните прегледи за да се потврди целосната морфолошка санација на ХАФ, дефинирана како нејзина комплетна епителизација.

Прегледот најчесто се прави во ендоскопска сала, а поретко во оперативски сали. Пациентите треба да ја соблечат својата долна облека и да легнат во лев латерален декубитус или, почесто, да се постават во коленолакотна положба со свиткани коленици, при што градниот кош лежи и се допира непосредно на работната маса за преглед. На

овој начин глутеалната регија и аналниот отвор се доволно истакнати за преглед. Аноскопите се инструменти со должина од 5 до 10 cm и со ширина на работниот канал вообичаено околу 2,5 cm, односно колку што е пречникот на оформените хумани фекаломи во услови на уредно цревно празнење. Медицинската сестра, којашто асистира додека трае целата процедура, го подмачкува инструментот со гел лубрикант, ги подготвува планираните акцесории за употреба и му ги предава на докторот, а потоа, по извршениот надворешен анален преглед и дигитален аноректален преглед, кои се задолжителни, докторот нежно го вметнува аноскопот во аналниот канал сè до ампулата на ректумот и до внатрешниот анален венец, во зависност од неговата должина. Притоа, секој аноскоп има водич-троакар кој го олеснува внесувањето и по вметнувањето на инструментот се отстранува. За време на вметнувањето, пациентите треба да се напрегнат како при акт на дефекација, а потоа да се опуштаат. Ова го олеснува вметнувањето на инструментот.

Независно од тоа дали станува збор за фиброоптички аноскоп со вграден извор на светлина или, пак, за аноскоп при чија употреба се користи надворешен извор на светлина, доколку пациентот е претходно добро прочистен, лекарот има јасен поглед на аналниот канал и на дисталниот дел од ректумот. На крај, инструментот се вади полека и прегледот е завршен.

За време на прегледот пациентот може да чувствува притисок и да доживее чувство слично на нагон за празнење, но ова е нормално. Повеќето од пациентите не чувствуваат болка за време на аноскопијата. Процедурата овозможува да се земат биопсии од констатираните промени, а се користи и за лигација на внатрешни хемороидални јазли, како и за апликација на ИТБТ. Стандардно се изведува амбулантски.

Што се однесува на подготовката, задолжително е претходно прочистување за прегледот да биде прецизен, а и за да можат пациентите да се чувствуваат попријатно.

Не постојат значителни ризици од аноскопијата. Понекогаш, особено доколку е присутна напредната хемороидална болест, можна е појава на необилно крвање по отстранувањето на инструментот. Непосредно по завршувањето на интервенцијата, пациентите може да им се вратат на своите нормални секојдневни активности, освен во случаи кога имаат конкретен здравствен проблем или се предмет на одредена тераписка интервенција.

4.4.1.2. ФОРМУЛАРИ

Во рамките на истражувањето, за да се исполнат поставените цели и за да се тестираат работните хипотези, користени се формулари наменски составени за оваа цел. И тоа, како формулар за прв преглед на денот на интервенцијата и за вклучување во студијата така и формулари за прва и за втора контролна визита. Пополнувањето на формуларите е спроведено од страна на истражувачот со гарантирана тајност на податоците дадени од страна на пациентите.

- Првиот дел од Формуларот за прв преглед се однесува на општите демографски податоци, како што се: возраст и припадност кон возрасна група; полова припадност; место на живеење; датум на интервенција и тип на интервенција што била применета; начин на спроведување на интервенцијата (амбулантски или болнички); анамнестички податоци од пациентите во однос на симптомите и знаците и за нивниот интензитет (болка, крвавење, пруритус); број на вагинални породувања кај припадничките на женскиот пол; тип на ендоскопска интервенција што е направена за дијагностицирање на ХАФ пред вклучувањето во студијата и наоди од извршен физикален преглед, во смисла на локален статус и аноскопски наод со надворешен аналан преглед, ректален дигитален преглед и аноскопија, со одредување на евентуално присуство на хемороидална болест и нејзиниот степен на еволуција, присуството на спазам на ВАС, како и бројот и позицијата на констатираните фисури. Вториот дел од формуларот за прв преглед и интервенција се однесува на податоци за евентуално присутни коморбидни состојби и пресметка на индекс на коморбидитети (*Charlson Comorbidity Scoring System*) со очекувано време на преживување, како и резултати од следените лабораториски анализи.

- Првиот дел од Формуларот за прва контролна визита по 4 недели, покрај регистрираните претходно општи демографски податоци, нумеричките и атрибутивните белези, споменатите претходно анамнестички податоци и наодот од извршениот физикален преглед и направената аноскопија со наведените претходно следени промени, како и вредностите на следените лабораториски анализи, содржи и анамнестички податоци за евентуално целосното повлекување на следените симптоми и времето до нивното исчезнување, како и за евентуалната појава на несакани ефекти, во смисла на развојот на инконтиненција или на локални компликации од типот на алергиска реакција, локална инфекција или хематом. Вториот дел од формуларот за прва контролна визита содржи *Pescatori scor* за степенување на аналната инконтиненција, за пациентите кај коишто е регистрирана.

- Формуларот за втора контролна визита по 12 недели е практично еднаков со оној од првата контролна визита, и тоа како во првиот така и во вториот дел, со таа разлика што во него се регистрирани два дополнителни податоци, односно податок за евентуалното време до враќањето на нормалните активности и податок за деновите на отсуство од работа, односно за искористеното боледување.

4.4.2. ИНЈЕКЦИСКА ТЕРАПИЈА СО БОТУЛИНСКИ ТОКСИН А

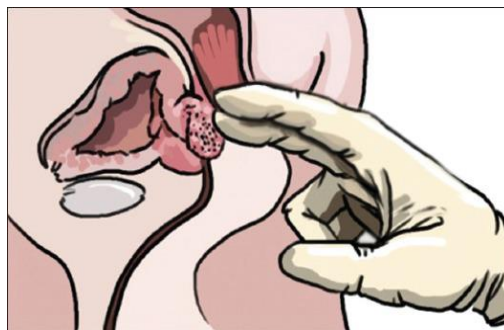
Инјекциската терапија со ботулински токсин А е спроведена со примена на Клостридиум ботулински А токсин (*Clostridium botulinum A toxin*) – хемаглутиниращки комплекс (*Dysport®*, Ipsen Biopharm Ltd, Wrexham, United Kingdom) во форма на прашок за раствор за инјектирање, спакуван во вијала со волумен од 3 ml која содржи 500 единици (U) ботулински токсин А, претходно сместен и чуван во разладувач на 2 – 8 °C, а потоа растворен со sol. NaCl, а 0,9 % во количина од 2,5 ml, со што е добиена концентрација од 200 U/ml. По ова и по претходна дигитална палпација на ВАС со палецот и со показалецот од левата рака, растворот направен на овој начин кај секој пациент е аплициран на двете страни од ХАФ во ВАС, во доза од 10 U од секоја страна, односно вкупна доза од 20 U и волумен на раствор од 0,05 ml на едната страна, односно на двете страни вкупно инјектиран е 0,1 ml волумен (слика 2). Апликацијата е спроведена во коленолакотна положба на пациентите со примена на инсулински шприц од 1 ml со 10 поделки и игла со должина од 10 mm, 25 G. Апликацијата се реализираше по извршен задолжителен првичен преглед со аноскоп (*Hirschmann 65 mm/2-9/16 in 3/4 in*) со можност за детален преглед и за увид на местото, на поставеноста и на морфолошките белези на ХАФ, со асистенција на сестра за ендоскопија која помага за време на целата процедура, како и за време на апликацијата кога е неопходно добро да се рашири глутеалната регија од двете страни. Процедурата е спроведена без примена на локална анестезија.



Слика 2: Техника на апликација на инјекциска терапија со ботулински токсин А

4.4.3. МАНУЕЛНА АНАЛНА ДИЛАТАЦИЈА

Аналната дилатација, како мануелна техника, кај сите пациенти беше извршена со примена на локален анестетик со употреба на 20 % лидокаин во форма на гел во туба со апликатор. За време на изведувањето на интервенцијата, пациентите беа поставени во коленолакотна положба. По ставањето на медицински ракавици, истражувачот го подмачкуваше аналниот канал со дополнителна количина од локалниот анестетик во форма на гел. За да се минимизира ризикот од појавата на несакани ефекти, беше применета варијанта на Лордовата техника со примена на поинаква техника и различно времетраење на спроведувањето на процедурата, и тоа на следниов начин: секоја дилатацијата се спроведуваше со првично внесување на аноскоп со можност за детален преглед на местото на ХАФ. По извлекувањето на инструментот, постапно во аналниот канал се воведуваа 3 – 4 прста само од едната рака, по што следуваше постапна странична дистракција на аналниот сфинктер дејствувајќи притоа само во насока кон позиции на 3 и на 9 часот (никогаш кранио-каудално во насока на 6 и на 12 часот) [слика 3]. Ваквата варијанта на техниката, од аспект на начинот на изведувањето и нејзиното скратено времетраење, беше применета како резултат на размислувањето дека интензитетот и степенот на страничната дистракција со примена на прсти само од едната рака се многу помали во споредба со класичната техника при која се користат прстите од двете раце, а со тоа и силата на двете подлактици во времетраење од 3 – 4 минути, па со тоа беше направен обид за намалување на ризикот од оштетување на ВАС. Времетраењето на секоја поединечна МАД беше скратено во споредба со Лордовата техника и траеше една минута. Кај случаите со појава на крвање од местото на третираната ХАФ непосредно по интервенцијата, крвањеето беше контролирано со примена на краткотрајна локална компресија со помош на газа.



Слика 3: Техника на мануелна анална дилатација со примена на една рака

4.4.4. ЛОКАЛНА ТЕРАПИЈА СО НИФЕДИПИН ВО КОМБИНАЦИЈА СО ЛИДОКАИН

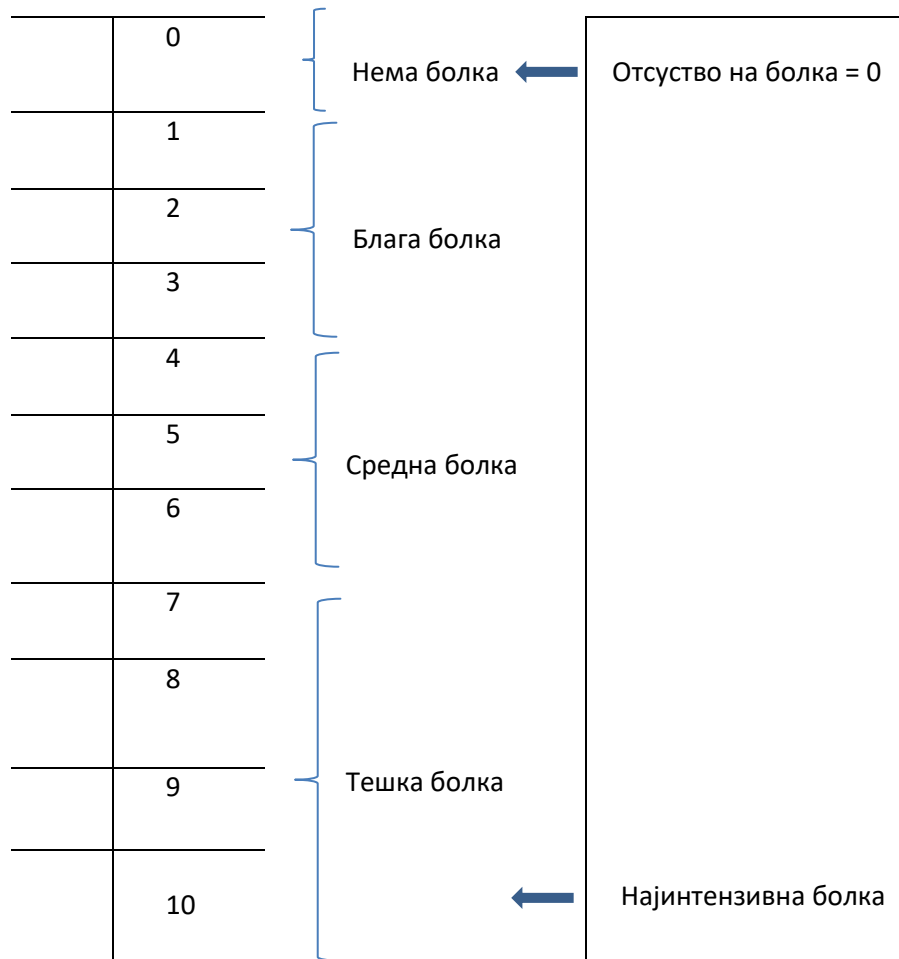
Локалната терапија со нифедипин и лидокаин е ординирана кај пациентите по задолжителна аноскопија направена претходно на денот на вклучувањето во студијата. Терапијата се состои од употреба на крем составен од нифедипин (0,3 %) и од лидокаин (1,5 %), кој се нанесува од страна на самите испитаници во домашни услови, по соодветна локална „тоалета“ на аналната регија, и тоа 2 пати во текот на 24 часа во рамките на 21 ден континуирано, со нанесување на кремот во аналниот канал во длабочина од околу 1 cm и перианално во вкупна количина од 2,5 – 3 g, што одговара на должина од околу 1 cm истиснат крем во ендоректалниот апликатор. На сите пациенти им се обрнува посебно внимание дека е неопходен висок степен на соработка од нивна страна без какви било обиди за предвремено прекинување на примената на кремот, за да се постигне задоволителен ефект од терапијата.

4.4.5. СЛЕДЕЊЕ НА ПОЈАВАТА НА НЕСАКАНИ ЕФЕКТИ

Интензитетот на аналната болка и присуството на крвавење се мерени преку примената на визуелни аналогни скали изразени од 1 до 10 (69, 70) [слика 4 и слика 5]. Визуелните аналогни скали се составени од рамна линија поделена на рамномерни поделки од 0 до 10, при што едниот крај одбележан со 0 означува отсуство на симптоми, а другиот крај одбележан со 10 означува најсилно што е можно изразени симптоми. Во согласност со анамнестички добиениот податок од пациентите, истражувачот е тој којшто повлекуваше линија врз визуелната аналогна скала. *Skor*-от од 1 до 3 означува присуство на блага болка или крвавење, од 4 до 6 – средно изразени болка и крвавење и од 7 до 10 – тешка болка, односно крвавење.

Аналната инконтиненција беше следена со примена на систем на степенување според *Pescatori scor*: А – инконтиненција на флатус и слуз, Б – течен измет, В – тврд измет и 1 – повремена појава на инконтиненција, односно помалку од еднаш неделно, 2 – појава еднаш неделно и 3 – појава секојдневно (71) [слика 6]. Воедно, следена е и појавата на евентуални локални несакани ефекти, во смисла на појава на алергиски реакции, инфекции или хематом.

БОЛКА



Слика 4: Визуелна аналогна скала за болка – извор: Measurement of pain. J Rheumato 1982 - Huskisson EC.

КРВАВЕЊЕ



Слика 5: Визуелна аналогна скала за крвање – извор: Results of visual analogue scale bleeding scores sensitivity analysis. Health Technology Assessment. Volume 19, Issue 61, July 2015.

А	– инконтиненција на флатус и слуз –	Помалку од еднаш неделно	1
		Еднаш неделно	2
		Секој ден	3
Б	– инконтиненција на течен измет –	Помалку од еднаш неделно	1
		Еднаш неделно	2
		Секој ден	3
В	– инконтиненција на оформен измет –	Помалку од еднаш неделно	1
		Еднаш неделно	2
		Секој ден	3

АИ*-степен	поени	АИ-фреквенција	поени	АИ-scor
А	1	1	1	2
А	1	2	2	3
А	1	3	3	4
Б	2	1	1	3
Б	2	2	2	4
Б	2	3	3	5
В	3	1	1	4
В	3	2	2	5
В	3	3	3	6

Слика 6: *Pescatori scor* за инконтиненција

* Анална инконтиненција

Pescatori scor:*Pescatori* = до 3 – Минорна инконтиненција, > 3 – Мајорна инконтиненција,*Pescatori* = _____

4.4.6. МЕРКИ НА ИСХОД

1. Санирање на фисурата дефинирано како нејзина целосна епителизација, потврдено со надворешен анален преглед и со аноскопија, како мерка за ефикасност на применетите тераписки методи.
2. Подобрување на состојбата дефинирано со намалување или со отсуство на болка и крвање и исчезнување на пруритусот, како мерки за ефикасност на тераписките методи.
3. Перзистирање или повторена појава на анална фисура, како мерка за неуспех.
4. Упатување на хируршко лекување, како мерка за неуспех.
5. Присуство и интензитет на болка пред интервенција и присуство или исчезнување на болката на секоја од контролите со минато време до исчезнување.
6. Присуство и интензитет на крвање пред интервенција и присуство или исчезнување на крвање на секоја од контролите со минато време до исчезнување.
7. Појава на инконтиненција и нејзино степенување како минорна или како мајорна инконтиненција.
8. Појава на локална алергиска реакција, инфекција или хематом.
9. Време потребно по интервенцијата до враќањето на нормални секојдневни активности.
10. Денови на боледување и отсуство од работа.

4.4.7. ЕТИЧКИ АСПЕКТИ

За спроведувањето на истражувањето добиена е согласност од Етичката комисија при Медицинскиот факултет во Скопје и е во согласност со Европската директива 2001/20/ЕС од Европскиот парламент и Совет од 4.4.2001 година. Сите пациенти што ги задоволуваат критериумите за вклучувањето во истражувањето беа детално запознаени со очекуваните позитивни ефекти, но и со потенцијалните ризици и компликации од примената на која било од трите методи на лекување што се предмет на ова истражување. Пред вклучувањето во студијата, обезбедена беше писмена информативна согласност за изведувањето на процедурите, потпишана исклучиво од страна на самите пациенти.

СТАТИСТИЧКА ОБРАБОТКА

5. СТАТИСТИЧКА ОБРАБОТКА

Статистичката обработка на податоците добиени за време на истражувањето ќе биде направена во статистичката програма *SPSS 13,0 for Windows*. За тестирањето на нормалноста на распределбата ќе се користат Колмогоров-Смирнов тест и Шапиро-Вилки тест (*Kolmogorov-Smirnov test* и *Shapiro-Wilki test*). Категориските белези ќе бидат прикажани со апсолутна и со релативна застапеност, квантитативните белези – со просек (*mean*), стандардна девијација (*SD*), медијана (*median*) и рангови на вредности (*IQR*).

За споредувањето на трите методи на лекување на ХАФ во однос на анализираните параметри, ќе се користат параметарски (*Student's t-test for independent and dependent samples, Wilcoxon Matched pairs mecm, Analysis of variance, ANOVA repeated measures*) и непараметарски методи од инференцијалната статистика (*Chi-square test, Mann-Whitney mecm, Kruskal-Wallis ANOVA test*).

– Униваријантна и Мултиваријантна логистичка регресивна анализа ќе се користи за определувањето на предиктивните фактори од успехот на третманот, со пресметување на однос на превага (*OR*) и 95 % интервал на доверба.

– За ниво на сигнификантност ќе биде земена вредноста на $p < 0,05$; а за високосигнификантна – вредноста на $p < 0,01$.

– Резултатите ќе се прикажат табеларно и графички.

РЕЗУЛТАТИ

6. РЕЗУЛТАТИ

Во овој дел од истражувањето прикажани се резултатите добиени со обработка и со анализа на 94 испитаници, пациенти на Клиниката за гастроентерохепатологија, со примарни хронични анални фисури. Од вкупниот број анализирани, 50 се мажи (53,2 %), а 44 се жени (46,8 %), на средна возраст од $46,6 \pm 13,9$ години во ранг 20 – 75 години. Во согласност со распределбата по возрасни групи, од вкупниот број пациенти во сите три групи, најголем дел се во возрасната група од 30 до 39 години, односно 24 пациенти (25,5 %); па следува групата на возраст од 50 до 59 години со 22 пациенти (23,4 %). Најмалку пациенти има во возрасната група од 20 до 29 години – 7 пациенти (7,45 %). Пациентите се поделени во 3 групи, во зависност од начинот на лекувањето, односно според видот на терапискиот третман: првата група ја сочинуваа 31 пациент третирани со инјекциска терапија со ботлински токсин А (ИТБТ), втората група ја сочинуваа 33 пациенти кај кои беше направена мануелна анална дилатација (МАД) и третата група од 30 пациенти третирани со локален нифедипин во комбинација со лидокаин (ЛНКЛ). Студијата е како контролирана ретроспективно-проспективна лонгитудинална студија, спроведена на Универзитетската клиника за гастроентерохепатологија во Скопје во периодот од март 2015 до март 2018 година. Сите пациенти што на прединтервентниот преглед ги исполнија условите за влез во студијата и потпишаа информативна согласност, учествуваа до нејзиното завршување, односно повратната стапка на учество (*response rate*) изнесуваше 100 %. Оттаму, не е регистрирано очекуваното отпаѓање (*drop out*) на 20 % од пациентите од истражувањето.

6.1. КАРАКТЕРИСТИКИ НА ПРИМЕРОЦИТЕ НА ДЕНОТ НА ИНТЕРВЕНЦИЈАТА И ВКЛУЧУВАЊЕТО ВО СТУДИЈАТА

Во табела 1 прикажана е половата структура на пациентите од трите групи. Машките пациенти се почесто застапени во групата третирана со мануелна анална дилатација и со локален нифедипин во комбинација со лидокаин – 54,55 % (18) и 56,7 % (17) консеквентно, додека женските пациенти почесто се застапени во групата третирана со ботулински токсин – 51,6 % (16). (табела 1)

Тестираните разлики во распределбата на машките и на женските пациенти меѓу трите групи статистички се несигнификантни ($p = 0,79$), односно групите со пациенти лекувани со ИТБТ, со МАД и со локален нифедипин во комбинација со лидокаин беа хомогени во однос на половата структура. (табела 1а)

Табела 1: Дескриптивна анализа на примероци по пол

Пол	Тип на интервенција			
	N	група 1 n=31 (%)	група 2 n=33 (%)	група 3 n=30 (%)
Машко	50	15 (48.39)	18 (54.55)	17 (56.67)
Женско	44	16 (51.61)	15 (45.45)	13 (43.33)

гр. 1: инјекциска терапија со ботулински токсин (ИТБТ)

гр. 2: мануелна анална дилатација (МАД)

гр. 3: терапија со локален нифедипин во комбинација со лидокаин (ЛНКЛ)

Табела 1а: Тестирани разлики во половата структура

Тестирани разлики – сите групи (Chi-square=0.46 p=0.79 ns)		
Тип на интервенција	група 2	група 3
група 1	p=0.058 ns	p=0.52 ns
група 2		p=0.86 ns

p(Chi-square test)

Возраста на пациентите со ХАФ беше анализирана во 6 возрасни групи. Во групата пациенти лекувани со инјекциска терапија со ботулински токсин превладуваше возрасната група од 50 до 59 години, застапена со 41,9 % (13 пациенти); групата пациенти лекувани со мануелна анална дилатација почесто ја претставуваа пациенти на возраст од 60 до 69 години и од 30 до 39 години – 27,3 % (9 пациенти); 24,2 % (8 пациенти), консеквентно; во групата пациенти лекувани со локален нифедипин во комбинација со лидокаин, 30 % (9 пациенти) беа на возраст од 30 до 39 години. (табела 2)

Шесте анализирани возрасни групи беа статистички несигнификантно различно распределени меѓу пациентите третирани со трите различни конзервативни форми на терапија ($p = 0,17$). (табела 2а)

Табела 2: Дескриптивна анализа на анализираниите групи по возрасни групи

Возрасни Групи	Тип на интервенција			
	N	група 1 n=31 (%)	група 2 n=33 (%)	група 3 n=30 (%)
20 – 29	7	1 (3.23)	3 (9.09)	3 (10)
30 – 39	24	7 (22.5)	8 (24.2)	9 (30)
40 – 49	16	6 (19.35)	6 (18.18)	4 (13.33)
50 – 59	22	13 (41.94)	5 (15.15)	4 (13.33)
60 – 69	17	3 (9.68)	9 (27.27)	5 (16.67)
70 – 79	8	1 (3.23)	2 (6.06)	5 (16.67)

гр. 1: инјекциска терапија со ботулински токсин (ИТБТ)

гр. 2: мануелна анална дилатација (МАД)

гр. 3: терапија со локален нифедипин во комбинација со лидокаин (ЛНКЛ)

Табела 2а: Тестирани разлики во анализраните групи по возрасни групи

Тестирани разлики група – сите групи (Fisher exact, p=0.17 ns)		
Тип на интервенција	група 2	група 3
група 1	p=0.15 ns	p=0.09 ns
група 2		p=0.75 ns

p(Fisher exact, two tailed)

Просечната возраст на пациентите од трите групи беше слична и статистички несигнификантно различна ($48,55 \pm 11,7$; $48,48 \pm 14,1$; $48,83 \pm 15,9$; $p = 0,99$). (табела 3)

Табела 3: Дескриптивна анализа на примероци по возраст

Тип на интервенција	Descriptive Statistics (возраст)				p value
	N	mean $\pm$ SD	std err	min - max	
група 1	31	48.55 ± 11.7	2,105	20 – 73	F=0.0054
група 2	33	48.48 ± 14.1	2,452	21 – 71	p=0.99 ns
група 3	30	48.83 ± 15.9	2,920	25 – 75	

гр. 1: инјекциска терапија со ботулински токсин (ИТБТ)

F (Analysis of Variance)

гр. 2: мануелна анална дилатација (МАД)

гр. 3: терапија со локален нифедипин во комбинација со лидокаин (ЛНКЛ)

Во табела 4 прикажан е бројот на вагинални породувања кај припадничките на женскиот пол по групи. Во групата пациентки лекувани со инјекциска терапија со ботулински токсин најмногубројни беа жени со едно породување кое изнесуваше 31,25 % (5 пациентки); групата пациентки лекувани со мануелна анална дилатација почесто ја претставуваа пациентки со едно и со три вагинални породувања – 26,67 % (4), 26,67 % (4 пациентки), консеквентно; во групата пациентки лекувани со локален нифедипин во комбинација со лидокаин 46,15 % (6 пациентки) беа со две вагинални породувања.

Табела 4: Број на породувања кај жени со хронична анална фисура по групи

Втора контрола по 12 недели				
Број на породувања кај жени	Тип на интервенција			
	N	група 1 n=16 (%)	група 2 n=15 (%)	група 3 n=13 (%)
нема бремености кај жени	3	1 (6.25)	0	2 (15.38)
1	12	5 (31.25)	4 (26.67)	3 (23.08)
2	16	4 (25)	6 (40)	6 (46.15)
3	10	4 (25)	4 (26.67)	2 (15.38)
4	3	2 (12.5)	1 (6.67)	0

гр. 1: инјекциска терапија со ботулински токсин (ИТБТ)

гр. 2: мануелна анална дилатација (МАД)

гр. 3: терапија со локален нифедипин во комбинација со лидокаин (ЛНКЛ)

6.1.1. ТИПОТ НА ДИЈАГНОСТИЧКАТА ПРОЦЕДУРА ПРЕД ВКЛУЧУВАЊЕТО ВО СТУДИЈАТА И НАЧИНОТ НА ИЗВЕДУВАЊЕ НА ИНТЕРВЕНЦИЈАТА ПРИ ВКЛУЧУВАЊЕТО

Пред пациентите да бидат вклучени во студијата, колоноскопски беа иследени 80,65 % (25) од првата група; 66,7 % (22) од втората група; 43,3 % (13) од третата група. Сигмоидоскопија со иригографија беше направена кај 19,35 % (6 пациенти) од првата група, кај 33,3 % (11) од втората и кај 56,7 % (17) од третата група. (табела 5)

Статистички сигнификантна разлика беше потврдена меѓу пациентите од трите групи во однос на типот на направената ендоскопија пред вклучувањето во студијата ($p = 0,0092$). Добиената вкупна сигнификантност се должи на сигнификантната разлика меѓу пациентите третирани со ИТБТ и пациентите лекувани со локален нифедипин во комбинација со лидокаин ($p = 0,047$). Пред вклучувањето во студијата, кај пациентите третирани со ИТБТ сигнификантно почесто од пациентите третирани со нифедипин во комбинација со лидокаин беше направена колоноскопија. (табела 5а, графикон 1)

Табела 5: Тип на направена дијагностичка интервенција пред вклучувањето во студијата

Тип на направена ендоскопија пред вклучување во студија	Тип на интервенција			
	N	група 1 n=31 (%)	група 2 n=33 (%)	група 3 n=30 (%)
Колоноскопија	60	25 (80.65)	22 (66.67)	13 (43.33)
сигмоидоскопија плус иригографија	34	6 (19.35)	11 (33.33)	17 (56.67)

гр. 1: инјекциска терапија со ботулински токсин (ИТБТ)

гр. 2: мануелна анална дилатација (МАД)

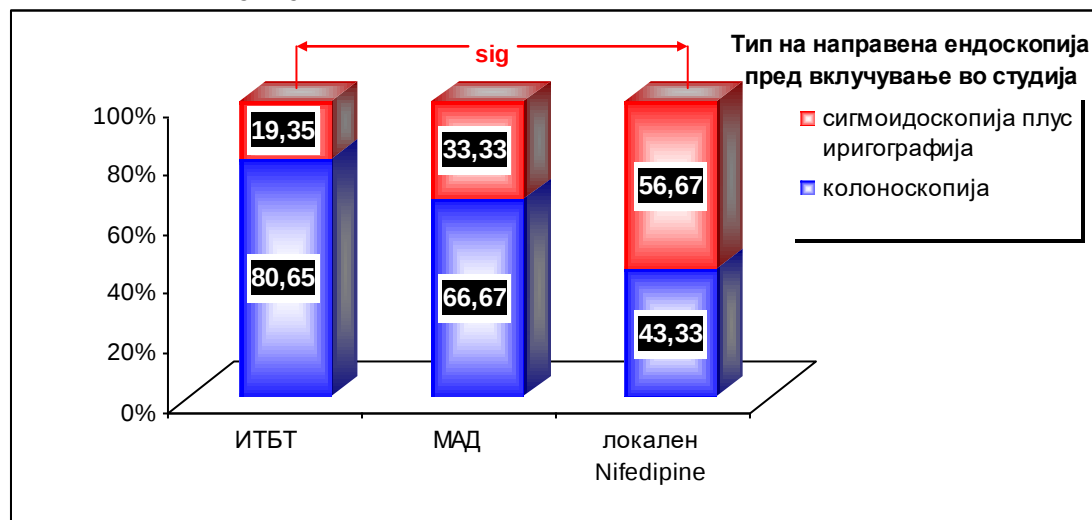
гр. 3: терапија со локален нифедипин во комбинација со лидокаин (ЛНКЛ)

Табела 5а: Тестирани разлики при направена дијагностичка интервенција пред вклучувањето во студијата

Тестирани разлики – сите групи Chi-square: $X^2=9.37$, $p=0.0092$		
Тип на интервенција	група 2	група 3
група 1	p=0.21 ns	p=0.047 sig
група 2		p=0.063 ns

p(Chi-square test)

Графикон 1: Тип на направена дијагностичка интервенција пред вклучувањето во студијата



Трите групи пациенти сигнификантно се разликуваа што се однесува на начинот на спроведувањето на интервенцијата ($p < 0,0001$). Амбулантски беа третирани 48,4 % (15) пациенти лекувани со ботулински токсин; 72,7 % (24) пациенти кај кои беше направена мануелна анална дилатација; сите 30 пациенти лекувани со локален нифедипин во комбинација со лидокаин. (табела 6, табела 6а, графикон 2)

Табела 6: Начин на спроведување на интервенцијата – амбулантски/болнички

Начин на спроведување на интервенцијата	Тип на интервенција			
	N	група 1 n=31 (%)	група 2 n=33 (%)	група 3 n=30 (%)
Амбулантски	69	15 (48.39)	24 (72.73)	30 (100)
Хоспитално	25	16 (51.61)	9 (27.27)	0

гр. 1: инјекциска терапија со ботулински токсин (ИТБТ)

гр. 2: мануелна анална дилатација (МАД)

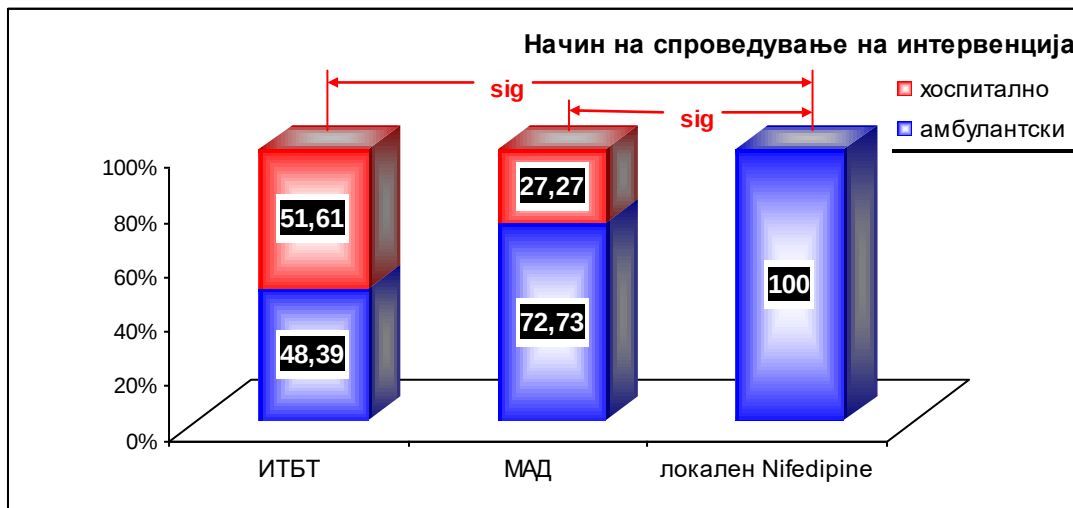
гр. 3: терапија со локален нифедипин во комбинација со лидокаин (ЛНКЛ)

Табела 6а: Тестирани разлики за начинот на спроведувањето на интервенцијата

Тестирани разлики – сите групи (Chi-square=20.81 $p < 0.0001$ sig)

Тип на интервенција	група 2	група 3
група 1		
група 2	$p=0.046$ sig	$p=0.000005$ sig $p=0.0022$ sig

p(Chi-square test)

Графикон 2: Начин на спроведување на интервенцијата – амбулантски/болнички

6.1.2. ПРИСУСТВОТО НА ХЕМОРОИДАЛНА БОЛЕСТ И ТИПОТ НА ЦРЕВЕН ХАБИТУС ПРЕД ИНТЕРВЕНЦИЈАТА

Хемороидална болест имаа сите пациенти од групата со ИТБТ; 84,85 % (28) пациенти од групата со мануелна анална дилатација и 93,3 % (28) пациенти од групата со локален нифедипин во комбинација со лидокаин. (табела 8)

Тестираната разлика во распределбата на пациентите со и без хемороидална болест во зависност од начинот на третирањето на хроничните анални фисури беше со статистичка сигнификантност за $p = 0,056$. (табела 8а)

Табела 8: Присуство на хемороидална болест

Присутна хемороидална болест	Пред интервенција			
	Тип на интервенција			
	N	група 1 n=31 (%)	група 2 n=33 (%)	група 3 n=30 (%)
Да	87	31 (100)	28 (84.85)	28 (93.33)
Не	7	0	5 (15.15)	2 (6.67)

гр. 1: инјекциска терапија со ботулински токсин (ИТБТ)

гр. 2: мануелна анална дилатација (МАД)

гр. 3: терапија со локален нифедипин во комбинација со лидокаин (ЛНКЛ)

Табела 8а: Разлика во распределбата на пациентите со и без хемороидална болест
Тестирани разлики група – сите групи (Fisher exact, $p=0.056$ ns)

Тип на интервенција	група 2	група 3
група 1	$p=0.053$ ns	$p=0.24$ ns
група 2		$p=0.43$ ns

p (Fisher exact, two tailed)

Пациентите со хронична анална фисура и со внатрешни хемороидални јазли беа анализирани и во однос на степенот на внатрешните хемороидални јазли, а и во зависност од начинот на третирање.

Добиените резултати покажуваат дека во трите групи најмногу беа застапени пациенти со втор степен хеморидална болест – 64,5 % (20); 82,1 % (23); 64,3 % (18); соодветно.

Статистички несигнификантна беше вкупната тестирана разлика меѓу трите групи што се однесува на степенот на хемороидалната болест ($p = 0,14$), но беше докажана сигнификантна разлика во степенот на хемороидалната болест меѓу втората и третата група ($p = 0,043$). Пациентите лекувани со локален нифедипин во комбинација со лидокаин почесто од пациентите со МАД имаа прв степен на хемориди – 32,1 % (9) vs 7,1% (2), а поретко имаа втор степен на хеморидална болест – 64,3 % (18) vs 82,1 % (23). (табела 9, табела 9а, графикон 3)

Табела 9: Степен на еволуција на хемороидалната болест

Пред интервенција				
Степен на внатрешни хемороидални јазли – хемороидална болест	Тип на интервенција			
	N	група 1 n=31 (%)	група 2 n=33 (%)	група 3 n=30 (%)
прв степен	19	8 (25.81)	2 (7.14)	9 (32.14)
втор степен	61	20 (64.52)	23 (82.14)	18 (64.29)
трет степен	7	3 (9.68)	3 (10.71)	1 (3.57)

гр. 1: инјекциска терапија со ботулински токсин (ИТБТ)

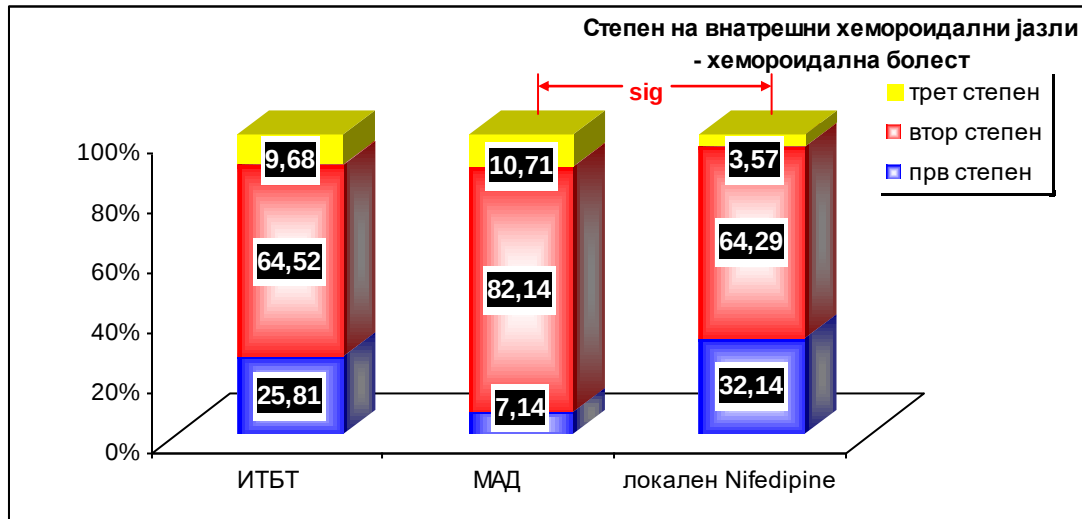
гр. 2: мануелна анална дилатација (МАД)

гр. 3: терапија со локален нифедипин во комбинација со лидокаин (ЛНКЛ)

Табела 9а: Тестирана разлика во однос на степенот на хемороидалната болест

Тестирани разлики група – сите групи (Fisher exact, $p=0.142$ ns)		
Тип на интервенција	група 2	група 3
група 1	$p=0.17$ ns	$p=0.7$ ns
група 2		$p=0.043$ sig

p(Fisher exact, two tailed)

Графикон 3: Степен на хемороидална болест

Анамнестички податок за хронична констипација беше добиен од 87,1 % (27) пациенти третирани со ботулински токсин; 81,8 % (27) пациенти третирани со мануелна анална дилатација; 76,7 % (23) пациенти лекувани локално со нифедипин во комбинација со лидокаин. (табела 10)

Не беше најдена статистички сигнификантна разлика меѓу пациентите лекувани со трите различни форми на терапија, а и во зависност од варијаблата има/нема хронична констипација ($p = 0,57$). (табела 10а)

Табела 10: Тип на цревен хабитус – присуство и отсуство на констипација

Присутна хронична констипација	Пред интервенција			
	N	група 1 n=31 (%)	група 2 n=33 (%)	група 3 n=30 (%)
Да	77	27 (87.1)	27 (81.82)	23 (76.67)
Не	17	4 (12.9)	6 (18.18)	7 (23.33)

гр. 1: инјекциска терапија со ботулински токсин (ИТБТ)

гр. 2: мануелна анална дилатација (МАД)

гр. 3: терапија со локален нифедипин во комбинација со лидокаин (ЛНКЛ)

Табела 10а: Тестирани разлики во зависност од присуството/отсуството на констипација

Тестирани разлики – сите групи (Chi-square=1.12 $p=0.57$ ns)		
Тип на интервенција	група 2	група 3
група 1	$p=0.73$ ns	$p=0.29$ ns
група 2		$p=0.61$ ns

p (Chi-square test)

6.1.3. ЛАБОРАТОРИСКИ НАОДИ ПРЕД ИНТЕРВЕНЦИЈАТА

Хемоглобинот пред интервенцијата имаше несигнификантно различна вредност кај пациентите третирани со инјекциска терапија со ботулински токсин, со мануелна дилатација и локално со нифедипин во комбинација со лидокаин ($p = 0,44$).

Просечната вредност на хемоглобинот во трите групи изнесуваше консеквентно $138,06 \pm 15,7$; $137,91 \pm 12,5$; $133,90 \pm 14,8$. (табела 11)

Табела 11: Вредности на хемоглобин пред интервенција

Пред интервенција					
Тип на интервенција	Descriptive Statistics (Хемоглобин)				p value
	N	mean ± SD	std err	min - max	
група 1	31	138.06 ± 15.7	2,813	114 – 180	F=0.83
група 2	33	137.91 ± 12.5	2,170	104 – 168	p=0.44 ns
група 3	30	133.90 ± 14.8	2,709	94 – 166	

гр. 1: инјекциска терапија со ботулински токсин (ИТБТ)

Analysis of Variance

гр. 2: мануелна анална дилатација (МАД)

гр. 3: терапија со локален нифедипин во комбинација со лидокаин (ЛНКЛ)

Пациентите третирани со ИТБТ, со МАД и со ЛНКЛ, пред интервенцијата имаа несигнификантно различни вредности на еритроцити ($4,43 \pm 0,5$; $4,53 \pm 0,5$; $4,34 \pm 0,5$ консеквентно), $p = 0,33$. (табела 12)

Табела 12: Разлики во зависност од вредностите на хемоглобин пред интервенција

Пред интервенција					
Тип на интервенција	Descriptive Statistics (Еритроцити)				p value
	N	mean ± SD	std err	min - max	
група 1	31	4.43 ± 0.5	0,084	3.56 – 5.52	F=1.13
група 2	33	4.53 ± 0.5	0,087	3.25 – 5.48	p=0.33 ns
група 3	30	4.34 ± 0.5	0,101	3.17 – 5.72	

гр. 1: инјекциска терапија со ботулински токсин (ИТБТ)

F (Analysis of Variance)

гр. 2: мануелна анална дилатација (МАД)

гр. 3: терапија со локален нифедипин во комбинација со лидокаин (ЛНКЛ)

Пред интервенцијата, хематокритот просечно изнесуваше $0,41 \pm 0,041$ во првата група; $0,40 \pm 0,036$ во втората група; $0,39 \pm 0,045$ беше просечната вредност на хематокритот во третата група пациенти. Вкупната разлика во просечната вредност на хематокритот меѓу пациентите лекувани со ботулински токсин, со мануелна дилатација и со локален нифедипин во комбинација со лидокаин статистички беше несигнификантна ($p = 0,34$). (табела 13)

Табела 13: Вредности на хематокрит пред интервенција

Пред интервенција					
Тип на интервенција	Descriptive Statistics (Хематокрит)				p value
	N	mean $\pm$ SD	std err	min - max	
група 1	31	0.41 $\pm$ 0.041	0,007	0.33 – 0.5	F=1.1 p=0.34 ns
група 2	33	0.40 $\pm$ 0.036	0,006	0.3 – 0.47	
група 3	30	0.39 $\pm$ 0.045	0,008	0.286 – 0.51	

гр. 1: инјекциска терапија со ботулински токсин (ИТБТ) F (Analysis of Variance)
 гр. 2: мануелна анална дилатација (МАД)
 гр. 3: терапија со локален нифедипин во комбинација со лидокаин (ЛНКЛ)

Статистички несигнификантна беше разликата во просечните вредности на леукоцитите пред интервенцијата меѓу пациентите третирани со различен вид конзервативна терапија, односно со ИТБТ, со МАД и со ЛНКЛ ($p = 0,41$). Просечните вредности на леукоцитите во трите групи изнесуваа консеквентно $6,99 \pm 1,8$; $6,59 \pm 1,6$; $6,67 \pm 1,4$. (табела 14)

Табела 14: Вредности на леукоцити пред интервенција

Пред интервенција					
Тип на интервенција	Descriptive Statistics (Леукоцити)				p value
	N	mean $\pm$ SD	std err	min - max	
група 1	31	6.99 $\pm$ 1.8	0,323	3.5 – 11.5	F=0.89 p=0.41 ns
група 2	33	1.59 $\pm$ 1.6	0,276	3.2 – 9.3	
група 3	30	6.67 $\pm$ 1.4	0,262	3.5 – 9.1	

гр. 1: инјекциска терапија со ботулински токсин (ИТБТ) F (Analysis of Variance)
 гр. 2: мануелна анална дилатација (МАД)
 гр. 3: терапија со локален нифедипин во комбинација со лидокаин (ЛНКЛ)

Тромбоцитите пред интервенцијата имаа просечна вредност од $226,61 \pm 60,3$ кај пациентите третирани со ботулински токсин; $231,36 \pm 69,2$ кај пациентите третирани со мануелна дилатација; $269,93 \pm 106,1$ кај пациентите третирани со локален нифедипин во комбинација со лидокаин и несигнификантно се разликуваа ($p = 0,075$). (табела 15)

Табела 15: Вредности на тромбоцити пред интервенција

Пред интервенција					
Тип на интервенција	Descriptive Statistics (Тромбоцити)				p value
	N	mean $\pm$ SD	std err	min - max	
група 1	31	226.61 $\pm$ 60.3	10,839	132 – 354	F=2.66 p=0.075 ns
група 2	33	231.36 $\pm$ 69.2	12,039	132 – 373	
група 3	30	269.93 $\pm$ 106.1	19,363	94 – 651	

гр. 1: инјекциска терапија со ботулински токсин (ИТБТ) F (Analysis of Variance)
 гр. 2: мануелна анална дилатација (МАД)
 гр. 3: терапија со локален нифедипин во комбинација со лидокаин (ЛНКЛ)

Пред интервенцијата, пациентите лекувани со ботулински токсин имаа највисока уреа во крв ($4,89 \pm 1,4$), пониска беше вредноста на уреата кај пациентите лекувани со локален нифедипин во комбинација со лидокаин ($4,68 \pm 1,3$), а најниска вредност на уреа беше регистрирана кај пациентите лекувани со методот на мануелна дилатација ($4,04 \pm 1,2$). За $p = 0,028$ беше потврдена вкупна статистички сигнификантна разлика во серумската вредност на уреа. Пост хок анализата покажа дека оваа сигнификантност се должи на сигнификантно повисоката уреа во ИТБТ-групата во однос на МАД-групата ($p = 0,03$). (табела 16, табела 16а, графикон 4)

Табела 16: Вредности на уреа пред интервенција

Пред интервенција				
Тип на интервенција	Descriptive Statistics (Уреа)			
	N	mean $\pm$ SD	std err	min - max
група 1	31	4.89 ± 1.4	0.252	1.9 – 7.8
група 2	33	4.04 ± 1.2	0.209	1.72 – 6.9
група 3	30	4.68 ± 1.3	0.239	2.11 – 7.6

гр. 1: инјекциска терапија со ботулински токсин (ИТБТ)

гр. 2: мануелна анална дилатација (МАД)

гр. 3: терапија со локален нифедипин во комбинација со лидокаин (ЛНКЛ)

Табела 16а: Тестирани разлики во вредностите на уреа

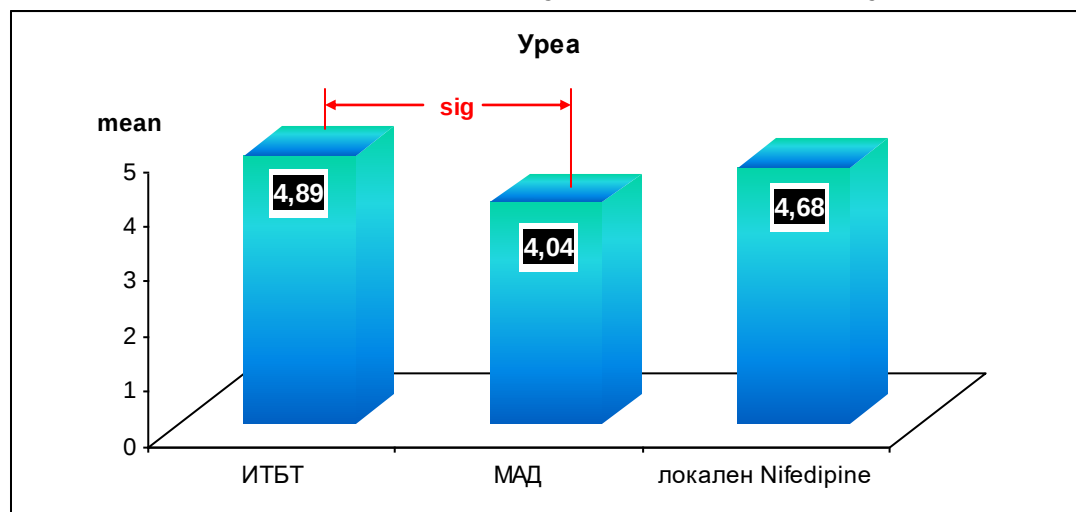
Тестирани разлики – сите групи $F=3.71$ $p=0.028$ sig

Post hoc Tukey test

Тип на интервенција	група 2	група 3
група 1	$p=0.03$ sig	$p=0.82$ ns
група 2		$p=0.13$ ns

F (Analysis of Variance)

Графикон 4: Просечни вредности на уреа пред интервенција



Статистички сигнификантна беше разликата меѓу пациентите од трите групи во однос на просечниот креатинин во серум пред почетокот на интервенцијата ($p = 0,021$).

Пациентите третирани со локален нифедипин во комбинација со лидокаин имаа највисока просечна серумска концентрација на креатинин, која беше сигнификантно повисока во споредба со пациентите третирани со МАД ($72,43 \pm 14,8$ vs $60,26 \pm 19,3$; $p = 0,02$), а несигнификантно повисока во споредба со пациентите третирани со ИТБТ ($72,43 \pm 14,8$ vs $66,46 \pm 16,5$; $p = 0,36$). И пациентите третирани со ИТБТ имаа несигнификантно повисока просечна вредност на креатинин во серум во споредба со пациентите третирани со МАД ($66,46 \pm 16,5$ vs $60,26 \pm 19,3$; $p = 0,32$). (табела 17, табела 17а, графикон 5)

Табела 17: Вредности на креатинин пред интервенција

Тип на интервенција	Пред интервенција			
	Descriptive Statistics (Креатинин)			
	N	mean $\pm$ SD	std err	min - max
група 1	31	66.46 ± 16.5	2.957	25 – 98.33
група 2	33	60.26 ± 19.3	3.369	20 – 94
група 3	30	72.43 ± 14.8	2.700	42 – 99

гр. 1: инјекциска терапија со ботулински токсин (ИТБТ)

H (Kruskal-Wallis test)

гр. 2: мануелна анална дилатација (МАД)

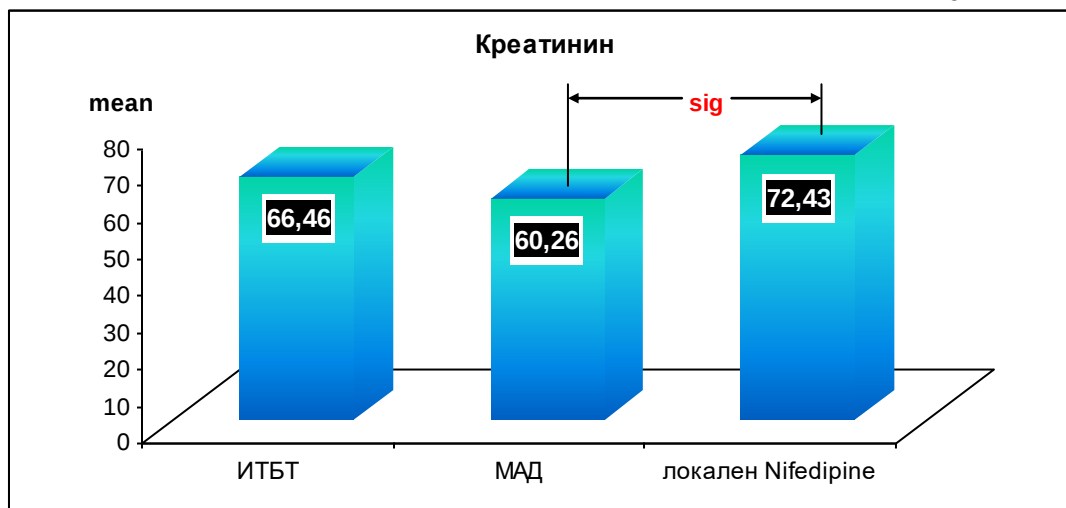
гр. 3: терапија со локален нифедипин во комбинација со лидокаин (ЛНКЛ)

Табела 17а: Тестирани разлики во вредностите на креатинин

Тестирани разлики – сите групи $F=4.01$ $p=0.021$ sig		
Post hoc Tukey test		
Тип на интервенција	група 2	група 3
група 1	$p=0.32$ ns	$p=0.36$ ns
група 2		$p=0.02$ sig

F (Analysis of Variance)

Графикон 5: Просечни вредности на креатинин пред интервенција



Вредностите на ЦРП во серум, пред интервенцијата, несигнификантно се разликуваа меѓу пациентите од трите групи ($p = 0,69$). (табела 18)

Табела 18: Вредности на ЦРП пред интервенција

Пред интервенција					
Тип на интервенција	Descriptive Statistics (ЦРП)				p value
	N	mean $\pm$ SD	median	IQR	
група 1	31	4.14 $\pm$ 3.6	2.95	1.7 – 5.6	H=0.75
група 2	33	3.55 $\pm$ 1.7	3.46	2.1 – 4.5	p=0.69
група 3	30	3.15 $\pm$ 1.5	2.5	1.9 – 4.3	

гр. 1: инјекциска терапија со ботулински токсин (ИТБТ) H(Kruskal-Wallis test)
 гр. 2: мануелна анална дилатација (МАД)
 гр. 3: терапија со локален нифедипин во комбинација со лидокаин (ЛНКЛ)

Тестираната разлика во распределбата на пациентите со нормални и со покачени вредности на ЦРП во серум пред интервенцијата, а и во зависност од видот на конзервативното лекување, се потврди како статистички сигнификантна за вредност на $p = 0,05$. Пациентите третирани со ИТБТ, пред интервенцијата имале зголемени серумски ЦРП-вредности несигнификантно почесто во споредба со пациентите третирани со МАД – 19,35 % (6) vs 1/33; $p = 0,05$. Меѓу пациентите третирани со ЛНКЛ беше регистриран 1/30 пациент со покачен ЦРП во серум. (табела 19, табела 19a)

Табела 19: Тестирани разлики во вредностите на креатинин

Пред интервенција				
ЦРП – уреден до 6	Тип на интервенција			
	N	група 1 n=31 (%)	група 2 n=33 (%)	група 3 n=30 (%)
покачен	8	6 (19.35)	1 (3.03)	1 (3.33)
нормален	86	25 (80.65)	32 (96.97)	29 (96.67)

гр. 1: инјекциска терапија со ботулински токсин (ИТБТ)
 гр. 2: мануелна анална дилатација (МАД)
 гр. 3: терапија со локален нифедипин во комбинација со лидокаин (ЛНКЛ)

Табела 19a: Разлики во однос на нормални и покачени вредности на креатинин

Тестирани разлики група – сите групи (Fisher exact, $p=0.05$ ns)		
Тип на интервенција	група 2	група 3
група 1	$p=0.05$ ns	$p=0.1$ ns
група 2		$p=1.0$ ns

p(Fisher exact, two tailed)

Гликемијата пред интервенцијата имаше просечна вредност од $5,26 \pm 1,4$ во групата пациенти третирани со ботулински токсин; $5,36 \pm 1,1$ во групата пациенти третирани со мануелна анална дилатација; $5,92 \pm 1,9$ во групата пациенти третирани со

локален нифедипин во комбинација со лидокаин и несигнификантно се разликуваше меѓу трите групи ($p = 0,17$). (табела 20)

Табела 20: Вредностите на гликемија пред интервенција

Тип на интервенција	Пред интервенција				p value
	N	mean $\pm$ SD	std err	min - max	
група 1	31	5.26 $\pm$ 1.4	0,245	3.52 – 8.73	F=1.79 p=0.17 ns
група 2	33	5.36 $\pm$ 1.1	0,195	3.8 – 9.1	
група 3	30	5.92 $\pm$ 1.9	0,343	3.3 – 11.6	

гр. 1: инјекциска терапија со ботулински токсин (ИТБТ)

F (Analysis of Variance)

гр. 2: мануелна анална дилатација (МАД)

гр. 3: терапија со локален нифедипин во комбинација со лидокаин (ЛНКЛ)

Зголемени вредности на гликозата во серум пред интервенцијата беа измерени кај 19,35 % (6) пациенти третирани со ботулински токсин; 21,2 % (7) пациенти третирани со мануелна анална дилатација; 30 % (9) пациенти лекувани локално со нифедипин во комбинација со лидокаин. (табела 21)

Опишаните разлики во почестиот наод за покачена гликемија пред интервенцијата, во групата пациенти лекувани со локален нифедипин во комбинација со лидокаин, во однос на групата пациенти лекувани со ИТБТ и со МАД, не беа доволни големи за да бидат потврдени и статистички како сигнификантни ($p = 0,58$). (табела 21а)

Табела 21: Вредностите на гликемија пред интервенција

Гликемија 3,5 – 6,1, покачена	Пред интервенција			
	N	група 1 n=31 (%)	група 2 n=33 (%)	група 3 n=30 (%)
Да	22	6 (19.35)	7 (21.21)	9 (30)
Не	72	25 (80.65)	26 (78.79)	21 (70)

гр. 1: инјекциска терапија со ботулински токсин (ИТБТ)

гр. 2: мануелна анална дилатација (МАД)

гр. 3: терапија со локален нифедипин во комбинација со лидокаин (ЛНКЛ)

Табела 21а: Разликите во однос на нормални и покачени вредности на гликемија

Тестирани разлики – сите групи (Chi-square=1.1 p=0.58 ns)		
Тип на интервенција	група 2	група 3
група 1	p=0.85 ns	p=0.33 ns
група 2		p=0.42 ns

p(Chi-square test)

6.1.4. БРОЈОТ И ПОЗИЦИЈАТА НА ХРОНИЧНИТЕ АНАЛНИ ФИСУРИ

Сите пациенти од првата и од втората група и 29/30 пациенти од третата група имаа една анална фисура, а во третата група беше дијагностициран и еден пациент со две анални фисури на позиција на предната и на задната средишна анална линија. (табела 22, табела 22а)

Табела 22: Бројот на дијагностицирани фисури по групи

Пред интервенција				
Број на потврдени фисури	Тип на интервенција			
	N	група 1 n=31 (%)	група 2 n=33 (%)	група 3 n=30 (%)
1	93	31 (100)	33 (100)	29 (96.67)
2	1	0	0	1 (3.33)

гр. 1: инјекциска терапија со ботулински токсин (ИТБТ)

гр. 2: мануелна анална дилатација (МАД)

гр. 3: терапија со локален нифедипин во комбинација со лидокаин (ЛНКЛ)

Табела 22а: Тестирани разлики во однос на бројот на фисури

Тестирани разлики група – сите групи (Fisher exact, p=0.32 ns)		
Тип на интервенција	група 2	група 3
група 1	p=1.0 ns	p=0.49 ns
група 2		p=0.48 ns

p(Fisher exact, two tailed)

Пациентите лекувани со ИТБТ, со МАД и со ЛНКЛ не се разликуваа сигнификантно во однос на позицијата на аналните фисури ($p = 0,66$). Најчеста позиција на аналните фисури во сите три групи беше на позиција на 12 часот – 83,9 % (26); 87,9 % (29); 83,3 % (25); соодветно. (табела 23, табела 23а)

Табела 23: Позицијата на аналните фисури по групи

Пред интервенција				
Позиција на примарни ХАФ	Тип на интервенција			
	N	група 1 n=31 (%)	група 2 n=33 (%)	група 3 n=30 (%)
12 часот	80	26 (83.87)	29 (87.88)	25 (83.33)
6 часот	9	4 (12.9)	2 (6.06)	3 (10)
3 часот	3	1 (3.23)	2 (6.06)	0
9 часот	1	0	0	1 (3.33)
две локализации	1	0	0	1 (3.33)

гр. 1: инјекциска терапија со ботулински токсин (ИТБТ)

гр. 2: мануелна анална дилатација (МАД)

гр. 3: терапија со локален нифедипин во комбинација со лидокаин (ЛНКЛ)

Табела 23а: Разлики во однос на позицијата на аналните фисури по групи

Тестирани разлики група – сите групи (Fisher exact, p=0.659 ns)		
Тип на интервенција	група 2	група 3
група 1	p=0.56 ns	p=1.0 ns
група 2		p=0.41 ns

p(Fisher exact, two tailed)

6.1.5. СПАЗАМ НА АНАЛНИОТ СФИНКТЕР, АНАЛНА БОЛКА, КРВАВЕЊЕ И ПРУРИТУС

Пациентите третирани со инјекциска терапија со ботулински токсин несигнификантно почесто од пациентите третирани со мануелна анална дилатација и со локален нифедипин во комбинација со лидокаин имаа спазам на аналниот сфинктер за време на физикалниот преглед – 90,3 % (28) vs 72,7 % (24) vs 73,3 % (22); p = 0,16. (табела 24, табела 24а)

Табела 24: Присуство на спазам на аналниот сфинктер

Пред интервенција				
Спазам на аналниот сфинктер	Тип на интервенција			
	N	група 1 n=31 (%)	група 2 n=33 (%)	група 3 n=30 (%)
Да	74	28 (90.32)	24 (72.73)	22 (73.33)
Не	20	3 (9.68)	9 (27.27)	8 (26.67)

гр. 1: инјекциска терапија со ботулински токсин (ИТБТ)

гр. 2: мануелна анална дилатација (МАД)

гр. 3: терапија со локален нифедипин во комбинација со лидокаин (ЛНКЛ)

Табела 24а: Разлики во однос на присуството на спазам на аналниот сфинктер

Тестирани разлики – сите групи (Chi-square=3.72 p=0.16 ns)		
Тип на интервенција	група 2	група 3
група 1	p=0.07 ns	p=0.08 ns
група 2		p=0.96 ns

p(Chi-square test)

Пред интервенцијата сите пациенти имаа историја на анална болка при дефекација. Најкраткото времетраење на болката при дефекацијата пред интервенцијата беше 8 недели и беше регистрирано во првата и во втората група, а најдолго траење на болка имаа пациентите од третата група – 480 недели (10 години).

Просечното времетраење и медијалната вредност на болка беа најдолги во групата третирана со локален нифедипин во комбинација со лидокаин (*mean* 35,60 ± 85,1;

median 19), а помали и слични во групите третирани со ИТБТ и со МАД (*mean* 23,81 ± 20,2; *median* 16 и *mean* 23,48 ± 20,8; *median* 16; соодветно).

Статистичката анализа како несигнификантна ја потврди разликата во должината на траењето на болката при дефекација до интервенцијата меѓу пациентите третирани со различна форма на конзервативна терапија ($p = 0,95$) (табела 25)

Табела 25: Времетраење на болката пред интервенција

Пред интервенција					
Тип на интервенција	Descriptive Statistics (Времетраење на болка пред интервенцијата во недели)				p value
	N	mean ± SD	median	IQR	
група 1	31	23.81 ± 20.2	16	10 – 32	H=0.111 p=0.94 ns
група 2	33	23.48 ± 20.8	16	12 – 28	
група 3	30	35.60 ± 85.1	19	10 – 28	

гр. 1: инјекциска терапија со ботулински токсин (ИТБТ)

гр. 2: мануелна анална дилатација (МАД)

гр. 3: терапија со локален нифедипин во комбинација со лидокаин (ЛНКЛ)

H (Kruskal-Wallis test)

Субјективното чувство на анална болка беше измерено со ВА-скала, во апсолутни броеви од 1 до 10 (1 – најслаба болка, 10 – најсилна болка). Со највисок просечен *score* болката ја оценија пациентите од групата со ботулински токсин (9,35 ± 0,9), па следуваат пациентите од групата со мануелна дилатација (9,27 ± 0,9), па групата со локален нифедипин во комбинација со лидокаин (8,40 ± 1,3).

Вкупната разлика во интензитетот на аналната болка, пред интервенцијата, меѓу пациентите од трите групи беше статистички сигнификантна ($p = 0,0013$). Пост хок анализата покажа дека лекуваните со локален нифедипин пред интервенцијата имале сигнификантно посилен анална болка во однос на лекуваните со ИТБТ ($p = 0,0029$) и во однос на лекуваните со МАД ($p = 0,0061$), додека разликата меѓу пациентите лекувани со ИТБТ и со МАД беше несигнификантна. (табела 26, табела 26а, графикон 6)

Табела 26: Аналната болка измерена со ВА-скала во апсолутни вредности

Тип на интервенција	Пред интервенција			
	Descriptive Statistics (Интензитет на анална болка, апсолутни вредности, ВА-скала – 1-10)			
	N	mean ± SD	std err	min - max
група 1	31	9.35 ± 0.9	0.171	7 – 10
група 2	33	9.27 ± 0.9	0.164	7 – 10
група 3	30	8.40 ± 1.3	0.247	5 – 10

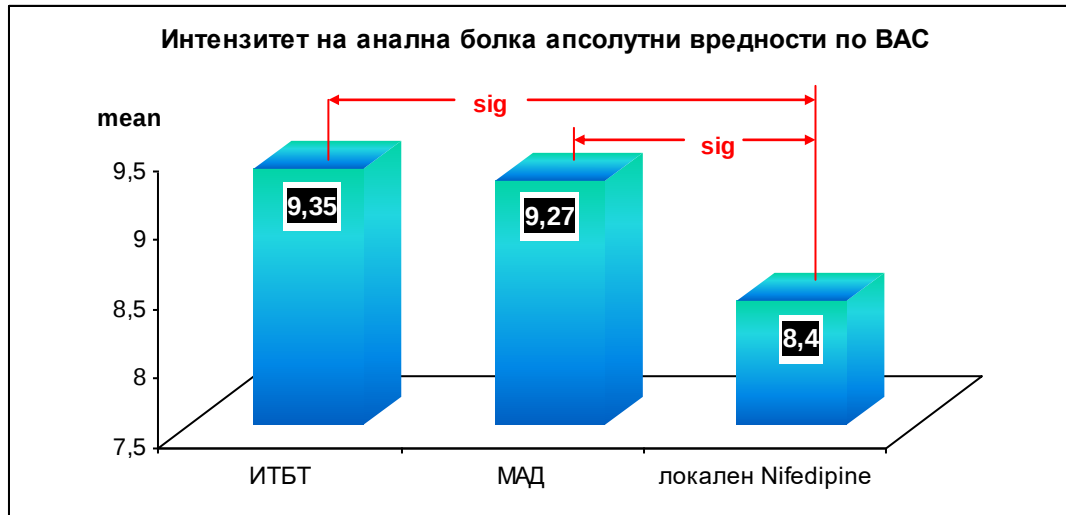
гр. 1: инјекциска терапија со ботулински токсин (ИТБТ)
 гр. 2: мануелна анална дилатација (МАД)
 гр. 3: терапија со локален нифедипин во комбинација со лидокаин (ЛНКЛ)

Табела 26а: Разлики за болка измерена со ВА-скала во апсолутни вредностиТестирани разлики – сите групи $F=7.15$ $p=0.0013$ sig

Post hoc Tukey test

Тип на интервенција	група 2	група 3
група 1	$p=0.95$ ns	$p=0.0029$ sig
група 2		$p=0.0061$ sig

F (Analysis of Variance)

Графикон 6: Аналната болка измерена со ВА-скала во апсолутни вредности

Изразена квалитативно, силна болка имале сите пациенти од групата со ИТБТ и со МАД, како и 28/30 пациенти од групата со локален нифедипин, а само 2 пациенти од оваа група имале анална болка со средна јачина. (табела 27, табела 27а)

Табела 27: Интензитетот на аналната болка според ВА-скала изразен квалитативно

Пред интервенција				
Интензитет на анална болка со ВА-скала	Тип на интервенција			
	N	група 1 n=31 (%)	група 2 n=33 (%)	група 3 n=30 (%)
4-6 – средна	2	0	0	2 (6.67)
7-10 – силна	92	31 (100)	33 (100)	28 (93.33)

гр. 1: инјекциска терапија со ботулински токсин (ИТБТ)

гр. 2: мануелна анална дилатација (МАД)

гр. 3: терапија со локален нифедипин во комбинација со лидокаин (ЛНКЛ)

Табела 27а: Разликите за интензитетот на болката со ВА-скала изразени квалитативно

Тестирани разлики група – сите групи (Fisher exact, $p=0.1$ ns)		
Тип на интервенција	група 2	група 3
група 1	$p=1.0$ ns	$p=0.24$ ns
група 2		$p=0.22$ ns

p(Fisher exact, two tailed)

Крвавење при дефекација пред интервенцијата имале сите пациенти третирани со инјекциска терапија со ботулински токсин; 75,8 % (25) пациенти третирани со мануелна анална дилатација; 70 % (21) пациент третирани локално со нифедипин во комбинација со лидокаин.

Распределбата на пациентите со и без крвавење при дефекација пред интервенцијата меѓу трите групи, за $p = 0,0051$ се потврди како статистички сигнификантна. Вкупната сигнификантност се должи на сигнификантната разлика меѓу првата група во однос на втората и на третата група пациенти ($p = 0,0049$, $p = 0,0008$, соодветно). (табела 28, табела 28а, графикон 7)

Табела 28: Крвавење при дефекација пред интервенција

Присуство на крвавење при дефекација	Пред интервенција			
	N	група 1 n=31 (%)	група 2 n=33 (%)	група 3 n=30 (%)
Да	77	31 (100)	25 (75.76)	21 (70)
Не	17	0	8 (24.24)	9 (30)

гр. 1: инјекциска терапија со ботулински токсин (ИТБТ)

гр. 2: мануелна анална дилатација (МАД)

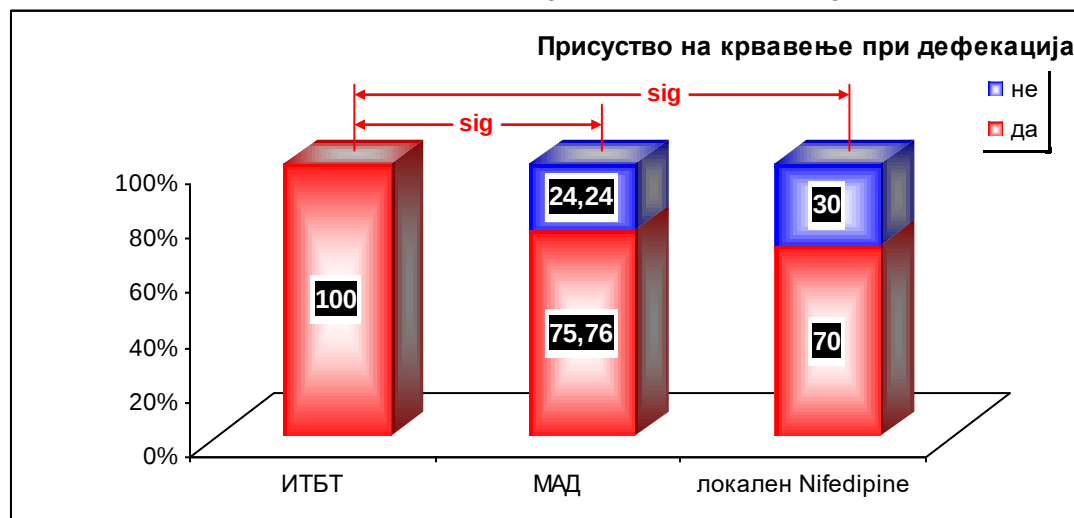
гр. 3: терапија со локален нифедипин во комбинација со лидокаин (ЛНКЛ)

Табела 28а: Тестираните разлики за крвавење при дефекација пред интервенција

Тестирани разлики – сите групи (Chi-square=10.56 $p=0.0051$ sig)		
Тип на интервенција	група 2	група 3
група 1	$p=0.0049$ sig	$p=0.0008$ sig
група 2		$p=0.82$ ns

p (Chi-square test)

Графикон 8: Крвавење при дефекација пред интервенција



Времетраењето на крвавењето пред интервенцијата просечно изнесувало $19,9 \pm 14,2$ недели во групата со ИТБТ; $15,0 \pm 8,1$ недели во групата со МАД и $15,7 \pm 13,9$ недели во групата со ЛНКЛ.

Не беше најдена статистички сигнификантна разлика во просечното време на крвавење пред интервенцијата меѓу пациентите лекувани со трите различни видови терапија ($p = 0,28$). (табела 29)

Табела 29: Времетраење на крвавењето пред интервенција

Пред интервенција					
Тип на интервенција	Descriptive Statistics (Времетраење на крвање пред интервенција во недели)				p value
	N	mean ± SD	std err	min - max	
група 1	31	19.87 ± 14.2	2,548	7 – 68	F=1.29 p=0.28 ns
група 2	33	15.0 ± 8.1	1,584	2 – 34	
група 3	30	15.67 ± 13.9	3,027	3 – 59	

гр. 1: инјекциска терапија со ботулински токсин (ИТБТ)

F (Analysis of Variance)

гр. 2: мануелна анална дилатација (МАД)

гр. 3: терапија со локален нифедипин во комбинација со лидокаин (ЛНКЛ)

Во табела 30 прикажана е распределбата на пациенти од трите групи во однос на нивна проценка за интензитетот на крвавење пред интервенцијата, изразено со ВА-скала во апсолутни вредности (1 – најслабо крвавење, 10 – најсилно крвавење). (табела 30)

Табела 30: Интензитетот на крвавењето според ВА-скала во апсолутни вредности

Интензитет на крвавење, апсолутни вредности, ВА-с – 1-10	Пред интервенција			
	Тип на интервенција			
	N	група 1 n=31 (%)	група 2 n=33 (%)	група 3 n=30 (%)
1	3	1 (3.2)	1 (3.85)	1 (4.76)
2	7	0	4 (15.3)	3 (14.2)
3	14	4 (12.9)	5 (19.2)	5 (23.8)
4	15	8 (25.8)	6 (23)	1 (4.76)
5	15	8 (25.8)	2 (7.69)	5 (23.8)
6	16	7 (22.5)	6 (23)	3 (14.2)
7	5	2 (6.45)	2 (7.69)	1 (4.76)
8	2	0	0	2 (9.52)
10	1	1 (3.23)	0	0

гр. 1: инјекциска терапија со ботулински токсин (ИТБТ)

гр. 2: мануелна анална дилатација (МАД)

гр. 3: терапија со локален нифедипин во комбинација со лидокаин (ЛНКЛ)

Крвавењето при дефекација пред интервенцијата како слабо беше оценето од 16,1 % (5) пациенти од првата група; 38,4 % (10) пациенти од втората; 42,9 % (9) пациенти од третата група, односно најчесто пациентите лекувани локално со нифедипин во

комбинација со лидокаин го оцениле крвавењето како слабо. Силно крвавење имале 9,7 % (3) пациенти од првата група; 7,7 % (2) пациенти од втората; 14,3 % (3) пациенти од третата група, односно најчесто пациентите лекувани локално со нифедипин во комбинација со лидокаин го оцениле крвавењето како силно. (табела 31)

Интензитетот на крвавење при дефекација пред интервенцијата не се разликуваше сигнификантно меѓу трите групи пациенти, односно меѓу пациентите третирани со ботулински токсин, со мануелна дилатација и со ЛНКЛ ($p = 0,14$) (табела 31a)

Табела 31: Интензитетот на крвавењето според ВА-скала изразен квалитативно

Пред интервенција				
Интензитет на крвавење според ВА-скала	Тип на интервенција			
	N	група 1 n=31 (%)	група 2 n=33 (%)	група 3 n=30 (%)
1-3 – слабо	24	5 (16.1)	10 (38.40)	9 (42.86)
4-6 – средно	46	23 (74.1)	14 (53.85)	9 (42.86)
7-10 – тешко	8	3 (9.68)	2 (7.69)	3 (14.29)

гр. 1: инјекциска терапија со ботулински токсин (ИТБТ)

гр. 2: мануелна анална дилатација (МАД)

гр. 3: терапија со локален нифедипин во комбинација со лидокаин (ЛНКЛ)

Табела 31a: Разлики во интензитетот на крвавењето според ВА-скала изразен квалитативно

Тестирани разлики група – сите групи (Fisher exact, $p=0.14$ ns)		
Тип на интервенција	група 2	група 3
група 1	$p=0.15$ ns	$p=0.056$ ns
група 2		$p=0.76$ ns

p (Fisher exact, two tailed)

Позитивна анамнеза за пруритус пред интервенцијата имаа 64,5 % (20) пациенти лекувани со ИТБТ; 45,45 % (15) пациенти лекувани со МАД; 66,7 % (20) пациенти лекувани со ЛНКЛ. (табела 32)

Статистички несигнификантна беше разликата во зачестеноста на присуството на пруритус пред интервенцијата меѓу пациентите од трите групи ($p = 0,16$). (табела 32a)

Табела 32: Присуството на пруритус пред интервенцијата

Пред интервенција				
Присуство на пруритус	Тип на интервенција			
	N	група 1 n=31 (%)	група 2 n=33 (%)	група 3 n=30 (%)
Да	55	20 (64.52)	15 (45.45)	20 (66.67)
Не	39	11 (35.48)	18 (54.55)	10 (33.33)

гр. 1: инјекциска терапија со ботулински токсин (ИТБТ)

гр. 2: мануелна анална дилатација (МАД)

гр. 3: терапија со локален нифедипин во комбинација со лидокаин (ЛНКЛ)

Табела 32а: Тестираните разлики за присуството на пруритус пред интервенција

Тестирани разлики – сите групи (Chi-square=3.59 p=0.16 ns)		
Тип на интервенција	група 2	група 3
група 1	p=0.13 ns	p=0.86 ns
група 2		p=0.09 ns

p(Chi-square test)

Просечното времетраење на пруритус пред интервенцијата беше несигнификантно различно меѓу пациентите лекувани со ИТБТ, со МАД и со локален нифедипин во комбинација со лидокаин ($p = 0,9$).

Во групата со ботулински токсин, пруритусот имаше несигнификантно подолго траење во однос на групата со мануелна анална дилатација и со локален нифедипин во комбинација со лидокаин ($22,45 \pm 16,8$ vs $19,87 \pm 19,7$ vs $20,95 \pm 14,6$). (табела 33)

Табела 33: Просечното времетраење на пруритус пред интервенција

Пред интервенција					
Тип на интервенција	Descriptive Statistics (Времетраење на пруритус пред интервенција во недели)				p value
	N	mean $\pm$ SD	std err	min - max	
група 1	31	22.45 ± 16.8	3,761	3 – 70	F=0.105
група 2	33	19.87 ± 19.7	4,928	2 – 86	p=0.9 ns
група 3	30	20.95 ± 14.6	3,259	6 – 58	

гр. 1: инјекциска терапија со ботулински токсин (ИТБТ)

F (Analysis of Variance)

гр. 2: мануелна анална дилатација (МАД)

гр. 3: терапија со локален нифедипин во комбинација со лидокаин (ЛНКЛ)

6.1.6. КОМОРБИДИТЕТИ

Фреквенцијата на пациенти со коморбидитети беше најголема во групата лекувана со ЛНКЛ – 23,3 % (7), па следува ИТБТ-групата – 19,35 % (6), па МАД-групата, во која пациенти со коморбидитети беа најмалку – 15,15 % (5). (табела 34)

Опишаната распределба на пациентите со и без придружни хронични болести меѓу трите типа конзервативно третирање на хроничните анални фисури е прикажана во табела 34а, а разликите се статистички несигнификантни ($p = 0,71$). (табела 34а)

Табела 34: Фреквенција на пациентите со коморбидитети

пред интервенција				
Има коморбидитети	Тип на интервенција			
	N	група 1 n=31 (%)	група 2 n=33 (%)	група 3 n=30 (%)
Да	18	6 (19.35)	5 (15.15)	7 (23.33)
Не	76	25 (80.65)	28 (84.85)	23 (76.67)

гр. 1: инјекциска терапија со ботулински токсин (ИТБТ)

гр. 2: мануелна анална дилатација (МАД)

гр. 3: терапија со локален нифедипин во комбинација со лидокаин (ЛНКЛ)

Табела 34а: Тестираните разлики на пациенти со или без присутни коморбидитети

Тестирани разлики – сите групи (Chi-square=0.68 p=0.71 ns)		
Тип на интервенција	група 2	група 3
група 1	p=0.66 ns	p=0.71 ns
група 2		p=0.41 ns

p(Chi-square test)

Во табела 35 и на графикон 8 прикажани се коморбидитетите на пациентите со хронична анална фисура, третирани со инјекциска терапија со ботулински токсин, со мануелна анална дилатација и со локален нифедипин во комбинација со лидокаин. Опишаните разлики во почестиот наод за дијабетес мелитус тип 2 без компликации пред интервенцијата, во групата пациенти лекувани со локален нифедипин во комбинација со лидокаин, во однос на групата пациенти лекувани со МАД беа доволни за да бидат потврдени статистички како сигнификантни ($p = 0,045$). (табела 35а)

Табела 35: Тип и застапеност на присутните коморбидитети

Пред интервенција				
Тип на коморбидитети	Тип на интервенција			
	N	група 1 n=6 (%)	група 2 n=5 (%)	група 3 n=7 (%)
Миокарден инфаркт	1	1 (16.67)	0	0
ХОББ	2	0	2 (40)	0
Пептична улкусна болест	1	0	1 (20)	0
ДМ тип 2 без компликации	13	4 (66.67)	2 (40)	7 (100)
Миокарден инфаркт, Пептична улкусна болест, ДМ тип 2 со компликации	1	1 (16.67)	0	0

гр. 1: инјекциска терапија со ботулински токсин (ИТБТ)

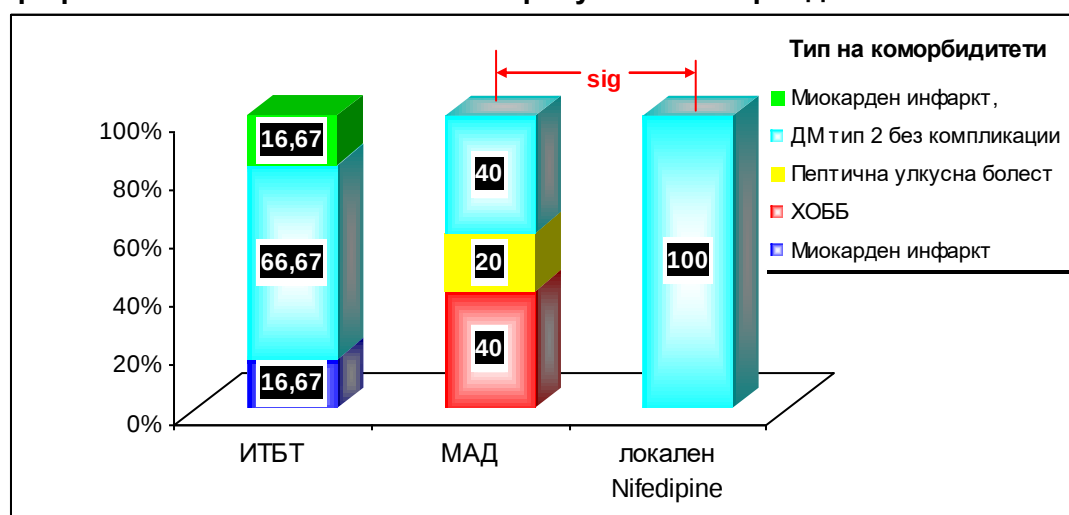
гр. 2: мануелна анална дилатација (МАД)

гр. 3: терапија со локален нифедипин во комбинација со лидокаин (ЛНКЛ)

Табела 35а: Разлики според типот и застапеноста на присутните коморбидитети

Тестирани разлики група – сите групи (Fisher exact, $p=0.021$ sig)		
Тип на интервенција	група 2	група 3
група 1	$p=0.31$ ns	$p=0.19$ ns
група 2		$p=0.045$ sig

p(Fisher exact, two tailed)

Графикон 8: Тип и застапеност на присутните коморбидитети

Индексот на коморбидитети според Чарлсоновиот систем за вреднување коморбидитети (*Charlson Comorbidity Scoring System*) не се разликуваше сигнификантно меѓу пациентите од трите групи ($p = 0.77$). (табела 36, табела 36а)

Табела 36: Индекс на коморбидитети според Чарлсоновиот систем за вреднување коморбидитети

Индекс на коморбидитети <i>Charlson Comorbidity Scoring System</i>	Пред интервенција			
	Тип на интервенција			
	N	група 1 n=31 (%)	група 2 n=33 (%)	група 3 n=30 (%)
возраст под 50	46	14 (45.16)	17 (51.52)	15 (50)
50-59	17	9 (29.03)	5 (15.15)	3 (10)
60-69	17	5 (16.13)	6 (18.18)	6 (20)
70-79	7	1 (3.23)	3 (9.09)	3 (10)
+ поени за коморбидитети	7	2 (6.45)	2 (6.06)	3 (10)

гр. 1: инјекциска терапија со ботулински токсин (ИТБТ)

гр. 2: мануелна анална дилатација (МАД)

гр. 3: терапија со локален нифедипин во комбинација со лидокаин (ЛНКЛ)

Табела 36а: Тестирани разлики според Чарлсоновиот индекс за коморбидитети

Тестирани разлики група – сите групи (Fisher exact, p=0.77 ns)		
Тип на интервенција	група 2	група 3
група 1	p=0.67 ns	p=0.37 ns
група 2		p=0.96 ns

p(Fisher exact, two tailed)

Пациентите со ХАФ третирани со ботулински токсин имаа највисока просечна вредност за очекуваниот период на 10-годишно преживување во проценти според Чарлсоновиот систем за вреднување коморбидитети ($92,61 \pm 11,5$), па следуваат пациентите третирани со мануелна анална дилатација ($91,61 \pm 11,8$), па пациентите третирани локално со нифедипин во комбинација со лидокаин ($89,60 \pm 13,9$).

Статистичката анализа не потврди сигнификантна разлика во просечното очекувано 10-годишно преживување пресметано според Чарлсоновиот систем за вреднување коморбидитети меѓу трите групи пациенти ($p = 0,63$). (табела 37)

Табела 37: Очекуваниот период на 10-годишно преживување според Чарлсоновиот систем за вреднување коморбидитети и тестирани разлики

пред интервенција					
Тип на интервенција	Descriptive Statistics (Очекуван период на 10 год. преживување во % Charlson Comorbidity Scoring System)				p value
	N	mean $\pm$ SD	std err	min - max	
група 1	31	92.61 ± 11.5	2.059	53 – 98	F=0.46
група 2	33	91.61 ± 11.8	2.048	53 – 98	p=0.63 ns
група 3	30	89.60 ± 13.9	2.554	53 – 98	

гр. 1: инјекциска терапија со ботулински токсин (ИТБТ)

F(Analysis of Variance)

гр. 2: мануелна анална дилатација (МАД)

гр. 3: терапија со локален нифедипин во комбинација со лидокаин (ЛНКЛ)

6.2. ПРВА КОНТРОЛА ПО ЧЕТИРИ НЕДЕЛИ

6.2.1. ЛАБОРАТОРИСКИ НАОДИ НА ПРВАТА КОНТРОЛА

Резултатите од истражувањето, добиени на првиот контролен преглед по 4 недели, покажаа дека видот на конзервативното третирање на ХАФ немаше сигнификантно влијание на хематолошките параметри, ниту пак обратно: хемоглобин ($p = 0,87$), еритроцити ($p = 0,39$) и хематокрит ($p = 0,95$). (табела 38)

Пациентите третирани со ботулински токсин имаа несигнификантно пониски вредности на хемоглобин во просек, во споредба со пациентите третирани со мануелна дилатација и со локален нифедипин ($132,52 \pm 15,8$ vs $134,30 \pm 12,7$ vs $133,8 \pm 12,5$).

И еритроцитите имаа несигнификантно пониска просечна вредност во ИТБТ-групата во однос на останатите две групи, МАД-групата и групата третирана со локален нифедипин во комбинација со лидокаин ($4,22 \pm 0,39$ vs $4,37 \pm 0,48$ vs $4,33 \pm 0,46$).

На контролниот преглед по 4 недели, регистрирани беа слични вредности на хематокрит во сите три групи.

Табела 38: Вредностите и тестираните разлики на хемоглобин, еритроцити и хематокрит на првата контрола

Прва контрола по 4 недели					
Тип на интервенција	Descriptive Statistics				p value
	N	mean $\pm$ SD	std err	min - max	
Хемоглобин					
група 1	31	132.52 $\pm$ 15.8	2.8	106 – 178	F=0.14
група 2	33	134.30 $\pm$ 12.7	2.2	112 – 170	p=0.87 ns
група 3	30	133.8 $\pm$ 12.5	2.3	102 – 155	
Еритроцити					
група 1	31	4.22 $\pm$ 0.39	0.07	3.53 – 5.3	F=0.95
група 2	33	4.37 $\pm$ 0.48	0.084	3.49 – 5.51	p=0.39 ns
група 3	30	4.33 $\pm$ 0.46	0.084	3.45 – 5.3	
Хематокрит					
група 1	31	0.39 $\pm$ 0.043	0.008	0.32 – 0.5	F=0.047
група 2	33	0.39 $\pm$ 0.037	0.006	0.33 – 0.46	p=0.95 ns
група 3	30	0.39 $\pm$ 0.039	0.007	0.31 – 0.47	

гр. 1: инјекциска терапија со ботулински токсин (ИТБТ)

F (Analysis of Variance)

гр. 2: мануелна анална дилатација (МАД)

гр. 3: терапија со локален нифедипин во комбинација со лидокаин (ЛНКЛ)

Пациентите со ХАФ, на контролниот преглед по еден месец, имаа несигнификантно различни вредности на леукоцити ($p = 0,42$) и на тромбоцити ($p = 0,17$).

Пациентите третирани со ИТБТ имаа несигнификантно пониски просечни вредности на леукоцити во споредба со пациентите третирани со МАД и со ЛНКЛ ($6,48 \pm 1,5$; $7,17 \pm 2,5$; $7,22 \pm 3,2$; консеквентно).

Тромбоцитите имаа просечна вредност од $231,45 \pm 54,4$ во првата група пациенти; $217,79 \pm 66,1$ во втората група; $251,59 \pm 87,8$ во третата група пациенти. (табела 39)

Табела 39: Вредностите и разликите на леукоцити и тромбоцити на првата контрола

Прва контрола по 4 недели					
Тип на интервенција	Descriptive Statistics				p value
	N	mean $\pm$ SD	std err	min - max	
Леукоцити					
група 1	31	6.48 $\pm$ 1.5	0.279	3.4 – 10.2	F=0.87
група 2	33	7.17 $\pm$ 2.5	0.43	3.8 – 18.2	p=0.42 ns
група 3	30	7.22 $\pm$ 3.2	0.58	4.15 – 22.5	
Тромбоцити					
група 1	31	231.45 $\pm$ 54.4	9,776	147 – 341	F=1.82
група 2	33	217.79 $\pm$ 66.1	11,49	6.2 – 364	p=0.17 ns
група 3	30	251.59 $\pm$ 87.8	16,038	9.6 – 433	

гр. 1: инјекциска терапија со ботулински токсин (ИТБТ) F (Analysis of Variance)

гр. 2: мануелна анална дилатација (МАД)

гр. 3: терапија со локален нифедипин во комбинација со лидокаин (ЛНКЛ)

Не беше регистрирана сигнификантна разлика во просечната вредност на уреа меѓу пациентите од трите групи на контролниот преглед по 4 недели (4.63 ± 1.2 ; 4.19 ± 1.2 ; 4.49 ± 1.3 ; $p = 0.34$). (табела 40)

Табела 40: Вредностите и тестираните разлики на уреа на првата контрола

Прва контрола по 4 недели					
Тип на интервенција	Descriptive Statistics (Уреа)				p value
	N	mean $\pm$ SD	std err	min – max	
група 1	31	4.63 $\pm$ 1.2	0,212	2.11 – 6.7	F=1.08 p=0.34 ns
група 2	33	4.19 $\pm$ 1.2	0,217	1.97 – 7.42	
група 3	30	4.49 $\pm$ 1.3	0,229	2 – 7	

гр. 1: инјекциска терапија со ботулински токсин (ИТБТ) F (Analysis of Variance)

гр. 2: мануелна анална дилатација (МАД)

гр. 3: терапија со локален нифедипин во комбинација со лидокаин (ЛНКЛ)

На првата контрола по 4 недели, во првата група беа измерени просечни вредности на креатинин од 66.33 ± 13.4 ; во втората група 61.96 ± 17.2 ; во третата група – 72.48 ± 14.2 . (табела 41)

Статистичката анализа потврди вкупна сигнификантна разлика меѓу трите групи пациенти за вредност на $p = 0.025$. Пост хок анализата покажа дека оваа сигнификантност се должи на сигнификантно повисоки серумски вредности на креатинин во групата третирана со локален ЛНКЛ во споредба со групата третирана со МАД ($p = 0.02$). (табела 41а, графикон 9)

Табела 41: Вредностите на креатинин на првата контрола

Прва контрола по 4 недели				
Тип на интервенција	Descriptive Statistics (Креатинин)			
	N	mean $\pm$ SD	std err	min - max
група 1	31	66.33 $\pm$ 13.4	2.4	35 – 94.2
група 2	33	61.96 $\pm$ 17.2	2.9	23 – 93
група 3	30	72.48 $\pm$ 14.2	2.6	45.2 – 98

гр. 1: инјекциска терапија со ботулински токсин (ИТБТ)

гр. 2: мануелна анална дилатација (МАД)

гр. 3: терапија со локален нифедипин во комбинација со лидокаин (ЛНКЛ)

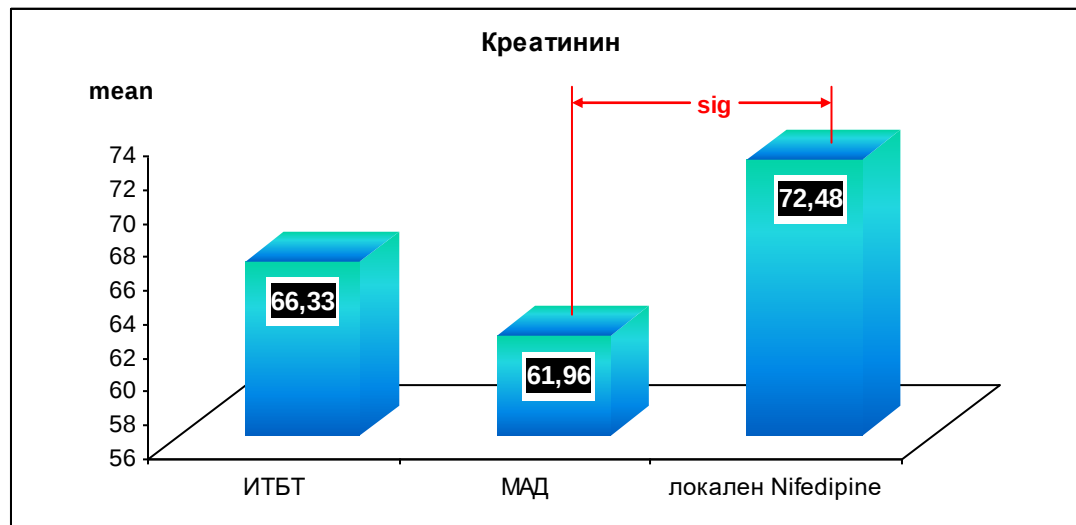
Табела 41а: Тестираните разлики на креатинин на првата контрола

Тестирани разлики – сите групи $F=3.84$ $p=0.025$ sig

Post hoc Tukey test

Тип на интервенција	група 2	група 3
група 1	$p=0.48$ ns	$p=0.25$ ns
група 2		$p=0.02$ sig

F (Analysis of Variance)

Графикон 9: Просечните вредности на креатинин на првата контрола

На првата контрола, Ц реактивниот протеин имаше несигнификантно различни вредности меѓу трите групи пациенти ($p = 0,69$). (табела 42)

Табела 42: Апсолутните вредности и тестираните разлики на ЦРП на првата контрола

Прва контрола по 4 недели					
Тип на интервенција	Descriptive Statistics (ЦРП)				p value
	N	mean $\pm$ SD	median	IQR	
група 1	31	3.66 $\pm$ 2.7	2.9	1.3 – 5.2	H=0.75
група 2	33	2.81 $\pm$ 1.2	3.0	1.82 – 3.8	p=0.69 ns
група 3	30	2.79 $\pm$ 1.4	2.25	1.94 – 3.11	

гр. 1: инјекциска терапија со ботулински токсин

Kruskal-Wallis ANOVA

гр. 2: мануелна анална терапија

гр. 3: терапија со локален нифедипин во комбинација со лидокаин (ЛНКЛ)

Кога вредностите на ЦРП ги анализираме како нормални и како зголемени, добивме сигнификантна разлика во распределбата на пациенти со уреден и со покачен ЦРП во зависност од видот на терапијата, односно припадноста кон одредена група, на контролата по 4 недели ($p = 0,02$).

Пациентите лекувани со инјекциска терапија со ботулински токсин имаа сигнификантно почесто покачени вредности на ЦРП во споредба со пациентите лекувани со мануелна анална дилатација – 16,1 % (5) vs 0; $p = 0,022$. Овие пациенти, почесто и од пациентите лекувани со локален нифедипин во комбинација со лидокаин, имаа зголемени вредности на ЦРП, но без статистички докажана сигнификантна разлика – 16,1 % (5) vs 1/30; $p = 0,19$. (табела 43, табела 43а, графикон 10)

Табела 43: Квалитативните вредности на ЦРП на првата контрола

Прва контрола по 4 недели				
ЦРП – уреден до 6	Тип на интервенција			
	N	група 1 n=31 (%)	група 2 n=33 (%)	група 3 n=30 (%)
покачен	6	5 (16.13)	0	1 (3.33)
Нормален	88	26 (83.87)	33 (100)	29 (96.67)

гр. 1: инјекциска терапија со ботулински токсин (ИТБТ)

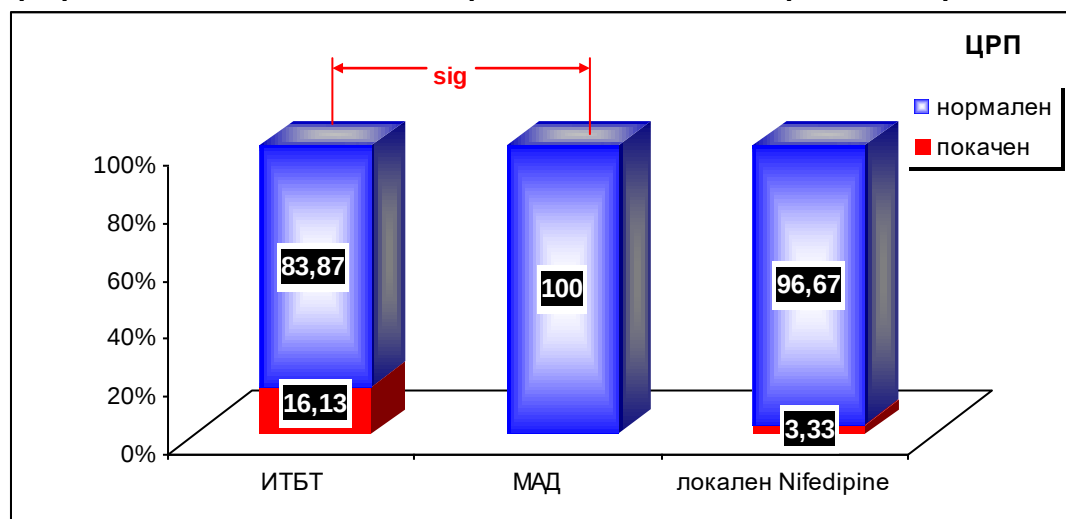
гр. 2: мануелна анална дилатација (МАД)

гр. 3: терапија со локален нифедипин во комбинација со лидокаин (ЛНКЛ)

Табела 43а: Тестираните разлики на квалитативните вредности на ЦРП на првата контрола

Тестирани разлики група – сите групи (Fisher exact, $p=0.02$ s)		
Тип на интервенција	група 2	група 3
група 1	$p=0.022$ sig	$p=0.19$ ns
група 2		$p=0.48$ ns

p(Fisher exact, two tailed)

Графикон 10: Квалитативните вредности на ЦРП на првата контрола

Видот на конзервативната терапија на ХАФ немаше сигнификантно влијание на гликемијата, анализирана во просечни вредности, на контролата по 4 недели ($p = 0,78$). (табела 44)

Табела 44: Апсолутните вредности на гликемија на првата контрола

Прва контрола по 4 недели					
Тип на интервенција	Descriptive Statistics (Гликемија)				p value
	N	mean $\pm$ SD	std err	min - max	
група 1	31	5.39 $\pm$ 1.6	0.3	3.95 – 9.9	F=0.244 p=0.78 ns
група 2	33	5.32 $\pm$ 1.1	0.2	3.98 – 8.5	
група 3	30	5.58 $\pm$ 1.7	0.3	3.36 – 10.9	

гр. 1: инјекциска терапија со ботулински токсин (ИТБТ)

F (Analysis of Variance)

гр. 2: мануелна анална дилатација (МАД)

гр. 3: терапија со локален нифедипин во комбинација со лидокаин (ЛНКЛ)

Зголемени вредности на гликоза во крв, на контролниот преглед по 4 недели, беа измерени кај 22,6 % (7) пациенти третирани со ИТБТ; 21,2 % (7) пациенти третирани со МАД и кај 26,7 % (8) пациенти третирани со ЛНКЛ. (табела 45)

Статистички несигнификантна беше разликата во распределбата на пациентите со нормална и со покачена гликемија, а и во зависност од видот на спроведеното конзервативно лекување на ХАФ, на контролата по 4 недели ($p = 0,87$). (табела 45a)

Табела 45: Квалитативните вредности на гликемија на првата контрола

Прва контрола по 4 недели				
Гликемија 3,5 – 6,1	Тип на интервенција			
	N	група 1 n=31 (%)	група 2 n=33 (%)	група 3 n=30 (%)
зголемена	22	7 (22.58)	7 (21.21)	8 (26.67)
Нормална	72	24 (77.42)	26 (78.79)	22 (73.33)

гр. 1: инјекциска терапија со ботулински токсин (ИТБТ)

гр. 2: мануелна анална дилатација (МАД)

гр. 3: терапија со локален нифедипин во комбинација со лидокаин (ЛНКЛ)

Табела 45а: Разлики за квалитативните вредности на гликемија на првата контрола

Тестирани разлики – сите групи (Chi-square=0.28 p=0.87 ns)		
Тип на интервенција	група 2	група 3
група 1	p=0.89 ns	p=0.71 ns
група 2		p=0.61 ns

p(Chi-square test)

6.2.2. АНАЛНА БОЛКА, КРВАВЕЊЕ И ПРУРИТУС

На првата контрола сите пациенти имаа болка при дефекација.

Во табела 46 прикажана е распределбата на пациентите од трите групи, во однос на *scor*-от за болка според ВА-скала, односно субјективното чувство за јачина на болка по 4 недели од вклучувањето во студијата. (табела 46)

Табела 46: Аналната болка измерена според ВА-скала во апсолутни вредности на првата контрола

Прва контрола по 4 недели				
Интензитет на анална болка, апсолутни вредности, ВА-с – 1-10	Тип на интервенција			
	N	група 1 n=31 (%)	група 2 n=33 (%)	група 3 n=30 (%)
2	5	4 (12.9)	0	1 (3.33)
3	19	10 (32.26)	2 (6.06)	7 (23.33)
4	17	9 (29.03)	4 (12.12)	4 (13.33)
5	14	4 (12.9)	4 (12.12)	6 (20)
6	15	2 (6.45)	7 (21.21)	6 (20)
7	20	2 (6.45)	13 (39.39)	5 (16.67)
8	4	0	3 (9.09)	1 (3.33)

гр. 1: инјекциска терапија со ботулински токсин (ИТБТ)

гр. 2: мануелна анална дилатација (МАД)

гр. 3: терапија со локален нифедипин во комбинација со лидокаин (ЛНКЛ)

Анализирана како блага, средна и силна, јачината на болка сигнификантно се разликуваше меѓу пациентите лекувани со ботулински токсин, со мануелна анална дилатација и со локален нифедипин во комбинација со лидокаин ($p = 0,0003$).

Статистички сигнификантна беше разликата меѓу првата и втората група, за $p = 0,0000001$ и меѓу втората и третата група, за $p = 0,02$.

На првата контрола, анамнестички податок за слаба болка беше добиен од 45,2 % (14) пациенти од ИТБТ-групата, само двајца од МАД-групата и 26,7 % (8) од групата лекувани со локален нифедипин во комбинација со лидокаин. Како силна болката ја оцениле само 2 пациенти од ИТБТ-групата; 48,5 % (16) од МАД-групата; 20 % (6) пациенти лекувани со локален нифедипин во комбинација со лидокаин. (табела 47, табела 47а, графикон 11)

Табела 47: Интензитетот на аналната болка според ВА-скала изразен квалитативно на првата контрола

Прва контрола по 4 недели				
Интензитет на анална болка според ВА-скала	Тип на интервенција			
	N	група 1 n=31 (%)	група 2 n=33 (%)	група 3 n=30 (%)
Блага	24	14 (45.16)	2 (6.06)	8 (26.67)
Средна	46	15 (48.39)	15 (45.45)	16 (53.33)
Тешка	24	2 (6.45)	16 (48.48)	6 (20)

гр. 1: инјекциска терапија со ботулински токсин (ИТБТ)

гр. 2: мануелна анална дилатација (МАД)

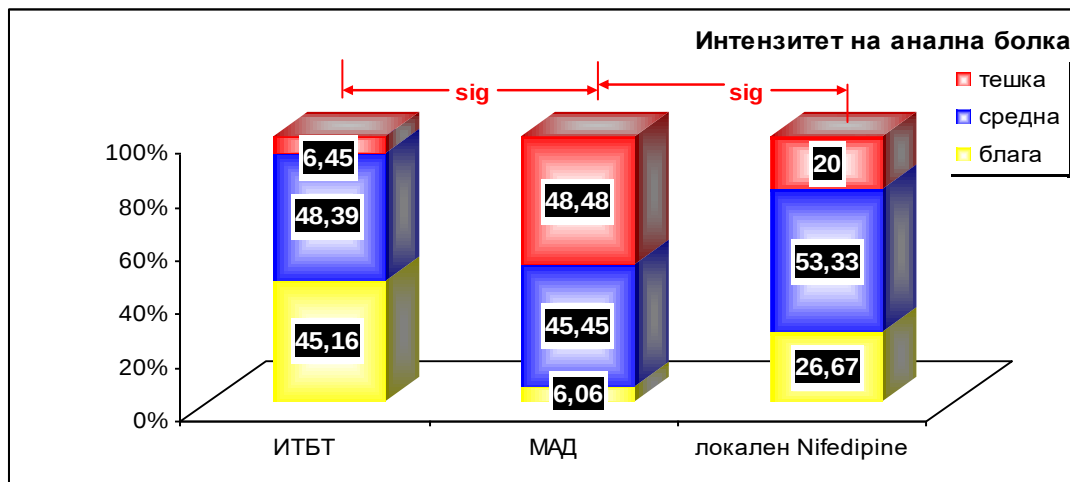
гр. 3: терапија со локален нифедипин во комбинација со лидокаин (ЛНКЛ)

Табела 47а: Тестираните разлики за интензитетот на аналната болка според ВА-скала изразен квалитативно на првата контрола

Тестирани разлики – сите групи (Chi-square=21.38 $p=0.0003$ sig)		
Тип на интервенција	група 2	група 3
група 1	$p=0.0000001$ sig	$p=0.18$ ns
група 2		$p=0.02$ sig

p(Chi-square test)

Слика 11: Интензитетот на аналната болка според ВА-скала изразен квалитативно на првата контрола



Видот на конзервативната терапија на ХАФ имаше сигнификантно влијание на присуството на крвавењето при дефекација, на контролата по 4 недели ($p = 0,00012$). Во овој анализиран период од 4 недели по вклучувањето во студијата крвавеле 64,5 % (20) пациенти третирани со ботулински токсин; 81,8 % (27) со мануелна анална дилатација; 30 % (9) со локален нифедипин во комбинација со лидокаин. (табела 48)

Пациентите третирани со ботулински токсин несигнификантно поретко од пациентите третирани со мануелна анална дилатација крвавеле при дефекација, а сигнификантно почесто од пациентите третирани со локален нифедипин во комбинација со лидокаин ($p = 0.007$). И пациентите третирани со мануелна анална дилатација при дефекација крвавеа сигнификантно почесто од пациентите третирани со локален нифедипин во комбинација со лидокаин ($p = 0,00003$). (табела 48а, графикон 12)

Табела 48: Присуство на крвавење на првата контрола

Прва контрола по 4 недели				
Присуство на крвавење при дефекација	Тип на интервенција			
	N	група 1 n=31 (%)	група 2 n=33 (%)	група 3 n=30 (%)
Да	56	20 (64.52)	27 (81.82)	9 (30)
Не	38	11 (35.48)	6 (18.18)	21 (70)

гр. 1: инјекциска терапија со ботулински токсин (ИТБТ)

гр. 2: мануелна анална дилатација (МАД)

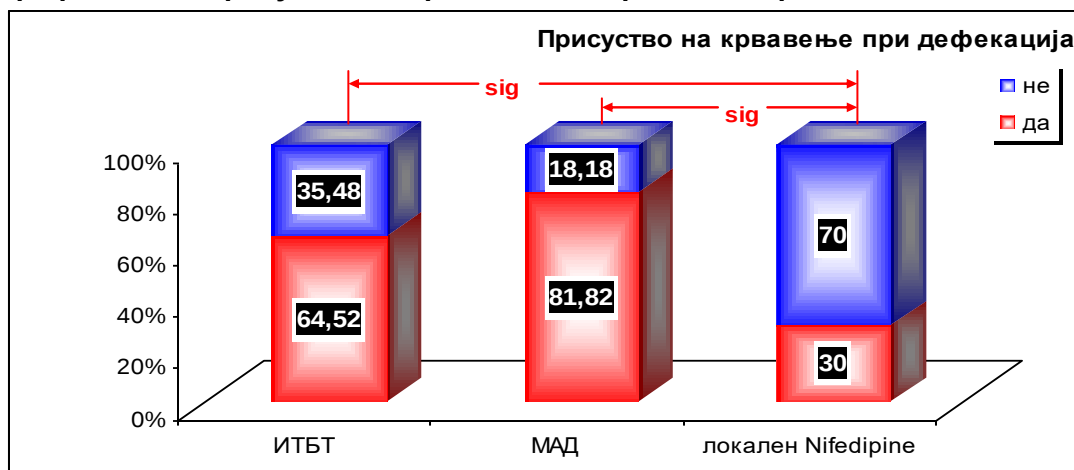
гр. 3: терапија со локален нифедипин во комбинација со лидокаин (ЛНКЛ)

Табела 48а: Тестираните разлики за присуството на крвавењето на првата контрола

Тестирани разлики – сите групи (Chi-square=17.98 $p=0.00012$ sig)		
Тип на интервенција	група 2	група 3
група 1	$p=0.12$ ns	$p=0.007$ sig
група 2		$p=0.00003$ sig

p(Chi-square test)

Графикон 12: Присуство на крвавење на првата контрола



Во табела 49 прикажана е распределбата на пациентите од трите групи, во однос на интензитетот на крвавењето при дефекација, во период од 4 недели по вклучувањето во студијата, анализирано во апсолутни вредности според ВА-скалата (1 – најслабо крвавење, 10 – најсилно крвавење). (табела 49)

Табела 49: Интензитетот на крвавењето во апсолутни вредности според ВА-скала на првата контрола

Прва контрола по 4 недели				
Интензитет на крвавење, апсолутни вредности, ВА-с – 1-10	Тип на интервенција			
	N	група 1 n=26 (%)	група 2 n=27 (%)	група 3 n=17 (%)
1	20	9 (34.62)	4 (14.81)	7 (41.18)
2	28	10 (38.46)	12 (44.44)	6 (35.29)
3	9	2 (7.69)	5 (18.52)	2 (11.76)
4	7	2 (7.69)	4 (14.81)	1 (5.88)
5	5	2 (7.69)	2 (7.41)	1 (5.88)
6	1	1 (3.85)	0	0

гр. 1: инјекциска терапија со ботулински токсин (ИТБТ)

гр. 2: мануелна анална дилатација (МАД)

гр. 3: терапија со локален нифедипин во комбинација со лидокаин (ЛНКЛ)

Во периодот од 4 недели по почетокот на студијата, пациентите од трите групи најчесто крвавењето го оцениле како слабо – 69,2 % (18); 74,1 % (20); 82,35 % (14); консеквентно. (табела 50)

Не се потврди сигнификантна разлика во интензитетот на крвавењето при дефекација, а и во зависност од видот на третирање на ХАФ, во периодот од 4 недели ($p = 0,3$). (табела 50а)

Табела 50: Интензитетот на крвавењето според ВА-скала изразен квалитативно на првата контрола

Прва контрола по 4 недели				
Интензитет на крвавење според ВА-с	Тип на интервенција			
	N	група 1 n=26 (%)	група 2 n=27 (%)	група 3 n=17 (%)
Благо	52	18 (69.23)	20 (74.07)	14 (82.35)
Средно	17	8 (30.77)	7 (25.93)	2 (11.76)
Тешко	1	0	0	1 (5.88)

гр. 1: инјекциска терапија со ботулински токсин (ИТБТ)

гр. 2: мануелна анална дилатација (МАД)

гр. 3: терапија со локален нифедипин во комбинација со лидокаин (ЛНКЛ)

Табела 50а: Тестирани разлики за интензитетот на крвавењето според ВА-скала изразен квалитативно на првата контрола

Тестирани разлики група – сите групи (Fisher exact, p=0.298 ns)		
Тип на интервенција	група 2	група 3
група 1	p=0.77 ns	p=0.14 ns
група 2		p=0.25 ns

p(Fisher exact, two tailed)

Анализата на резултатите од првата контрола за зачестеноста на пруритусот кај пациентите од трите групи покажа застапеност кај 19,35 % (6) пациенти третирани со ИТБТ, кај 18,2 % (6) пациенти третирани со МАД, а кај ниту еден пациент локално лекуван со нифедипин во комбинација со лидокаин. (табела 51)

Опишаните разлики во застапеноста на симптомот пруритус на првата контрола, меѓу пациентите третирани со ботулински токсин, со мануелна анална дилатација и со локален нифедипин во комбинација со лидокаин, статистички се потврдија како сигнификантни за $p = 0,029$.

Пациентите третирани со ИТБТ и со МАД имаа сигнификантно почесто пруритус во споредба со пациентите третирани со локален нифедипин во комбинација со лидокаин ($p = 0,025$, $p = 0,028$, консеквентно). (табела 51а, графикон 13)

Табела 51: Присуство на пруритус на првата контрола

Прва контрола по 4 недели				
Присуство на пруритус	Тип на интервенција			
	N	група 1 n=31 (%)	група 2 n=33 (%)	група 3 n=30 (%)
Да	15	6 (19.35)	6 (18.18)	0
Не	79	25 (80.65)	27 (81.82)	27 (90)

гр. 1: инјекциска терапија со ботулински токсин (ИТБТ)

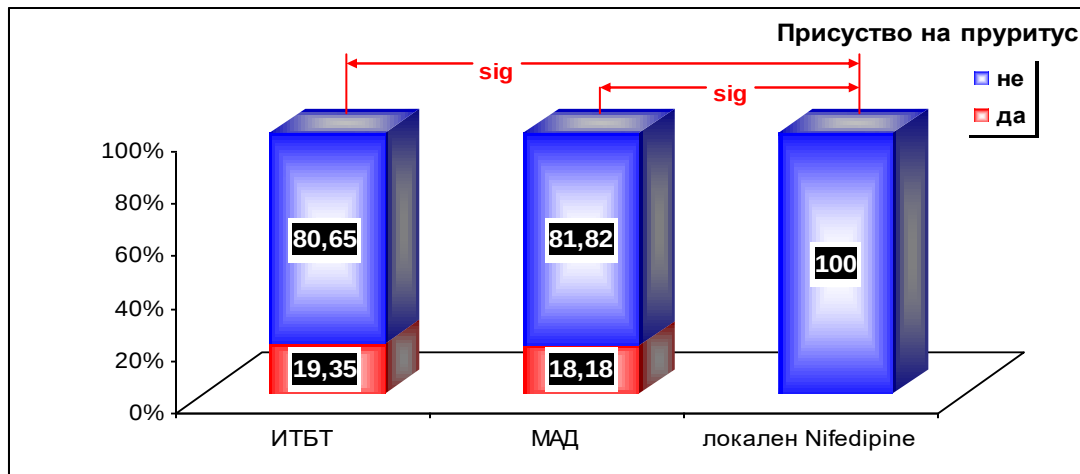
гр. 2: мануелна анална дилатација (МАД)

гр. 3: терапија со локален нифедипин во комбинација со лидокаин (ЛНКЛ)

Табела 51а: Тестирани разлики за присуството на пруритус на првата контрола

Тестирани разлики група – сите групи (Fisher exact, p=0.029 sig)		
Тип на интервенција	група 2	група 3
група 1	p=0.9 ns	p=0.025 sig
група 2		p=0.028 sig

p(Fisher exact, two tailed)

Графикон 13: Присуство на пруритус на првата контрола

6.2.3. АНАЛНА ИНКОНТИНЕНЦИЈА

Видот на конзервативното третирање на ХАФ имаше сигнификантно влијание врз појавата на инконтиненција по 4 недели следење на пациентите ($p < 0,0001$).

Инконтиненција најчесто беше регистрирана во групата со МАД – 63,6 % (21 пациент), поретко во групата со ИТБТ – 22,6 % (7 пациенти), а воопшто регистрирана не беше во групата третирани со ЛНКЛ. (табела 52)

Сите три меѓугрупни разлики во распределбата на пациентите со и без инконтиненција, на контролата по 4 недели беа статистички сигнификантни, со сигнификантност за $p = 0,0022$ меѓу првата и втората група пациенти; за $p = 0,011$ меѓу првата и третата група пациенти и со сигнификантна разлика од $p = 0.0000004$ меѓу втората и третата група. (табела 52а, графикон 14)

Табела 52: Појава на инконтиненција на првата контрола

Прва контрола по 4 недели				
Појава на инконтиненција	Тип на интервенција			
	N	група 1 n=31 (%)	група 2 n=33 (%)	група 3 n=30 (%)
Да	28	7 (22.58)	21 (63.64)	0
Не	66	24 (77.42)	12 (36.36)	30 (100)

гр. 1: инјекциска терапија со ботулински токсин (ИТБТ)

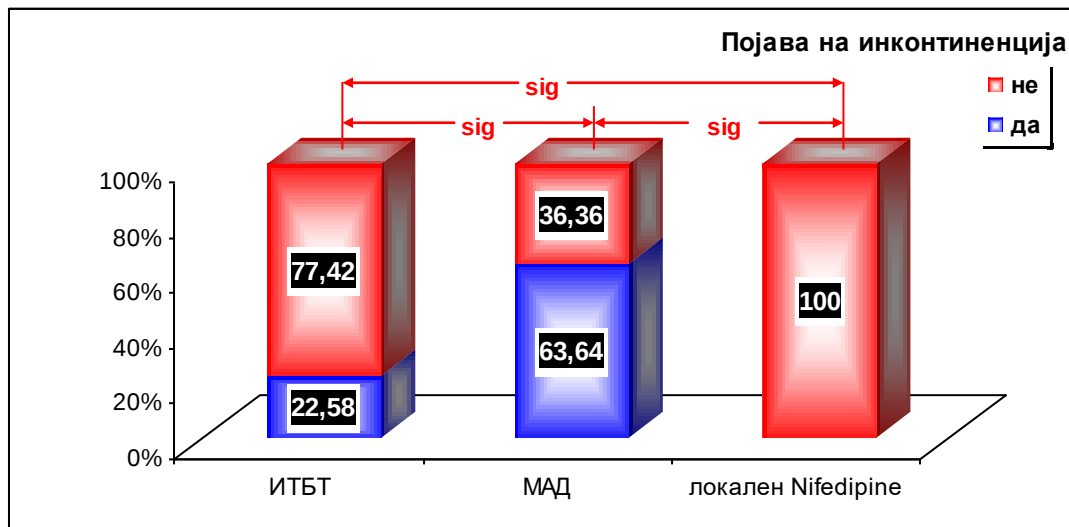
гр. 2: мануелна анална дилатација (МАД)

гр. 3: терапија со локален нифедипин во комбинација со лидокаин (ЛНКЛ)

Табела 52а: Тестираните разлики за појавата на инконтиненција на првата контрола

Тестирани разлики – сите групи (Chi-square=31.57 $p=0.00000$ sig)		
Тип на интервенција	група 2	група 3
група 1		
група 2	$p=0.0022$ sig	$p=0.011$ sig
		$p=0.0000004$ sig

p(Chi-square test)

Графикон 14: Појава на инконтиненција на првата контрола

Типовите на инконтиненција, дијагностицирани кај пациентите од трите групи на првата клиничка контрола прикажани се во табела 53. Констатираната разлика во застапеноста на типовите на инконтиненција е статистички сигнификантно различна меѓу групата на ИТБТ и втората група со МАД за $p = 0,004$. (табела 53, табела 53а)

Табела 53: Типови инконтиненција на првата контрола

Прва контрола по 4 недели			
Тип на анална инконтиненција	N	Тип на интервенција	
		група 1 n=7 (%)	група 2 n=21 (%)
инконтиненција на флатус и слуз со повремена појава помалку од еднаш неделно	6	5 (71.43)	1 (4.76)
инконтиненција на флатус и слуз еднаш неделно	6	2 (28.57)	4 (19.05)
инконтиненција на флатус и слуз секојдневно	4	0	4 (19.05)
инконтиненција на течен измет со повремена појава помалку од еднаш неделно	5	0	5 (23.81)
инконтиненција на течен измет еднаш неделно	5	0	5 (23.81)
инконтиненција на течен измет секојдневно	2	0	2 (9.52)

гр. 1: инјекциска терапија со ботулински токсин (ИТБТ)

гр. 2: мануелна анална дилатација (МАД)

гр. 3: терапија со локален нифедипин во комбинација со лидокаин (ЛНКЛ)

Табела 53а: Тестираните разлики за типови инконтиненција на првата контрола

Тестирани разлики група – сите групи (Fisher exact, $p=0.004$ s)		
Тип на интервенција	група 2	група 3
група 1	$p=0.004$ sig	$p=1.0$ ns
група 2		$p=1.0$ ns

p(Fisher exact, two tailed)

На првата контрола, пациентите со инконтиненција третирани со ботулински токсин најчесто имаа *Pescatori scor* 2 – 83,3 % (6), додека пациентите третирани со мануелна анална дилатација имаа *scor* 3 и 4 – 42,9 % (9). (табела 54)

Табела 54: *Pescatori scor* за инконтиненција во апсолутни вредности на првата контрола

Прва контрола по 4 недели			
<i>Pescatori scor</i> за инконтиненција во апсолутна вредност	Тип на интервенција		
	N	група 1 n=6 (%)	група 2 n=21 (%)
2	6	5 (83.33)	1 (4.76)
3	10	1 (16.67)	9 (42.86)
4	9	0	9 (42.86)
5	2	0	2 (9.52)

гр. 1: инјекциска терапија со ботулински токсин (ИТБТ)

гр. 2: мануелна анална дилатација (МАД)

гр. 3: терапија со локален нифедипин во комбинација со лидокаин (ЛНКЛ)

Сите 7 пациенти од првата група со ИТБТ со инконтиненција на првата контрола имаа минорна анална инконтиненција, додека во втората група со МАД – 47,6 % (10) пациенти имаа минорна, а 52,4 % имаа мајорна анална инконтиненција, што се покажа како статистички сигнификантно за $p = 0,023$, односно повеќето пациенти третирани со МАД имаа потежок степен на инконтиненција во споредба со групата третирана со ИТБТ. (табела 55, графикон 15)

Табела 55: Тестираните разлики за степенот на инконтиненција на првата контрола

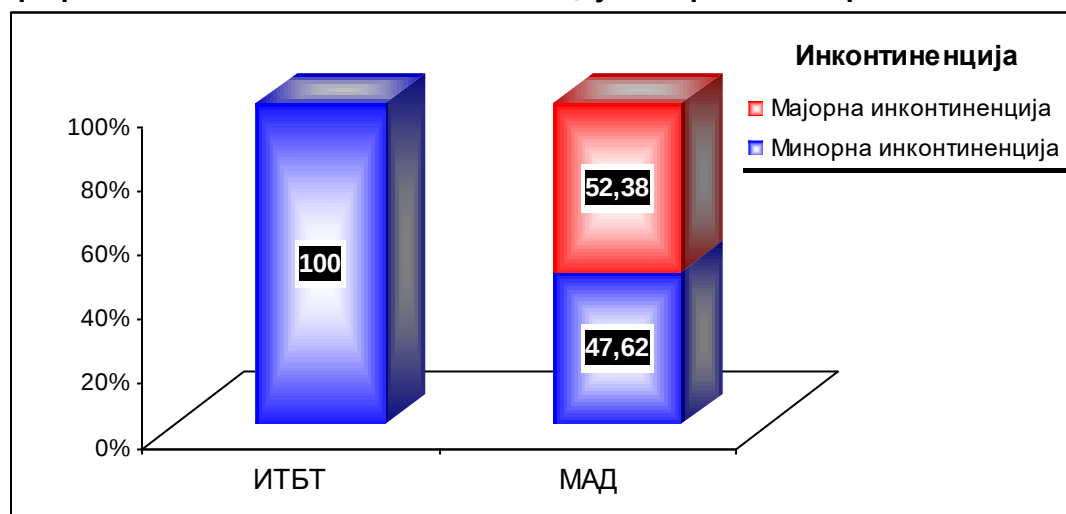
Прва контрола по 4 недели			
Инконтиненција	Тип на интервенција		
	N	група 1 n=7 (%)	група 2 n=21 (%)
Минорна инконтиненција	17	7 (100)	10 (47.62)
Мајорна инконтиненција	11	0	11 (52.38)

гр. 1: инјекциска терапија со ботулински токсин (ИТБТ) p (Fisher exact, two tailed)

гр. 2: мануелна анална дилатација (МАД)

гр. 3: терапија со локален нифедипин во комбинација со лидокаин (ЛНКЛ)

Графикон 15: Степенот на инконтиненција на првата контрола



Просечното времетраење на инконтиненцијата од моменот на интервенцијата до контролата изнесуваше $21,3 \pm 6,7$ дена кај пациентите третирани со ИТБТ, а $27,25 \pm 2,3$ дена кај пациентите третирани со МАД. Разликата од околу 6 дена подолго траење во МАД-групата, статитички се потврди како сигнификантна за $p = 0,0016$. (табела 56, графикон 16)

Табела 56: Времетраење на инконтиненцијата од интервенцијата до првата контрола и тестираните разлики

Прва контрола по 4 недели				
Тип на интервенција	Descriptive Statistics (времетраење на инконтиненција од моментот на интервенција во денови)			
	N	mean $\pm$ SD	std err	min – max
група 1	7	21.3 ± 6.7	2.5	14 – 28
група 2	20	27.25 ± 2.3	0.5	20 – 28
тестирана разлика	$t = 3.5$ $p=0.0016$ sig			

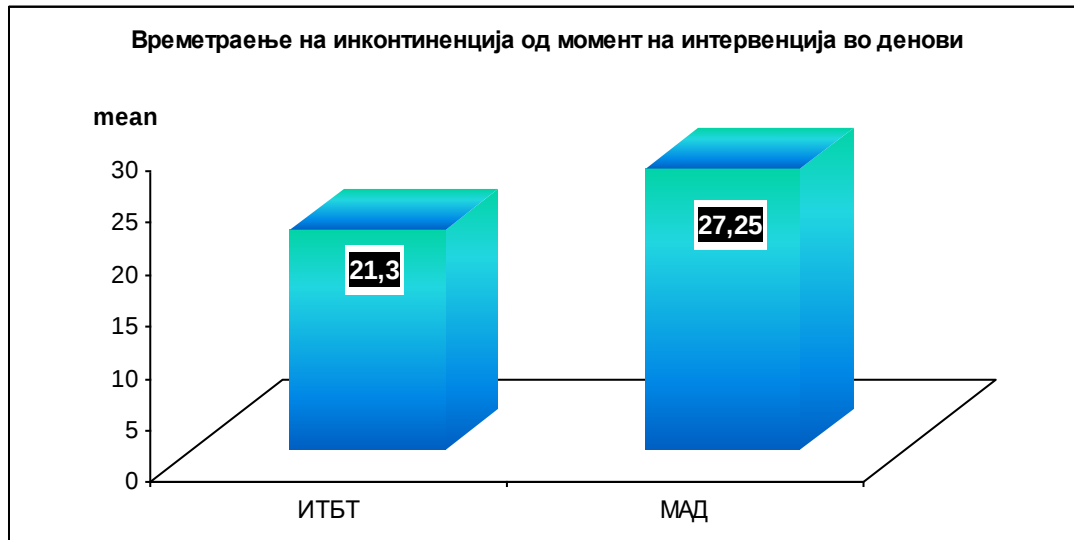
гр. 1: инјекциска терапија со ботулински токсин (ИТБТ)

t(Student t-test)

гр. 2: мануелна анална дилатација (МАД)

гр. 3: терапија со локален нифедипин во комбинација со лидокаин (ЛНКЛ)

Графикон 16: Просечното времетраење на инконтиненцијата од интервенцијата до првата контрола



На првата контрола немаше пациенти кај кои беше постигнато санирање на ХАФ со надворешен анален преглед и со аноскопија.

6.3. ВТОРА КОНТРОЛА ПО ДВАНАЕСЕТ НЕДЕЛИ

6.3.1. ЛАБОРАТОРИСКИ НАОДИ

На вториот контролен преглед по 12 недели, пациентите од трите групи не се разликуваа сигнификантно во однос на вредностите на хемоглобинот ($p = 0,84$), еритроцитите ($p = 0,43$) и хематокритот ($p = 0,47$). (табела 57)

Пациентите третирани со ботулински токсин имаа несигнификантно повисоки вредности на хемоглобин во просек во споредба со пациентите третирани со мануелна анална дилатација и со локален нифедипин во комбинација со лидокаин ($134,4 \pm 15,2$ vs $133,9 \pm 10,4$ vs $132,5 \pm 13,4$).

Пациентите третирани со МАД имаа несигнификантно повисоки вредности на еритроцитите во однос на ИТБТ-групата и на групата третирана со локален нифедипин во комбинација со лидокаин ($4,39 \pm 0,5$ vs $4,26 \pm 0,48$ vs $4,25 \pm 0,5$).

На контролниот преглед по 4 недели, регистрирани беа слични вредности на хематокрит во сите три групи.

Табела 57: Вредностите на хемоглобин, еритроцити и хематокрит на втората контрола

Втора контрола по 12 недели					
Тип на интервенција	Descriptive Statistics				p value
	N	mean $\pm$ SD	std err	min - max	
Хемоглобин					
група 1	31	134.42 $\pm$ 15.2	2.725	111 – 175	F=0.18
група 2	33	133.97 $\pm$ 10.4	1.817	109 – 152	p=0.84 ns
група 3	30	132.50 $\pm$ 13.4	2.449	107 – 165	
Еритроцити					
група 1	31	4.26 $\pm$ 0.4	0.076	3.49 – 5.31	F=0.85
група 2	33	4.39 $\pm$ 0.5	0.082	3.36 – 5.38	p=0.43 ns
група 3	30	4.25 $\pm$ 0.5	0.091	3.49 – 5.82	
Хематокрит					
група 1	31	0.39 $\pm$ 0.043	0.008	0.33 – 0.51	F=0.76
група 2	33	0.39 $\pm$ 0.029	0.005	0.31 – 0.44	p=0.47 ns
група 3	30	0.39 $\pm$ 0.042	0.008	0.32 – 0.5	

гр. 1: инјекциска терапија со ботулински токсин (ИТБТ)

F (Analysis of Variance)

гр. 2: мануелна анална дилатација (МАД)

гр. 3: терапија со локален нифедипин во комбинација со лидокаин (ЛНКЛ)

На втората контрола, по 12 недели, несигнификантни беа просечните вредности на леукоцитите кај пациентите од трите групи (5,86 $\pm$ 1,5; 5,94 $\pm$ 1,4; 5,84 $\pm$ 1,8; консеквентно; $p = 0,96$).

И тромбоцитите со просечна вредност од 229,87 $\pm$ 52,3 во првата група; 223,88 $\pm$ 47,3 во втората група и 250,7 $\pm$ 61,3 во третата група пациенти, беа несигнификантно различни на втората контрола ($p = 0,13$). (табела 58)

Табела 58: Вредностите на леукоцити и тромбоцити на втората контрола

Втора контрола по 12 недели					
Тип на интервенција	Descriptive Statistics				p value
	N	mean ± SD	std err	min - max	
Леукоцити					
група 1	31	5.86 ± 1.5	0.266	3.2 – 9.1	F=0.039
група 2	33	5.94 ± 1.4	0.252	3.5 – 8.9	p=0.96 ns
група 3	30	5.84 ± 1.8	0.323	3.1 – 12.0	
Тромбоцити					
група 1	31	229.87 ± 52.3	9.4	157 – 353	F=2.13
група 2	33	223.88 ± 47.3	8.2	155 – 339	p=0.13 ns
група 3	30	250.7 ± 61.3	11.2	153 – 421	

гр. 1: инјекциска терапија со ботулински токсин (ИТБТ)

F (Analysis of Variance)

гр. 2: мануелна анална дилатација (МАД)

гр. 3: терапија со локален нифедипин во комбинација со лидокаин (ЛНКЛ)

На втората контрола, по 12 недели, во првата група беа измерени просечни вредности на уреа од 4,52 $\pm$ 1,2; во втората група 3,89 $\pm$ 0,8; во третата група 4,11 $\pm$ 1,0.

(табела 59) Статистичката анализа потврди вкупна сигнификантна разлика меѓу трите групи пациенти, за вредност на $p = 0,047$. Пост Хок анализата покажа дека оваа сигнификантност се должи на сигнификантно повисоки серумски вредности на уреа во групата третирана со ботулински токсин, во споредба со групата третирана со МАД ($p = 0,039$). (табела 59а, графикон 17)

Табела 59: Вредности на уреа на втората контрола

Втора контрола по 12 недели				
Тип на интервенција	Descriptive Statistics (Уреа)			
	N	mean $\pm$ SD	std err	min - max
група 1	31	4.52 $\pm$ 1.2	0.216	2.47 – 7.92
група 2	33	3.89 $\pm$ 0.8	0.143	2.5 – 5.91
група 3	30	4.11 $\pm$ 1.0	0.185	1.7 – 6.8

гр. 1: инјекциска терапија со ботулински токсин (ИТБТ)

гр. 2: мануелна анална дилатација (МАД)

гр. 3: терапија со локален нифедипин во комбинација со лидокаин (ЛНКЛ)

Табела 59а: Тестираните разлики за вредностите на уреа на втората контрола

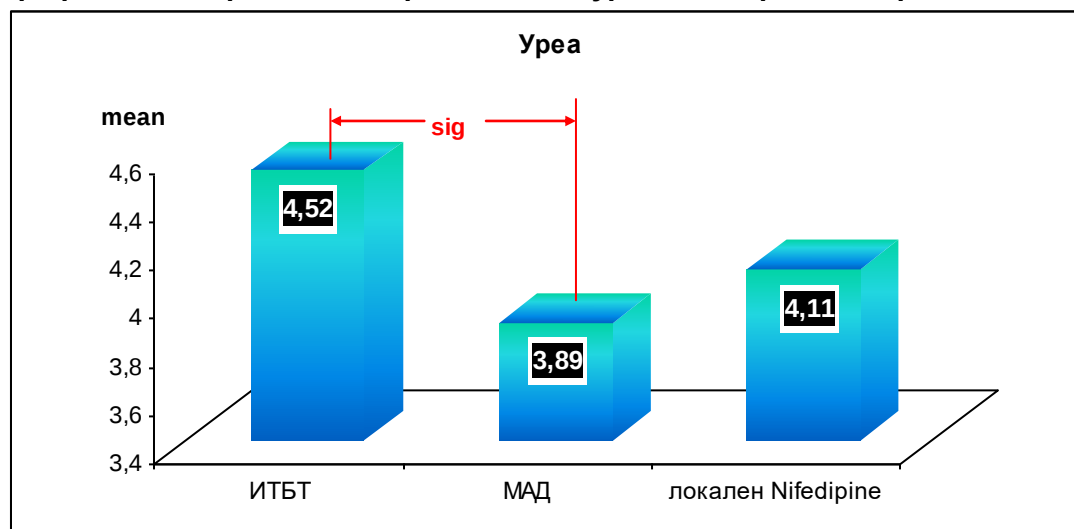
Тестирани разлики – сите групи $F=3.16$ $p=0.047$ sig

Post hoc Tukey test

Тип на интервенција	група 2	група 3
група 1	$p=0.039$ sig	$p=0.25$ ns
група 2		$p=0.68$ ns

F (Analysis of Variance)

Графикон 17: Просечните вредности на уреа на втората контрола



Пациентите од трите групи, по 12 недели од интервенцијата, имаа и сигнификантно различни серумски концентрации на креатинин ($p = 0,0037$). Оваа вкупна сигнификантност, според резултатите од пост хок анализата се должи на сигнификантно

пониски просечни вредности на креатинин во групата третирана со МАД во споредба со групата третирана со ИТБТ ($57,93 \pm 15,8$ vs $66,63 \pm 11,9$; $p = 0,04$) и во споредба со групата третирана со локален нифедипин во комбинација со лидокаин ($57,93 \pm 15,8$ vs $69,77 \pm 14,5$; $p = 0,0039$). Вредностите на креатинин во групата третирана со ИТБТ беа несигнификантно пониски во однос на групата третирана со ЛНКЛ ($66,63 \pm 11,9$ vs $69,77 \pm 14,5$; $p = 0,69$). (табела 60, табела 60а, графикон 18)

Табела 60: Вредности на креатинин на втората контрола

Втора контрола по 12 недели				
Тип на интервенција	Descriptive Statistics (Креатинин)			
	N	mean $\pm$ SD	std err	min - max
група 1	31	66.63 $\pm$ 11.9	2.1	42.18 – 88.21
група 2	33	57.93 $\pm$ 15.8	2.7	7.1 – 83.0
група 3	30	69.77 $\pm$ 14.5	2.6	45 – 96

гр. 1: инјекциска терапија со ботулински токсин (ИТБТ)

гр. 2: мануелна анална дилатација (МАД)

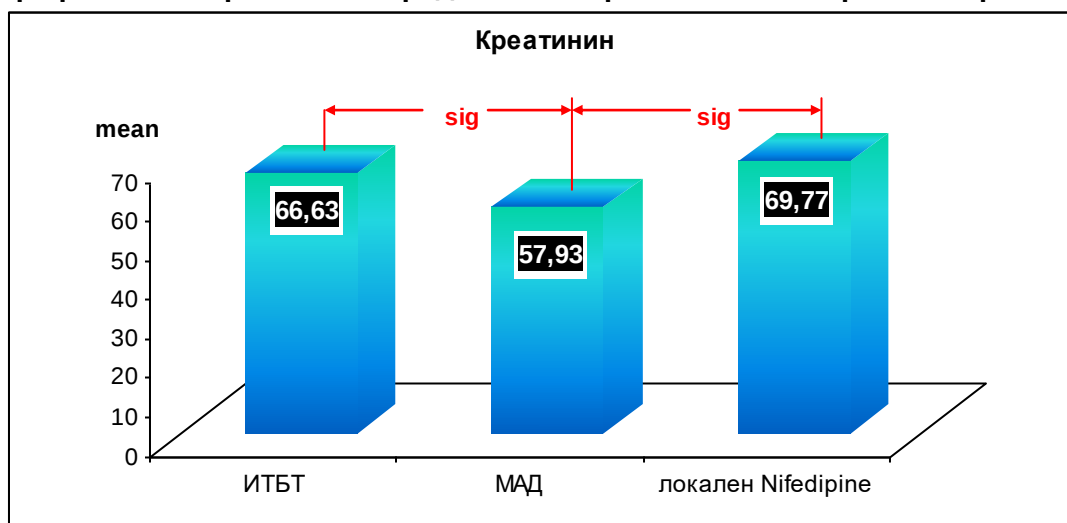
гр. 3: терапија со локален нифедипин во комбинација со лидокаин (ЛНКЛ)

Табела 60а: Тестираните разлики за вредностите на креатинин на втората контрола

Тестирани разлики – сите групи F=5.96 p=0.0037 sig Post hoc Tukey test		
Тип на интервенција	група 2	група 3
група 1		
група 2	p=0.04 sig	p=0.66 ns
		p=0.0039 sig

F (Analysis of Variance)

Графикон 18: Просечните вредности на креатинин на втората контрола



Не беше регистрирана сигнификантна разлика во вредностите на Ц реактивниот протеин меѓу пациентите од трите групи, на контролниот преглед по 12 недели ($2,78 \pm 1,8$; $2,39 \pm 1,0$; $2,75 \pm 1,8$; $p = 0,54$). (табела 61)

Табела 61: Апсолутни вредности на ЦРП на втората контрола

Втора контрола по 12 недели					
Тип на интервенција	Descriptive Statistics (ЦРП)				p value
	N	mean ± SD	std err	min - max	
група 1	31	2.78 ± 1.8	0.325	0.58 – 7.1	F=0.62 p=0.54 ns
група 2	33	2.39 ± 1.0	0.174	0.87 – 5.2	
група 3	30	2.75 ± 1.8	0.329	1.1 – 9.3	
гр. 1: инјекциска терапија со ботулински токсин (ИТБТ)				F (Analysis of Variance)	
гр. 2: мануелна анална дилатација (МАД)					
гр. 3: терапија со локален нифедипин во комбинација со лидокаин (ЛНКЛ)					

Не беше потврдена сигнификантна разлика во распределбата на пациентите со уреден и со покачен ЦРП, а и во зависност од видот на терапија, на контролата по 12 недели ($p = 0,19$).

Зголемени серумски вредности на ЦРП имаа 3/31 пациенти третирани со ИТБТ, ниту еден пациент третиран со МАД и 2/30 пациенти лекувани со локален нифедипин во комбинација со лидокаин. (табела 62, табела 62а)

Табела 62: Квалитативни вредности на ЦРП на втората контрола

Втора контрола по 12 недели				
ЦРП – уреден до 6	Тип на интервенција			
	N	група 1 n=31 (%)	група 2 n=33 (%)	група 3 n=30 (%)
Покачен	5	3 (9.68)	0	2 (6.67)
Нормален	89	28 (90.32)	33 (100)	28 (93.33)
гр. 1: инјекциска терапија со ботулински токсин (ИТБТ)				
гр. 2: мануелна анална дилатација (МАД)				
гр. 3: терапија со локален нифедипин во комбинација со лидокаин (ЛНКЛ)				

Табела 62а: Тестираните разлики за квалитативните вредности на ЦРП на втората контрола

Тестирани разлики група – сите групи (Fisher exact, p=0.19 ns)		
Тип на интервенција	група 2	група 3
група 1	p=0.11 ns	p=1.0 ns
група 2		p=0.22 ns
p(Fisher exact, two tailed)		

Нивото на гликемија анализирана во просечни вредности, на контролата по 12 недели од интервенцијата, не се разликуваше сигнификантно меѓу трите групи во согласност со видот на применетата конзервативна терапија за ХАФ ($p = 0,65$) (табела 63)

Табела 63: Апсолутни вредности на гликемија на втората контрола

Втора контрола по 12 недели					
Тип на интервенција	Descriptive Statistics (Гликемија)				p value
	N	mean ± SD	std err	min - max	
група 1	31	5.15 ± 1.6	0.28	3.58 – 8.93	F=0.43
група 2	33	5.02 ± 1.12	0.2	3.86 – 8.5	p=0.65 ns
група 3	30	5.37 ± 1.7	0.3	3.82 – 10.5	
гр. 1: инјекциска терапија со ботулински токсин (ИТБТ)				F (Analysis of Variance)	
гр. 2: мануелна анална дилатација (МАД)					
гр. 3: терапија со локален нифедипин во комбинација со лидокаин (ЛНКЛ)					

Кога вредностите на гликозата во крвта ги анализиравме како нормални и како зголемени, не се потврди сигнификантна разлика во распределбата на пациентите со нормална и со покачена гликемија, а и во корелација со видот на терапија, на контролата по 12 недели ($p = 0,86$).

Зголемени вредности на гликоза во крв имаа 19,35 % (6) пациенти лекувани со ботулински токсин; 15,15 % (5) пациенти лекувани со мануелна дилатација и 20 % (6) пациенти лекувани со локален нифедипин во комбинација со лидокаин. (табела 64, табела 64а)

Табела 64: Квалитативните вредности на гликемија на втората контрола

Втора контрола по 12 недели				
Гликемија 3,5 – 6,1	Тип на интервенција			
	N	група 1 n=31 (%)	група 2 n=33 (%)	група 3 n=30 (%)
Да	17	6 (19.35)	5 (15.15)	6 (20)
Не	77	25 (80.65)	28 (84.85)	24 (80)
гр. 1: инјекциска терапија со ботулински токсин (ИТБТ)				
гр. 2: мануелна анална дилатација (МАД)				
гр. 3: терапија со локален нифедипин во комбинација со лидокаин (ЛНКЛ)				

Табела 64а: Тестираните разлики за квалитативните вредности на гликемија на втората контрола

Тестирани разлики – сите групи (Chi-square=0.29 p=0.86 ns)		
Тип на интервенција	група 2	група 3
група 1	p=0.66 ns	p=0.95 ns
група 2		p=0.61 ns
p(Chi-square test)		

6.3.2. АНАЛНА БОЛКА, КРВАВЕЊЕ И ПРУРИТУС

На контролниот преглед по 12 недели, анамнестички податок за болка при дефекација беше добиен од 32,3 % пациенти лекувани со ИТБТ; од 15,15 % (5) пациенти лекувани со МАД; од 46,7 % (14) лекувани со локален нифедипин во комбинација со лидокаин.

За $p = 0,025$ се потврди статистички сигнификантна разликата во распределбата на пациентите со и без болни дефекации, а и во зависност од видот на терапијата ($p = 0,025$). Овој статистички резултат наведува на заклучок дека присуството на болка по 12 недели од интервенцијата сигнификантно зависеше од типот на лекувањето на ХАФ. Сигнификантно поретко болка при дефекација во овој анализиран период имаа пациентите лекувани со мануелна анална дилатација во споредба со пациентите лекувани локално со нифедипин во комбинација со лидокаин ($p = 0,0065$), а несигнификантно поретко во споредба со пациентите лекувани со ботулински токсин. (табела 65, табела 65а, графикон 19)

Табела 65: Присуство на болка на втората контрола

Втора контрола по 12 недели				
Присуство на болка при дефекација на втора контрола по 12 недели	Тип на интервенција			
	N	група 1 n=31 (%)	група 2 n=33 (%)	група 3 n=30 (%)
Да	29	10 (32.26)	5 (15.15)	14 (46.67)
Не	65	21 (67.74)	28 (84.85)	16 (53.33)

гр. 1: инјекциска терапија со ботулински токсин (ИТБТ)

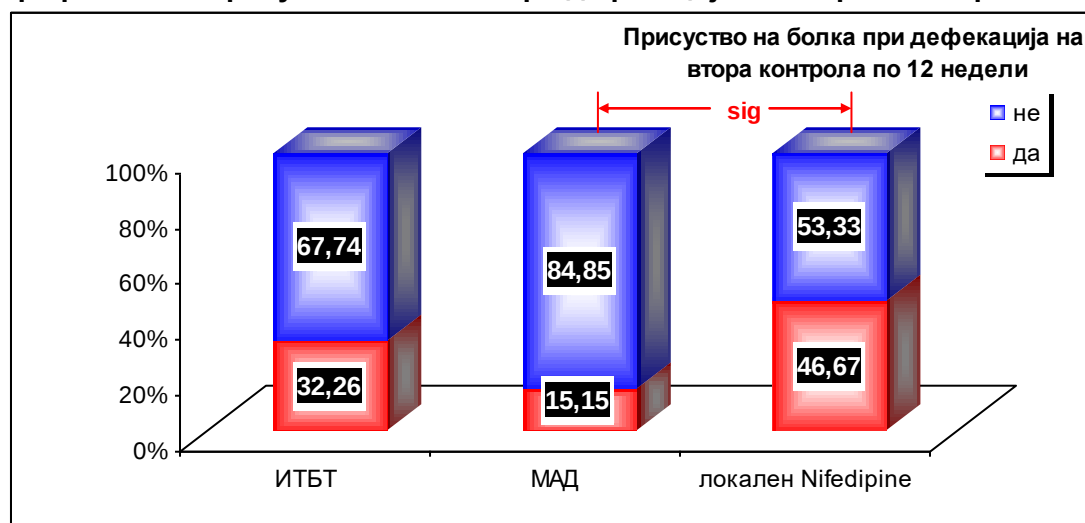
гр. 2: мануелна анална дилатација (МАД)

гр. 3: терапија со локален нифедипин во комбинација со лидокаин (ЛНКЛ)

Табела 65а: Тестираните разлики за присуството на болка

Тестирани разлики – сите групи (Chi-square=7.36 $p=0.025$ sig)		
Тип на интервенција	група 2	група 3
група 1		
група 2	$p=0.11$ ns	$p=0.25$ ns
		$p=0.0065$ sig

p(Chi-square test)

Графикон 19: Присуство на болка при дефекација на втората контрола

Пациентите кои на втората контрола немаа болка, пријавуваа сигнификантно различно време на исчезнување на болката, во зависност од видот на интервенцијата ($p < 0,0001$). Времето до исчезнувањето на болката при дефекација изнесуваше просечно $6,14 \pm 1,5$ недели кај пациентите од ИТБТ-групата; $9,82 \pm 1,5$ недели кај пациентите од МАД-групата (најдолго време); $5,55 \pm 0,7$ недели кај пациентите лекувани со локален нифедипин во комбинација со лидокаин (најкратко време). (табела 66)

Пост хок анализата за меѓугрупните споредби покажа дека пациентите третирани со мануелна анална дилатација имаа сигнификантно подолго траење на болката при дефекација во споредба со пациентите третирани со ботулински токсин ($p = 0,0001$) и во споредба со пациентите третирани со локален нифедипин во комбинација со лидокаин ($p = 0,0001$). (табела 66а, графикон 20)

Табела 66: Време до исчезнување на болката на втората контрола

Втора контрола по 12 недели				
Тип на интервенција	Descriptive Statistics (време до исчезнување на болка во недели – меѓу 4 и 12 недели во апсолутен број недели)			
	N	mean $\pm$ SD	std err	min - max
група 1	21	6.14 ± 1.5	0.3	5 – 10
група 2	28	9.82 ± 1.5	0.28	5 – 12
група 3	16	5.55 ± 0.7	0.17	5 – 7

гр. 1: инјекциска терапија со ботулински токсин (ИТБТ)

гр. 2: мануелна анална дилатација (МАД)

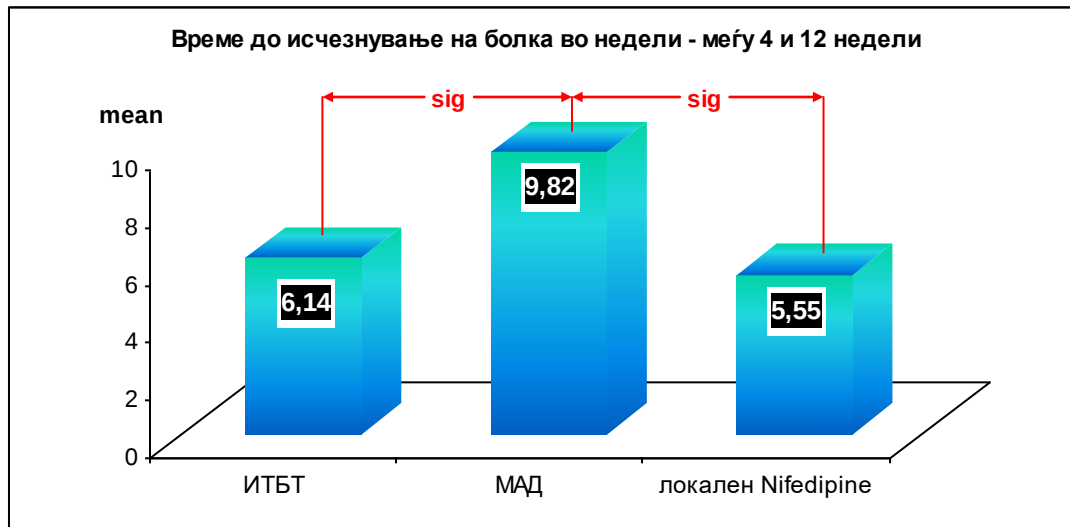
гр. 3: терапија со локален нифедипин во комбинација со лидокаин (ЛНКЛ)

Табела 66а: Тестираните разлики за минато време до исчезнувањето на болката на втората контрола

Тестирани разлики – сите групи $F=74.64$ $p=0.00000$ sig Post hoc Tukey test		
Тип на интервенција	група 2	група 3
група 1		$p=0.35$ ns
група 2	$p=0.0001$ sig	$p=0.0001$ sig

F (Analysis of Variance)

Графикон 20: Просечното минато време до исчезнувањето на болката на втората контрола



Пациентите од трите групи сигнификантно различно ја перципираа аналната болка по 12 недели од интервенцијата ($p = 0,002$). Оваа вкупна сигнификантност се должи на сигнификантната разлика меѓу првата и втората група ($p = 0,00024$) и меѓу првата и третата група ($p = 0,018$).

Во првата група, 71 % (22) пациенти аналната болка ја оцениле како најслаба според ВА-скалата ($scor$ 1). Во втората група најголемиот дел од пациентите – 33,3 % (11) болката ја оцениле со $scor$ 2 и 3, додека во третата група 30 % (9) пациенти и 26,7 % (8) пациенти со $scor$ 1, односно 2. (табела 67, табела 67а, графикон 21)

Табела 67: Аналната болка измерена со ВА-скала во апсолутни вредности на втората контрола

Втора контрола по 12 недели				
Интензитет на анална болка, апсолутни вредности, ВА-с – 1-10	Тип на интервенција			
	N	група 1 n=31 (%)	група 2 n=33 (%)	група 3 n=30 (%)
1	37	22 (70.97)	6 (18.18)	9 (30)
2	24	5 (16.13)	11 (33.33)	8 (26.67)
3	19	2 (6.45)	11 (33.33)	6 (20)
4	9	1 (3.23)	3 (9.09)	5 (16.67)
5	4	1 (3.23)	2 (6.06)	1 (3.33)
6	1	0	0	1 (3.33)

гр. 1: инјекциска терапија со ботулински токсин (ИТБТ)

гр. 2: мануелна анална дилатација (МАД)

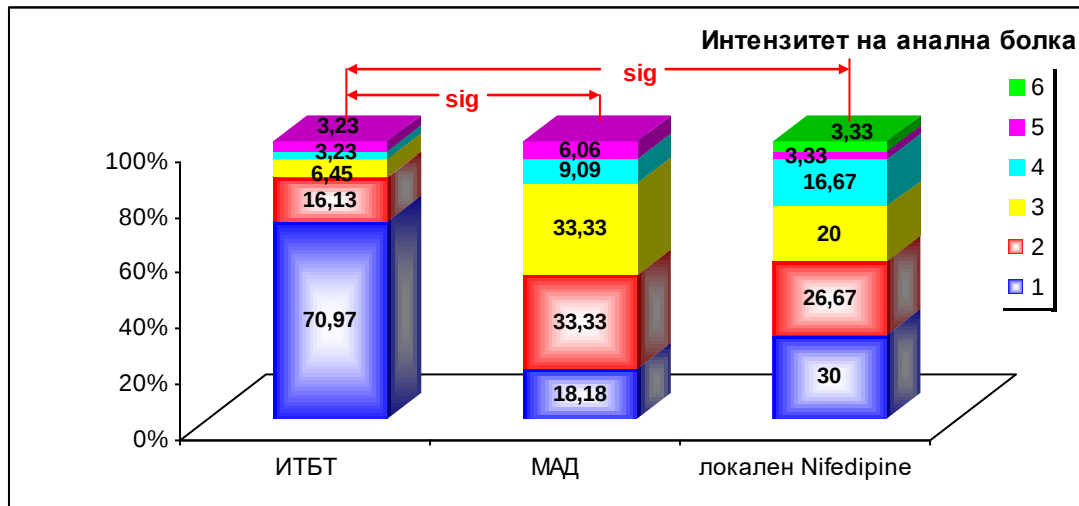
гр. 3: терапија со локален нифедипин во комбинација со лидокаин (ЛНКЛ)

Табела 67а: Тестираните разлики за аналната болка измерена со ВА-скала во апсолутни вредности на втората контрола

Тестирани разлики група – сите групи (Fisher exact, p=0.002 ns)		
Тип на интервенција	група 2	група 3
група 1	p=0.00024 sig	p=0.018 sig
група 2		p=0.55 ns

p(Fisher exact, two tailed)

Графикон 21: Аналната болка измерена со ВА-скала во апсолутни вредности на втората контрола



Изразена квалитативно, блага болка несигнификантно почесто од средна болка имале пациентите третиран со ботулински токсин во однос на пациентите третиран со мануелна анална дилатација и со локален нифедипин во комбинација со лидокаин – 93,55 % (29) vs 84,85 % (28) vs 76,7 % (23); p = 0,18. (табела 68, табела 68а)

Табела 68: Интензитетот на аналната болка според ВА-скала изразен квалитативно на втората контрола

Втора контрола по 12 недели				
Интензитет на анална болка според ВА-скала	Тип на интервенција			
	N	група 1 n=31 (%)	група 2 n=33 (%)	група 3 n=30 (%)
Блага	80	29 (93.55)	28 (84.85)	23 (76.67)
Средна	14	2 (6.45)	5 (15.15)	7 (23.33)

гр. 1: инјекциска терапија со ботулински токсин (ИТБТ)

гр. 2: мануелна анална дилатација (МАД)

гр. 3: терапија со локален нифедипин во комбинација со лидокаин (ЛНКЛ)

Табела 68а: Тестираните разлики за интензитетот на аналната болка според ВА-скала изразен квалитативно на втората контрола

Тестирани разлики група – сите групи (Fisher exact, p=0.18 ns)		
Тип на интервенција	група 2	група 3
група 1	p=0.43 ns	p=0.081 ns
група 2		p=0.41 ns

p(Fisher exact, two tailed)

По 12 недели од интервенцијата, присуство на крв при дефекација имале 19,35 % (6) пациенти од првата група; 15,15 % (5) од втората група; 10 % (3) пациенти од третата група. (табела 69)

Статистички несигнификантна беше разликата во распределбата на пациентите со и без присуство на крвавење при дефекација, а и во зависност од видот на конзервативната терапија на ХАФ (p = 0,66). (табела 69а)

Табела 69: Присуство на крвавење на втората контрола

Втора контрола по 12 недели				
Присуство на крвавење при дефекација	Тип на интервенција			
	N	група 1 n=31 (%)	група 2 n=33 (%)	група 3 n=30 (%)
Да	14	6 (19.35)	5 (15.15)	3 (10)
Не	80	25 (80.65)	28 (84.85)	27 (90)

гр. 1: инјекциска терапија со ботулински токсин (ИТБТ)

гр. 2: мануелна анална дилатација (МАД)

гр. 3: терапија со локален нифедипин во комбинација со лидокаин (ЛНКЛ)

Табела 69а: Тестираните разлики за присуство на крвавење на втората контрола

Тестирани разлики група – сите групи (Fisher exact, p=0.63 ns)		
Тип на интервенција	група 2	група 3
група 1	p=0.66 ns	p=0.47 ns
група 2		p=0.71 ns

p(Fisher exact, two tailed)

Во табела 70 прикажана е распределбата на пациентите од трите групи, во однос на интензитетот на крвавењето при дефекација, во период од 12 недели по вклучувањето во студијата на втора контрола, анализирано во апсолутни вредности според ВА-скалата (1 – најслабо крвавење, 10 – најсилно крвавење). (табела 70, табела 70а)

Табела 70: Интензитетот на крвавењето во апсолутни вредности според ВА-скала на втората контрола

Втора контрола по 12 недели				
Интензитет на крвавење, апсолутни вредности, ВА-с – 1-10	Тип на интервенција			
	N	група 1 n=19 (%)	група 2 n=27 (%)	група 3 n=8 (%)
1	42	15 (78.95)	22 (81.48)	5 (62.5)
2	7	3 (15.79)	2 (7.411)	2 (25)
3	4	1 (5.26)	3 (11.11)	0
4	1	0	0	1 (12.5)

гр. 1: инјекциска терапија со ботулински токсин (ИТБТ)

гр. 2: мануелна анална дилатација (МАД)

гр. 3: терапија со локален нифедипин во комбинација со лидокаин (ЛНКЛ)

Табела 70а: Тестирање на разликите за интензитетот на крвавењето во апсолутни вредности според ВА-скала на втората контрола

Тестирани разлики група – сите групи (Fisher exact, p=0.28 ns)		
Тип на интервенција	група 2	група 3
група 1	p=0.65 ns	p=0.48 ns
група 2		p=0.11 ns

p(Fisher exact, two tailed)

Во периодот од 12 недели по почетокот на студијата, на втората контрола, пациентите кои сè уште крвавеа, во трите групи го оценија крвавењето како благо 100 % (19) во групата со ИТБТ, 100 % (27) во групата со МАД и 87,5 % (7) во третата група на ЛНКЛ, а само 1 пациент од последната група имал средно изразено крвавење. (табела 71)

Не се потврди сигнификантна разлика во интензитетот на крвавење при дефекација, а и во зависност од видот на третирање на ХАФ, во период од 12 недели ($p = 0,15$). (табела 71а)

Табела 71: Интензитетот на крвавењето според ВА-скала изразен квалитативно на втората контрола

Втора контрола по 12 недели				
Интензитет на крвавење според ВА-скала	Тип на интервенција			
	N	група 1 n=19 (%)	група 2 n=27 (%)	група 3 n=8 (%)
Благо	53	19 (100)	27 (100)	7 (87.5)
Средно	1	0	0	1 (12.5)

гр. 1: инјекциска терапија со ботулински токсин (ИТБТ)

гр. 2: мануелна анална дилатација (МАД)

гр. 3: терапија со локален нифедипин во комбинација со лидокаин (ЛНКЛ)

Табела 71а: Тестираните разлики за интензитетот на крвавењето според ВА-скала изразен квалитативно на втората контрола

Тестирани разлики група – сите групи (Fisher exact, p=0.15 ns)		
Тип на интервенција	група 2	група 3
група 1	p=1.0 ns	p=0.29 ns
група 2		p=0.23 ns

p(Fisher exact, two tailed)

Пациентите од трите групи имаа сигнификантно различно време на исчезнувањето на крвавењето при дефекација, во периодот меѓу 4-тата и 12-тата недела ($p < 0,0001$). Времето минато до прекинувањето на крвавењето изнесуваше во просек $4,7 \pm 2,5$ недели кај пациентите од ИТБТ-групата; $8,7 \pm 2,05$ недели кај пациентите од МАД-групата (најдолго време); $4,2 \pm 1,5$ недели кај пациентите лекувани со локален нифедипин во комбинација со лидокаин (најкратко време).

Пост хок анализата за меѓугрупните споредби покажа дека пациентите третирани со мануелна анална дилатација имаа сигнификантно подолго траење на крвавењето при дефекација во споредба со пациентите третирани со ботулински токсин ($p = 0,00012$) и во споредба со пациентите третирани со локален нифедипин во комбинација со лидокаин ($p = 0,0001$). (табела 72, табела 72а, графикон 22)

Табела 72: Време минато до прекинувањето на крвавењето на втората контрола

Втора контрола по 12 недели				
Тип на интервенција	Descriptive Statistics (време до прекинување на крвавење во недели – меѓу 4 и 12 недели во апсолутен број недели)			
	N	mean $\pm$ SD	std err	min - max
група 1	21	4.7 ± 2.5	0.5	1 – 11
група 2	28	8.7 ± 2.05	0.4	5 – 14
група 3	16	4.2 ± 1.5	0.4	2 – 9

гр. 1: инјекциска терапија со ботулински токсин (ИТБТ)

гр. 2: мануелна анална дилатација (МАД)

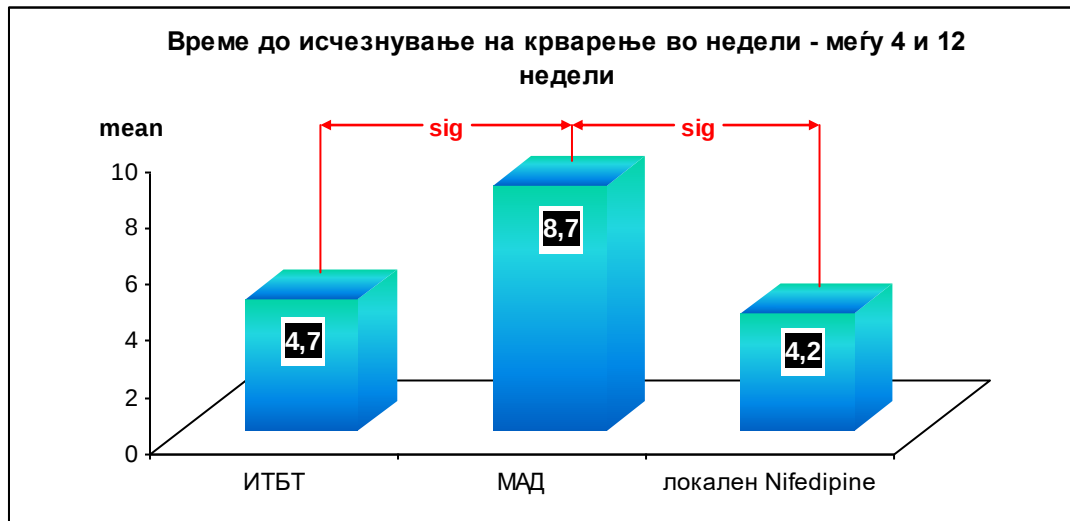
гр. 3: терапија со локален нифедипин во комбинација со лидокаин (ЛНКЛ)

Табела 72а: Тестираните разлики за времето минато до прекинувањето на крвавењето на втората контрола

Тестирани разлики – сите групи $F=28.85$ $p=0.00000$ sig Post hoc Tukey test		
Тип на интервенција	група 2	група 3
група 1		$p=0.77$ ns
група 2	$p=0.00012$ sig	$p=0.00012$ sig

F (Analysis of Variance)

Графикон 22: Просечното време до прекинувањето на крвавењето на втората контрола



На втората контрола, само еден пациент од сите три групи дал податок за постоење на пруритус. (табела 73)

Табела 73: Присуство на пруритус на втората контрола

Втора контрола по 12 недели				
Присуство на пруритус	Тип на интервенција			
	N	група 1 n=31 (%)	група 2 n=33 (%)	група 3 n=30 (%)
Да	3	1 (3.23)	1 (3.03)	1 (3.33)
Не	91	30 (96.77)	32 (96.97)	29 (96.67)

гр. 1: инјекциска терапија со ботулински токсин (ИТБТ)

гр. 2: мануелна анална дилатација (МАД)

гр. 3: терапија со локален нифедипин во комбинација со лидокаин (ЛНКЛ)

6.3.3. АНАЛНА ИНКОНТИНЕНЦИЈА

По 12 недели од интервенцијата, анална инконтиненција имаа само 9,7 % (3) пациенти третирани со инјекциска терапија со ботулински токсин; 54,55 % (18) пациенти

третирали со мануелна анална дилатација; а ниту еден пациент лекуван локално со нифедипин во комбинација со лидокаин. (табела 74)

Статистички сигнификантна разлика се потврди во распределбата на пациентите со и без анална инконтиненција по 12 недели од интервенцијата, а и во зависност од начинот на конзервативното лекување на ХАФ ($p < 0,0001$). Почестата застапеност на анална инконтиненција кај пациентите третирани со МАД во однос на пациентите третирани со ИТБТ и со локален нифедипин во комбинација со лидокаин, и статистички се потврди како значајна за $p = 0,00013$ и $p = 0,0000017$, консеквентно. (табела 74а, графикон 23)

Табела 74: Појава на инконтиненција на втората контрола

Втора контрола по 12 недели				
Анална инконтиненција	Тип на интервенција			
	N	група 1 n=31 (%)	група 2 n=33 (%)	група 3 n=30 (%)
Да	21	3 (9.68)	18 (54.55)	0
Не	73	28 (90.32)	15 (45.45)	30 (100)

гр. 1: инјекциска терапија со ботулински токсин (ИТБТ)

гр. 2: мануелна анална дилатација (МАД)

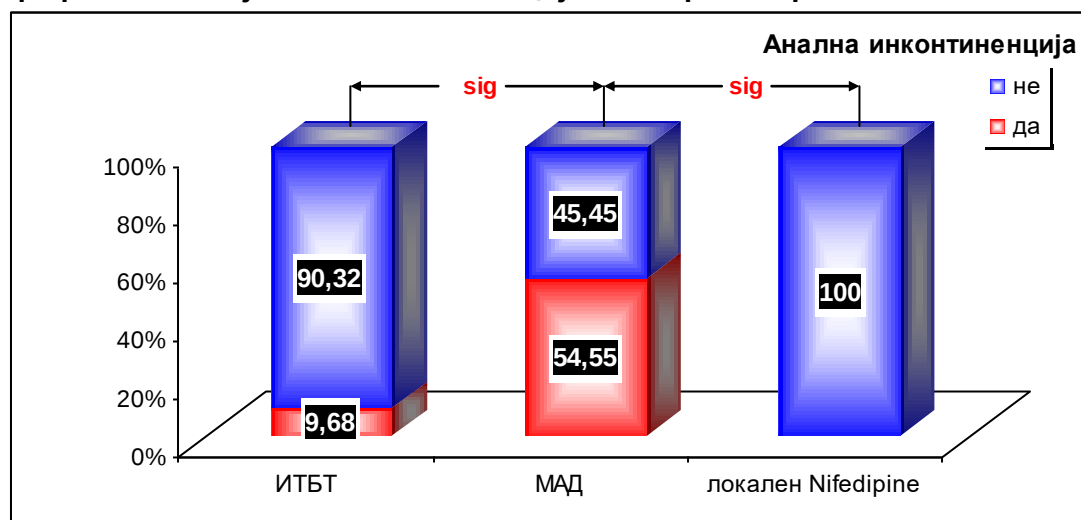
гр. 3: терапија со локален нифедипин во комбинација со лидокаин (ЛНКЛ)

Табела 74а: Тестираните разлики за појава на инконтиненција на втората контрола

Тестирани разлики – сите групи (Chi-square=31.22 $p=0.000000$ sig)		
Тип на интервенција	група 2	група 3
група 1	$p=0.00013$ sig	$p=0.24$ ns
група 2		$p=0.0000017$ sig

p(Chi-square test)

Графикон 23: Појава на инконтиненција на втора контрола



Сите 3 пациенти третирани со БТ, кои на втората контрола имаа анална инконтиненција, имаа тип 1 анална инконтиненција на флатус и слуз со повремена појава помалку од еднаш неделно, а *Pescatori scor* 2 за инконтиненција во апсолутна вредност.

Во групата од 18 пациенти третирани со мануелна анална дилатација, 77,8 % (14) имаа тип 1 анална инконтиненција на флатус и слуз со повремена појава, помалку од еднаш неделно и *Pescatori scor* 2 за инконтиненција во апсолутна вредност, а останите 22,2 % (4) пациенти од оваа група имаа тип 2 инконтиненција на флатус и слуз еднаш неделно, односно *scor* 3 според *Pescatori scor* за инконтиненција во апсолутна вредност. (табела 75, табела 76, табела 76а)

Табела 75: Типови инконтиненција на втората контрола

Втора контрола по 12 недели				
Тип анална инконтиненција	Тип на интервенција			
	N	група 1 n=3 (%)	група 2 n=18 (%)	група 3 n=0 (%)
инконтиненција на флатус и слуз со повремена појава помалку од еднаш неделно	17	3 (100)	14 (77.78)	0
инконтиненција на флатус и слуз еднаш неделно	4	0	4 (22.22)	0

гр. 1: инјекциска терапија со ботулински токсин (ИТБТ)
 гр. 2: мануелна анална дилатација (МАД)
 гр. 3: терапија со локален нифедипин во комбинација со лидокаин (ЛНКЛ)

Табела 76: *Pescatori scor* за инконтиненција во апсолутни вредности на втората контрола

Втора контрола по 12 недели				
<i>Pescatori scor</i> за инконтиненција во апсолутна вредност	Тип на интервенција			
	N	група 1 n=3 (%)	група 2 n=18 (%)	група 3 n=0 (%)
2	17	3 (100)	14 (7.78)	0
3	4	0	4 (22.22)	0

гр. 1: инјекциска терапија со ботулински токсин (ИТБТ)
 гр. 2: мануелна анална дилатација (МАД)
 гр. 3: терапија со локален нифедипин во комбинација со лидокаин (ЛНКЛ)

Табела 76а: Тестираните разлики кај *Pescatori scor* за инконтиненција во апсолутни вредности на втората контрола

Тестирани разлики група – сите групи (Fisher exact, p=1.0 ns)		
Тип на интервенција	група 2	група 3
група 1	p=1.0 ns	p=1.0 ns
група 2		p=1.0 ns

p(Fisher exact, two tailed)

Сите пациенти со анална инконтиненција по 12 недели од интервенцијата имаа минорна анална инконтиненција.

Времетраењето на инконтиненцијата кај 3 пациенти од групата третирани со ИТБТ изнесуваше консеквентно 35, 47, 40 денови.

Просечното времетраење на инконтиненцијата во групата од 18 пациенти третирани со МАД изнесуваше $66,11 \pm 20,8$ денови. Разликата во времетраењето на инконтиненцијата меѓу групата третирана со ИТБТ и со МАД е на граница на статистичка сигнификантност ($p = 0,053$) (табела 77)

Табела 77: Времетраење на инконтиненцијата кај пациентите третирани со ИТБТ и со МАД на втората контрола

Втора контрола по 12 недели					
Тип на интервенција	Descriptive Statistics (времетраење на инконтиненција од момент на интервенција во денови)				p value
	N	mean $\pm$ SD	std err	min - max	
група 1	3	40.67 $\pm$ 6.0	3.5	35 – 47	t=2.06
група 2	18	66.11 $\pm$ 20.8	4.9	35 – 84	p=0.053 ns

гр. 1: инјекциска терапија со ботулински токсин (ИТБТ)

t (Student t-test)

гр. 2: мануелна анална дилатација (МАД)

гр. 3: терапија со локален нифедипин во комбинација со лидокаин (ЛНКЛ)

6.3.4. ЛОКАЛНИ КОМПЛИКАЦИИ ОД ИНТЕРВЕНЦИИТЕ

Само кај еден пациент лекуван со инјекциска терапија со ботулински токсин имаше појава на компликација во вид на хематом. (табела 78)

Табела 78: Компликации од интервенциите

Втора контрола по 12 недели				
Појава на локална инфекција или хематом	Тип на интервенција			
	N	група 1 n=31 (%)	група 2 n=33 (%)	група 3 n=30 (%)
Да	1	1 (3.23)	0	0
Не	93	30 (96.77)	33 (100)	30 (100)

гр. 1: инјекциска терапија со ботулински токсин (ИТБТ)

гр. 2: мануелна анална дилатација (МАД)

гр. 3: терапија со локален нифедипин во комбинација со лидокаин (ЛНКЛ)

6.3.5. ВРАЌАЊЕ НА НОРМАЛНИ АКТИВНОСТИ И ОТСУСТВО ОД РАБОТА

По извршената интервенција, на нормалните активности им се вратиле најголемиот дел од пациентите третирани со инјекциска терапија со ботулински токсин –

71 % (22) пациенти, па следуваат 66,7 % (22) пациенти третирани со мануелна анална дилатација, па 53,3 % (16) пациенти третирани со локален нифедипин. (табела 79)

Статистички не се потврди сигнификантна разлика во распределбата на пациентите кои се вратиле/не се вратиле на нормални активности по завршениот третман, а и во зависност од типот на терапијата. (табела 79а)

Табела 79: Враќање на нормални активности констатирано на втората контрола

Втора контрола по 12 недели				
Враќање на нормални активности	Тип на интервенција			
	N	група 1 n=31 (%)	група 2 n=33 (%)	група 3 n=30 (%)
Да	60	22 (70.97)	22 (66.67)	16 (53.33)
Не	34	9 (29.03)	11 (33.33)	14 (46.67)

гр. 1: инјекциска терапија со ботулински токсин (ИТБТ)

гр. 2: мануелна анална дилатација (МАД)

гр. 3: терапија со локален нифедипин во комбинација со лидокаин (ЛНКЛ)

Табела 79а: Тестираните разлики за враќање на нормални активности

Тестирани разлики – сите групи (Chi-square=2.23 p=0.33 ns)		
Тип на интервенција	група 2	група 3
група 1	p=0.71 ns	p=0.15 ns
група 2		p=0.28 ns

p(Chi-square test)

Типот на конзервативно третирање на ХАФ имаше сигнификантно влијание на времето минато до враќањето на нормалните активности по извршената интервенција ($p < 0,0001$). Пациентите третирани со ботулински токсин, во просек, за најкратко време им се вратиле на секојдневните активности ($16,09 \pm 9,1$ дена), а пациентите третирани со мануелна анална дилатација – за најдолго време ($63,0 \pm 14,3$ дена). Просечното време за кое пациентите лекувани локално со нифедипин во комбинација со лидокаин им се вратиле на секојдневните активности изнесува $36,75 \pm 4,8$ дена. Сите меѓугрупни разлики се потврдија како статистички сигнификантни за $p = 0,00012$. (табела 80, табела 80а, графикон 25)

Табела 80: Време до враќањето на нормални активности

Втора контрола по 12 недели				
Тип на интервенција	Descriptive Statistics (Време до враќање на нормални активности по интервенција во денови)			
	N	mean $\pm$ SD	std err	min - max
група 1	22	16.09 $\pm$ 9.1	1.9	6 – 42
група 2	22	63.0 $\pm$ 14.3	3.1	35 – 84
група 3	16	36.75 $\pm$ 4.8	1.2	28 – 42

гр. 1: инјекциска терапија со ботулински токсин (ИТБТ)

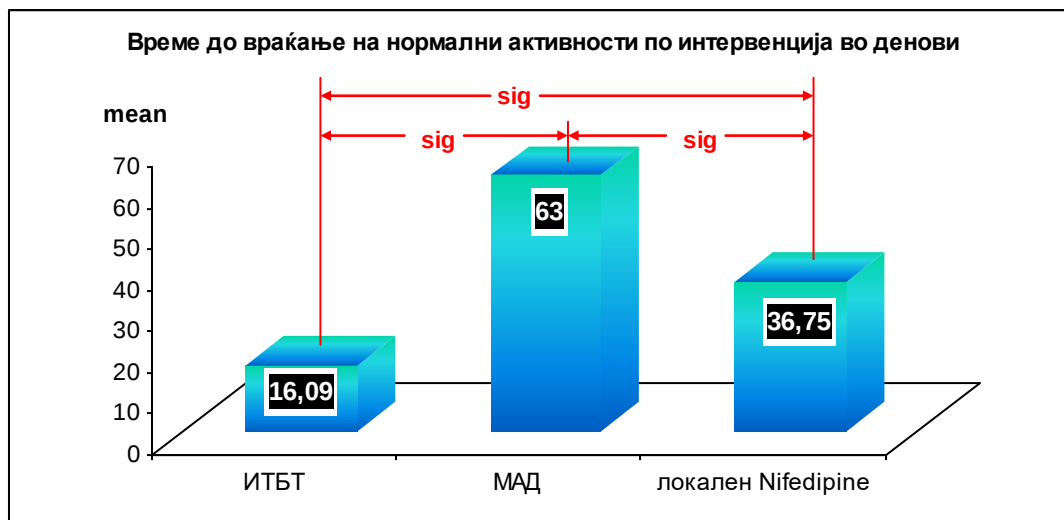
гр. 2: мануелна анална дилатација (МАД)

гр. 3: терапија со локален нифедипин во комбинација со лидокаин (ЛНКЛ)

Табела 80а: Тестираните разлики на времето до враќањето на нормални активности

Тестирани разлики – сите групи F=108.08 p=0.000000 sig		
Post hoc Tukey test		
Тип на интервенција	група 2	група 3
група 1	p=0.00012 sig	p=0.00012 sig
група 2		p=0.00012 sig

F (Analysis of Variance)

Графикон 25: Просечното време до враќањето на нормалните активности

Во табела 81 прикажана е распределбата на пациентите од трите групи, во однос на бројот на денови кога отсутувале од работа. (табела 81)

Табела 81: Отсуство од работа

Втора контрола по 12 недели				
Денови на отсуство од работа	Тип на интервенција			
	N	група 1 n=31 (%)	група 2 n=33 (%)	група 3 n=30 (%)
1	9	4 (14.81)	0	5 (26.32)
2	9	8 (29.63)	0	1 (5.26)
3	8	4 (14.81)	0	4 (21.05)
4	3	3 (11.11)	0	0
5	13	4 (14.81)	4 (16.67)	5 (26.32)
6	3	0	3 (12.5)	0
7	25	4 (14.81)	17 (70.83)	4 (21.05)

гр. 1: инјекциска терапија со ботулински токсин (ИТБТ)

гр. 2: мануелна анална дилатација (МАД)

гр. 3: терапија со локален нифедипин во комбинација со лидокаин (ЛНКЛ)

Просечниот број денови на отсуство од работа изнесуваше $3,4 \pm 1,9$ денови во групата третирана со ИТБТ; $6,5 \pm 0,8$ денови во групата третирана со МАД; $3,8 \pm 2,2$ денови во групата третирана со локален нифедипин во комбинација со лидокаин.

Статистичката вкупна сигнификантна разлика се потврди со просечниот број денови на отсуство од работа ($p < 0,0001$), која се должи на сигнификантната разлика меѓу првата и втората група ($p = 0,000113$) и меѓу втората и третата група ($p = 0,00012$). (табела 82, табела 82а, графикон 26)

Табела 82: Просечен број денови на отсуство од работа

Втора контрола по 12 недели				
Тип на интервенција	Descriptive Statistics (денови на отсуство од работа)			
	N	mean $\pm$ SD	std err	min - max
група 1	22	3.4 ± 1.9	0.38	1 – 7
група 2	22	6.5 ± 0.8	0.2	5 – 7
група 3	16	3.8 ± 2.2	0.6	1 – 7

гр. 1: инјекциска терапија со ботулински токсин (ИТБТ)

гр. 2: мануелна анална дилатација (МАД)

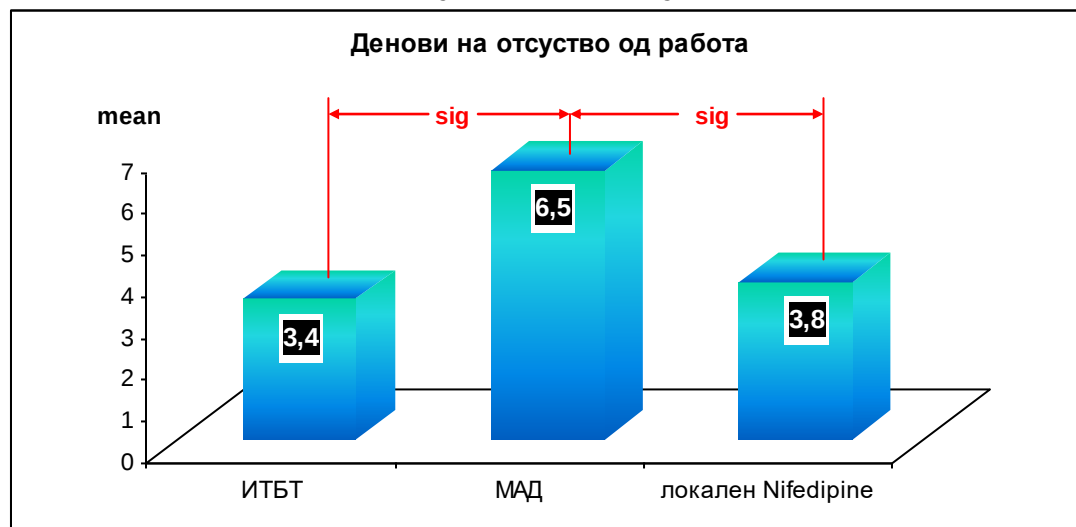
гр. 3: терапија со локален нифедипин во комбинација со лидокаин (ЛНКЛ)

Табела 82а: Тестираните разлики за просечниот број денови на отсуство од работа

Тестирани разлики – сите групи F=22.6 p=0.000000 sig Post hoc Tukey test		
Тип на интервенција	група 2	група 3
група 1	p=0.000113 sig	p=0.75 ns
група 2		p=0.00012 sig

F (Analysis of Variance)

Графикон 26: Просечниот број денови на отсуство од работа



6.3.6. САНИРАЊЕ НА ХРОНИЧНИТЕ АНАЛНИ ФИСУРИ

На втората контрола, по 12 недели, кај 71 % (22) пациенти од првата група; 78,8 % (26) пациенти од втората група и 53,3 % (16) од третата група, со надворешен аналан преглед и со аноскопија беше потврдено санирањето на хроничната анална фисура. (табела 83)

Статистички сигнификантна разлика во распределбата на пациентите со и без санирана ХАФ, констатирана со надворешен аналан преглед и со аноскопија, беше потврдена меѓу втората и третата група ($p = 0,032$), односно кај пациентите третирани со МАД сигнификантно почесто беше потврдена санација на хроничните анални фисури од оние пациенти третирани со локален нифедипин во комбинација со лидокаин. (табела 83а, графикон 27)

Табела 83: Распределба на пациентите во однос на санацијата на ХАФ на втората контрола

Втора контрола по 12 недели				
Санирање на ХАФ потврдено со НАП и со аноскопија	Тип на интервенција			
	N	група 1 n=31 (%)	група 2 n=33 (%)	група 3 n=30 (%)
Да	64	22 (70.97)	26 (78.79)	16 (53.33)
Не	30	9 (29.03)	7 (21.21)	14 (46.67)

гр. 1: инјекциска терапија со ботулински токсин (ИТБТ)

гр. 2: мануелна анална дилатација (МАД)

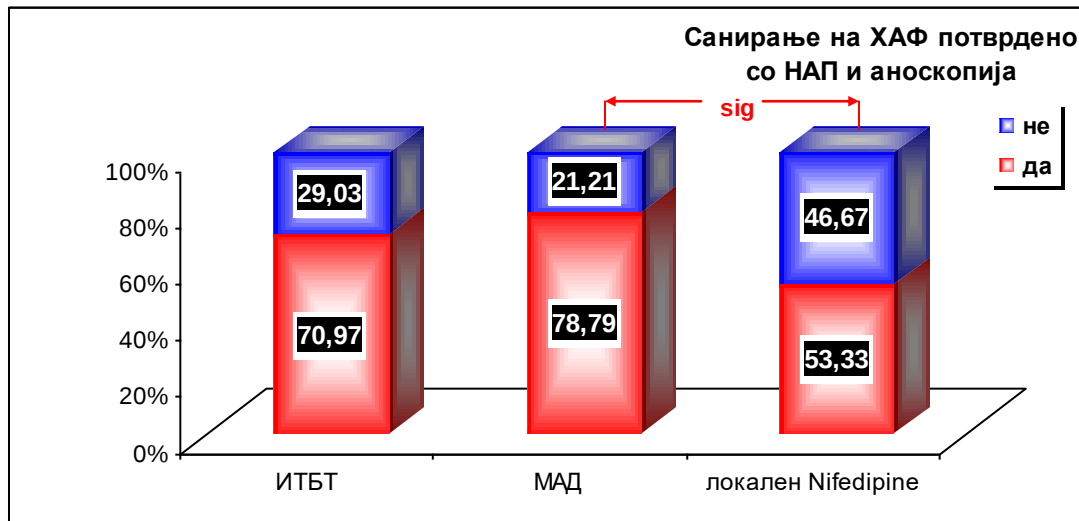
гр. 3: терапија со локален нифедипин во комбинација со лидокаин (ЛНКЛ)

Табела 83а: Тестираните разлики за распределбата на пациенти во однос на санацијата на ХАФ на втората контрола

Тестирани разлики – сите групи (Chi-square=4.86 p=0.088 sig)		
Тип на интервенција	група 2	група 3
група 1	p=0.47 ns	p=0.15 ns
група 2		p=0.032 sig

p(Chi-square test)

Графикон 27: Распределбата на пациенти во однос на санацијата на ХАФ на втората контрола



6.3.7. ОТСУСТВО НА САНАЦИЈА И УПАТУВАЊЕ НА ХИРУРШКО ЛЕКУВАЊЕ

Врз основа на резултатите прикажани во табела 84 за упатувањето на хируршки третман, можеме да заклучиме дека интервенцијата за третирањето на хроничните анални фисури била успешна кај 74,2 % (23) пациенти третирани со инјекциска терапија со ботулински токсин; 78,8 % (26) пациенти третирани со мануелна анална дилатација; 56,7 % (17) пациенти третирани со локален нифедипин. Најмала успешност во третирањето на хроничните анални фисури е постигната кај пациентите третирани локално со нифедипин во комбинација со лидокаин. Разликата во распределбата на пациентите упатени/неупатени на хируршки третман меѓу пациентите од втора и трета група е на граница на статистичка сигнификантност ($p = 0,059$). (табела 84, табела 84а)

Табела 84: Пациенти што беа упатени на хируршко лекување како резултат на неуспех од терапевските интервенции

Втора контрола по 12 недели				
Упатен на хируршки третман	Тип на интервенција			
	N	група 1 n=31 (%)	група 2 n=33 (%)	група 3 n=30 (%)
Да	28	8 (25.81)	7 (21.21)	13 (43.33)
Не	66	23 (74.19)	26 (78.79)	17 (56.67)

гр. 1: инјекциска терапија со ботулински токсин (ИТБТ)

гр. 2: мануелна анална дилатација (МАД)

гр. 3: терапија со локален нифедипин во комбинација со лидокаин (ЛНКЛ)

Табела 84а: Тестираните разлики кај пациентите што беа упатени на хируршко лекување како резултат на неуспех од терапевските интервенции

Тестирани разлики – сите групи (Chi-square=4.03 p=0.13 ns)		
Тип на интервенција	група 2	група 3
група 1	p=0.66 ns	p=0.15 ns
група 2		p=0.059 ns

p(Chi-square test)

Во табела 85 и на графикон 28 прикажана е распределбата на пациентите од трите групи, во однос на варијаблата испратен/неиспратен на хируршки третман. Во групата пациенти третирани со ботулински токсин немаше машки пациенти кои по завршеното конзервативно лекување беа испратени на хируршко лекување на ХАФ, додека во групата женски пациенти половината од нив беа упатени на хируршка интервенција. Статистичката анализа потврди дека полот на пациентите со ХАФ третирани со ботулински токсин беше сигнификантно поврзан со успехот од спроведеното лекување, односно, кај женските пациенти од оваа група, сигнификантно почесто беше потребно хируршко лекување отколку кај машките пациенти. Во групата пациенти третирани со МАД и со ЛНКЛ, женските пациенти несигнификантно почесто од машките беа упатени на хируршка интервенција – 33,3 % (5) vs 11,1 % (2), $p = 0,2$ и 38,5 % vs 47,1 % (8), $p = 0,64$; консеквентно. (табела 85, графикон 28)

Табела 85: Полови разлики кај пациентите што беа упатени на хируршко лекување како резултат на неуспех од тераписките интервенции

Тип на интервенција	пол	N	хируршки третман		p value
			да	не	
група 1	машко	15	0	15 (100%)	<i>*p=0.002 sig</i>
	женско	16	8 (50%)	8 (50%)	
група 2	машко	18	2 (11.11)	16 (88.89)	<i>*p=0.2 ns</i>
	женско	15	5 (33.33)	10 (66.57)	
група 3	машко	17	8 (47.06)	9 (52.94)	<i>**p=0.64 ns</i>
	женско	13	5 (38.46)	8 (61.54)	

гр. 1: инјекциска терапија со ботулински токсин (ИТБТ)

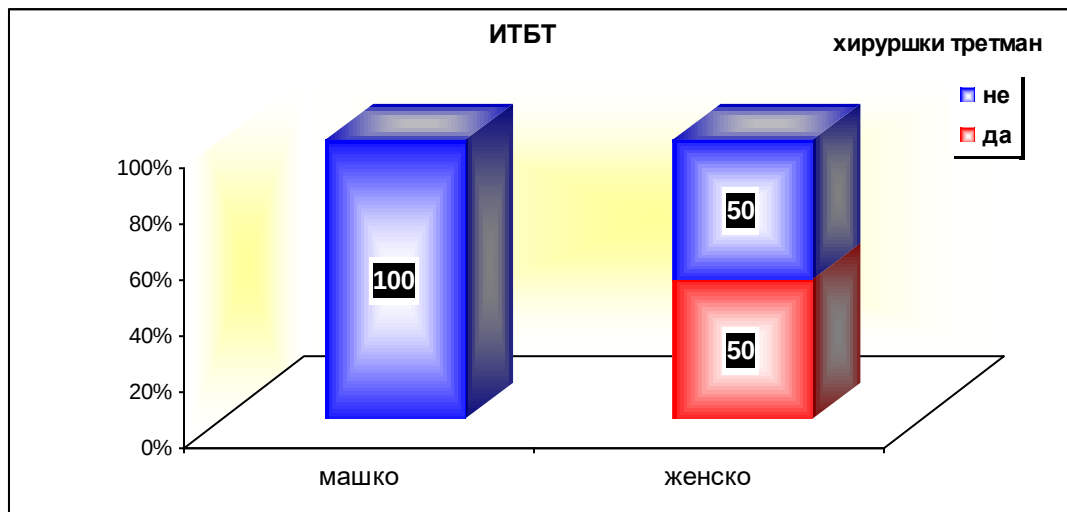
** Fisher exact, two tailed*

гр. 2: мануелна анална дилатација (МАД)

*** Pearson Chi-square*

гр 3: терапија со локален нифедипин во комбинација со лидокаин (ЛНКЛ)

Графикон 28: Полови разлики кај пациентите што беа упатени на хируршко лекување како резултат на неуспех од тераписките интервенции



Нашите резултати покажаа дека возраста на пациентите од сите три групи немаше сигнификантно влијание на успешноста од спроведеното лекување.

Пациентите од трите групи упатени на хируршка интервенција беа несигнификантно постари од пациентите кај кои не беше индицирана хируршка интервенција. Околу 50 години беше просечната возраст на пациентите кај кои беше поставена индикација за хируршки третман, а околу 48 години на пациентите кои имаа успешно конзервативно третирање на ХАФ. (табела 86)

Табела 86: Возрасни разлики кај пациентите што беа упатени на хируршко лекување

Тип на интервенција	хируршки третман	N	Descriptive Statistics (возраст)			p value
			mean $\pm$ SD	std err	min - max	
група 1	да	8	50.37 $\pm$ 13.4	4.7	32 – 73	t=0.50
	не	23	47.91 $\pm$ 11.3	2.4	20 – 65	p=0.62 ns
група 2	да	7	50.71 $\pm$ 14.5	5.5	35 – 70	t=0.47
	не	26	47.88 $\pm$ 14.2	2.8	21 – 71	p=0.65 ns
група 3	да	13	50.77 $\pm$ 16.6	4.6	29 – 73	t=0.57
	не	17	47.35 $\pm$ 15.8	3.8	25 – 75	p=0.57 ns

гр. 1: инјекциска терапија со ботулински токсин (ИТБТ)

Student t-tests

гр. 2: мануелна анална дилатација (МАД)

гр. 3: терапија со локален нифедипин во комбинација со лидокаин (ЛНКЛ)

Во табела 87 прикажана е распределбата на пациентите од трите групи упатени/неупатени на хируршки третман, а и во зависност од возраста, анализирана во 6 возрасни групи. (табела 87)

Табела 87: Разликите во возрасни групи кај пациентите што беа упатени на хируршко лекување како резултат на неуспех од терапевските интервенции

Тип на интервенција	Возрасни групи	N	хируршки третман		p value
			да	не	
група 1	20 – 29	1	0	1	p=0.64 ns
	30 – 39	7	2	5	
	40 – 49	6	1	5	
	50 – 59	13	4	9	
	60 – 69	3	0	3	
	70 – 79	1	1	0	
група 2	20 – 29	3	0	3	p=0.27 ns
	30 – 39	8	3	5	
	40 – 49	6	0	6	
	50 – 59	5	2	3	
	60 – 69	9	1	8	
	70 – 79	2	1	1	
група 3	20 – 29	3	1	2	p=0.99 ns
	30 – 39	9	4	5	
	40 – 49	4	1	3	
	50 – 59	4	2	2	
	60 – 69	5	2	3	
	70 – 79	5	3	2	

гр. 1: инјекциска терапија со ботулински токсин (ИТБТ)

Fisher exact, two tailed

гр. 2: мануелна анална дилатација (МАД)

гр. 3: терапија со локален нифедипин во комбинација со лидокаин (ЛНКЛ)

Во табела 88 прикажана е распределбата на бројот на вагинални породувања на пациентките третирани со ИТБТ, со МАД и со локален нифедипин во комбинација со

лидокаин, во зависност од поставена/непоставена индикација за хируршки третман, односно постигната/непостигната санација на ХАФ.

Бројот на вагинални породувања, односно бројот на пациентки кај кои не беше постигната санација не беа поврзани со потребата од упатување на хируршки третман на ХАФ. (табела 88)

Табела 88: Вагинални породувања кај пациентките што беа упатени на хируршко лекување како резултат на неуспех од терапевските интервенции

Тип на интервенција	Број на породувања кај жени	N	хируршки третман		p value
			да	не	
група 1	нема породувања	1	0	1	p=0.23 ns
	1	5	1	4	
	2	4	2	2	
	3	4	3	1	
	4	2	2	0	
група 2	1	4	0	4	p=0.26 ns
	2	6	2	4	
	3	4	2	2	
	4	1	1	0	
група 3	нема бременост	2	0	2	p=0.37 ns
	1	3	1	2	
	2	6	2	4	
	3	2	2	0	

гр. 1: инјекциска терапија со ботулински токсин (ИТБТ)

Fisher exact, two tailed

гр. 2: мануелна анална дилатација (МАД)

гр. 3: терапија со локален нифедипин во комбинација со лидокаин (ЛНКЛ)

На хируршка интервенција беа упатени сите пациенти со ХАФ и со присутна хемороидална болест третирани со ИТБТ; 17,9 % (5/28) пациенти со ХАФ и со хемороидална болест третирани со МАД и 46,4 % (13/28) пациенти со ХАФ и со хемороидална болест третирани со ЛНКЛ.

Тестираната разлика во распределбата на пациентите со и без хемороидална болест, а и во зависност од поставена/непоставена индикација за хируршки третман не беше статистички сигнификантна во сите три групи. (табела 89)

Табела 89: Хеморидална болест кај пациентите што беа упатени на хируршко лекување како резултат на неуспех од терапевските интервенции

Тип на интервенција	Присутна хемороидална болест	N	хируршки третман		p value
			да	не	
група 1	да не	31	31 (100%)	0 (%)	
група 2	да	28	5 (17.86)	23 (82.14)	p=0.28 ns
	не	5	2 (40)	3 (60)	
група 3	да	28	13 (46.43)	15 (53.57)	p=0.49 ns
	не	2	0	2 (100)	

гр. 1: инјекциска терапија со ботулински токсин (ИТБТ)

Fisher exact, two tailed

гр. 2: мануелна анална дилатација (МАД)

гр. 3: терапија со локален нифедипин во комбинација со лидокаин (ЛНКЛ)

Потребата од хируршки третман кај пациентите од сите три групи не зависеше сигнификантно од степенот на хемороидалната болест. (табела 90)

Табела 90: Степенот на хемороидалната болест кај пациентите што беа упатени на хируршко лекување како резултат на неуспех од терапевските интервенции

Тип на интервенција	Степен на внатрешни хемороидални јазли – хемороидална болест	N	хируршки третман		p value
			да	не	
група 1	прв степен	8	3 (37.5%)	5 (62.5%)	p=0.47 ns
	втор степен	20	4 (20)	16 (80)	
	трет степен	3	1 (33.33)	2 (66.67)	
група 2	прв степен	3	1 (50)	1 (50)	p=0.21 ns
	втор степен	23	3 (13.04)	20 (86.96)	
	трет степен	3	1 (33.33)	2 (66.67)	
група 3	прв степен	9	3 (33.33)	6 (66.67)	p=0.54 ns
	втор степен	18	9 (50)	9 (50)	
	трет степен	1	1 (100)	0	

гр. 1: инјекциска терапија со ботулински токсин (ИТБТ)

Fisher exact, two tailed

гр. 2: мануелна анална дилатација (МАД)

гр. 3: терапија со локален нифедипин во комбинација со лидокаин (ЛНКЛ)

Пациентите со хронична констипација од сите три групи беа упатувани на хируршки третман почесто од пациентите без хронична констипација, но без потврдена статистичка сигнификантност. Во групата третирана со ИТБТ, кај 29,6 % (8/27) пациенти со хронична констипација, а кај ниту еден без констипација, беше поставена индикација за хируршка интервенција. Во групата третирани со МАД, 25,9 % (7/27) пациенти со, а ниеден без хронична констипација, беа упатени на хируршка интервенција. Во групата третирани со ЛНКЛ на натамошно хируршко лекување беа упатени 43,5 % (10/23) пациенти со и 42,9 % (3/7) без хронична констипација. (табела 91)

Табела 91: Хронична констипација кај пациентите што беа упатени на хируршко лекување како резултат на неуспех од тераписките интервенции

Тип на интервенција	Присутна хронична констипација	N	хируршки третман		p value
			Да	Не	
група 1	Да	27	8 (29.63%)	19 (70.37%)	p=1.0 ns
	Не	4	0	4 (100)	
група 2	Да	27	7 (25.93)	20 (74.07)	p=0.3 ns
	Не	6	0	6 (100)	
група 3	Да	23	10 (43.48)	13 (56.52)	p=1.0 ns
	Не	7	3 (42.86)	4 (57.14)	

гр. 1: инјекциска терапија со ботулински токсин (ИТБТ)

Fisher exact, two tailed

гр. 2: мануелна анална дилатација (МАД)

гр. 3: терапија со локален нифедипин во комбинација со лидокаин (ЛНКЛ)

Хемоглобинот имаше несигнификантно различна просечна вредност меѓу пациентите упатени/неупатени на хируршка интервенција, третирани со ИТБТ ($p = 0,65$), со МАД ($p = 0,6$) и со ЛНКЛ ($p = 0,45$). (табела 92)

Табела 92: Хемоглобинот кај пациентите што беа упатени на хируршко лекување како резултат на неуспех од тераписките интервенции

Тип на интервенција	Хируршки третман	Descriptive Statistics (Хемоглобин)				p value
		N	mean $\pm$ SD	std err	min - max	
група 1	да	8	135.87 $\pm$ 12.2	4.3	122 – 153	t=0.45
	не	23	138.83 $\pm$ 16.9	3.5	114 – 180	p=0.65 ns
група 2	да	7	140.14 $\pm$ 12.2	4.6	124 – 159	t=0.53
	не	26	137.30 $\pm$ 12.7	2.5	104 - 168	p=0.6 ns
група 3	да	13	136.31 $\pm$ 12.3	3.4	120 – 159	t=0.77
	не	17	132.06 $\pm$ 16.7	4.0	94 – 166	p=0.45 ns

гр. 1: инјекциска терапија со ботулински токсин (ИТБТ)

T-tests

гр. 2: мануелна анална дилатација (МАД)

гр. 3: терапија со локален нифедипин во комбинација со лидокаин (ЛНКЛ)

Еритроцитите во просек несигнификантно се разликуваа меѓу пациентите упатени/неупатени на хируршка интервенција, третирани со ИТБТ ($p = 0,38$), со МАД ($p = 0,27$) и со ЛНКЛ ($p = 0,12$). (табела 93)

Табела 93: Еритроцитите кај пациентите што беа упатени на хируршко лекување како резултат на неуспех од тераписките интервенции

Тип на интервенција	Хируршки третман	Descriptive Statistics (Еритроцити)				p value
		N	mean $\pm$ SD	std err	min - max	
група 1	Да	8	4.55 $\pm$ 0.5	0.18	3.6 – 5.2	t=0.89
	Не	23	4.38 $\pm$ 0.4	0.09	3.56 – 5.52	p=0.38 ns
група 2	Да	7	4.72 $\pm$ 0.5	0.19	4.11 – 5.48	t=1.13
	Не	26	4.48 $\pm$ 0.5	0.1	3.25 – 5.42	p=0.27 ns
група 3	Да	13	4.52 $\pm$ 0.5	0.13	3.87 – 5.4	t=1.59
	Не	17	4.21 $\pm$ 0.6	0.14	3.17 – 5.72	p=0.12 ns

гр. 1: инјекциска терапија со ботулински токсин (ИТБТ)

гр. 2: мануелна анална дилатација (МАД)

гр. 3: терапија со локален нифедипин во комбинација со лидокаин (ЛНКЛ)

T-tests

Несигнификантно се разликуваа просечните вредности на хематокритот кај пациентите упатени/неупатени на хируршка интервенција, во сите три групи пациенти ($p = 0,89$; $p = 0,58$; $p = 0,27$; консеквентно). (табела 94)

Табела 94: Хематокритот кај пациентите што беа упатени на хируршко лекување како резултат на неуспех од тераписките интервенции

Тип на интервенција	Хируршки третман	Descriptive Statistics (Хематокрит)				p value
		N	mean $\pm$ SD	std err	min - max	
група 1	да	8	0.40 $\pm$ 0.035	0.012	0.36 – 0.45	t=0.13
	не	23	0.41 $\pm$ 0.04	0.009	0.34 – 0.5	p=0.89 ns
група 2	да	7	0.41 $\pm$ 0.036	0.013	0.37 – 0.46	t=0.56
	не	26	0.40 $\pm$ 0.037	0.007	0.3 – 0.47	p=0.58 ns
група 3	да	13	0.40 $\pm$ 0.04	0.01	0.36 – 0.48	t=1.13
	не	17	0.38 $\pm$ 0.05	0.012	0.29 – 0.51	p=0.27 ns

гр. 1: инјекциска терапија со ботулински токсин (ИТБТ)

гр. 2: мануелна анална дилатација (МАД);

гр. 3: терапија со локален нифедипин во комбинација со лидокаин (ЛНКЛ)

T-tests

Леукоцитите имаа несигнификантно различна просечна вредност меѓу пациентите упатени/неупатени на хируршка интервенција, третирани со ботулински токсин ($p = 0,15$), со мануелна анална дилатација ($p = 0,76$) и со ЛНКЛ ($p = 0,85$). (табела 95)

Табела 95: Леукоцитите кај пациентите што беа упатени на хируршко лекување како резултат на неуспех од тераписките интервенции

Тип на интервенција	Хируршки третман	Descriptive Statistics (Леукоцити)				p value
		N	mean $\pm$ SD	std err	min - max	
група 1	да	8	6.19 $\pm$ 1.8	0.6	4.27 – 10.3	t=1.49
	не	23	7.28 $\pm$ 1.7	0.4	3.5 – 11.5	p=0.15 ns
група 2	да	7	6.3 $\pm$ 2.0	0.76	3.4 – 8.8	t=0.31
	не	26	6.51 $\pm$ 1.5	0.29	3.2 – 9.3	p=0.76 ns
група 3	да	13	6.72 $\pm$ 1.5	0.4	4.2 – 9.1	t=0.19
	не	17	6.62 $\pm$ 1.4	0.3	3.5 – 9.1	p=0.85 ns

гр. 1: инјекциска терапија со ботулински токсин (ИТБТ)

гр. 2: мануелна анална дилатација (МАД)

гр. 3: терапија со локален нифедипин во комбинација со лидокаин (ЛНКЛ)

T-tests

Просечните вредности на тромбоцитите беа несигнификантно различни кај пациентите со и без потреба од хируршка интервенција, во сите три групи ($p = 0,15$; $p = 0,77$; $p = 0,65$; консеквентно). (табела 96)

Табела 96: Тромбоцитите кај пациентите што беа упатени на хируршко лекување како резултат на неуспех од тераписките интервенции

Тип на интервенција	Хируршки третман	Descriptive Statistics (Тромбоцити)				p value
		N	mean $\pm$ SD	std err	min - max	
група 1	да	8	253.0 $\pm$ 62.7	22.2	153 – 332	t=1.46
	не	23	217.43 $\pm$ 58.1	12.1	132 – 354	p=0.15 ns
група 2	да	7	224.43 $\pm$ 98.3	37.2	132 – 368	t=0.29
	не	26	233.23 $\pm$ 61.5	12.1	145 – 373	p=0.77 ns
група 3	да	13	255.38 $\pm$ 79.2	21.9	158 – 415	t=0.65
	не	17	281.06 $\pm$ 124.0	30.1	94 – 651	p=0.52 ns

гр. 1: инјекциска терапија со ботулински токсин (ИТБТ)

гр. 2: мануелна анална дилатација (МАД)

гр. 3: терапија со локален нифедипин во комбинација со лидокаин (ЛНКЛ)

T-tests

Во сите три групи пациенти беа регистрирани несигнификантно пониски вредности на уреа во серум, кај пациентите кај кои беше поставена индикација за хируршки третман, во споредба со пациентите без поставена индикација соодветно ($p = 0,46$; $p = 0,16$; $p = 0,86$). (табела 97)

Табела 97: Уреата кај пациентите што беа упатени на хируршко лекување како резултат на неуспех од терапевските интервенции

Тип на интервенција	Хируршки третман	Descriptive Statistics (Уреа)				p value
		N	mean $\pm$ SD	std err	min - max	
група 1	да	8	4.56 $\pm$ 1.3	0.5	2.9 – 6.3	t=0.75
	не	23	4.99 $\pm$ 1.4	0.3	1.9 – 7.8	p=0.46 ns
група 2	да	7	3.47 $\pm$ 1.1	0.39	1.72 – 5.2	t=1.42
	не	26	4.19 $\pm$ 1.2	0.23	2.2 – 6.9	p=0.16 ns
група 3	да	13	4.63 $\pm$ 1.4	0.4	2.11 – 7.6	t=0.18
	не	17	4.72 $\pm$ 1.3	0.3	2.67 – 6.6	p=0.86 ns

гр. 1: инјекциска терапија со ботулински токсин (ИТБТ)

гр. 2: мануелна анална дилатација (МАД)

гр. 3: терапија со локален нифедипин во комбинација со лидокаин (ЛНКЛ)

T-tests

Вредностите на креатинин не се разликуваа сигнификантно меѓу пациентите со и без потреба од хируршка интервенција, во групите лекувани со ботулински токсин ($p = 0,38$), со мануелна анална дилатација ($p = 0,6$) и со ЛНКЛ ($p = 0,08$). (табела 98)

Табела 98: Креатининот кај пациентите што беа упатени на хируршко лекување како резултат на неуспех од терапевските интервенции

Тип на интервенција	Хируршки третман	Descriptive Statistics (Креатинин)				p value
		N	mean $\pm$ SD	std err	min - max	
група 1	да	8	62.0 $\pm$ 17.3	6.12	25 – 77 .1	t=0.89
	не	23	68.01 $\pm$ 16.3	3.4	44 – 98.3	p=0.38 ns
група 2	да	7	56.73 $\pm$ 23.3	8.8	20 – 85	t=0.54
	не	26	61.21 $\pm$ 18.6	3.6	22 – 94	p=0.6 ns
група 3	да	13	77.83 $\pm$ 12.4	3.4	61 – 99	t=1.81
	не	17	68.31 $\pm$ 15.5	3.8	42 – 92	p=0.08 ns

гр. 1: инјекциска терапија со ботулински токсин (ИТБТ)

гр. 2: мануелна анална дилатација (МАД)

гр. 3: терапија со локален нифедипин

T-tests

ЦРП имаше сигнификантно различни вредности кај пациентите со индикација за хируршка интервенција во однос на пациентите без поставена индикација за хируршки третман, а и кај сите третирани со ботулински токсин ($p = 0,042$).

Сигнификантно повисоки серумски концентрации на ЦРП беа регистрирани кај пациентите од оваа група упатени на хируршки третман – *mean* 5,53 $\pm$ 4,3; *median* 4,52 vs *mean* 3,67 $\pm$ 3,2; *median* 2,89.

Статистички несигнификантни беа вредностите на ЦРП кај пациентите со и без потреба од хируршка интервенција, третирани со МАД ($p = 0,66$) и со ЛНКЛ ($p = 0,35$). (табела 99, графикон 29)

Табела 99: ЦРП кај пациентите што беа упатени на хируршко лекување како резултат на неуспех од тераписките интервенции

Тип на интервенција	Хируршки третман	Descriptive Statistics (ЦРП)				p value
		N	mean $\pm$ SD	median	(IQR)	
група 1	да	8	5.53 $\pm$ 4.3	4.52	2.36 – 8.31	Z=1.17
	не	23	3.67 $\pm$ 3.2	2.89	1.39 – 5.2	p=0.042 sig
група 2	да	7	4.10 $\pm$ 2.1	3.51	3.08 – 3.9	Z=0.44
	не	26	3.41 $\pm$ 1.6	3.43	1.72 – 5.17	p=0.66 ns
група 3	да	13	3.40 $\pm$ 1.6	2.66	1.94 – 4.39	Z=0.96
	не	17	2.95 $\pm$ 1.4	2.4	1.7 – 4.3	p=0.35 ns

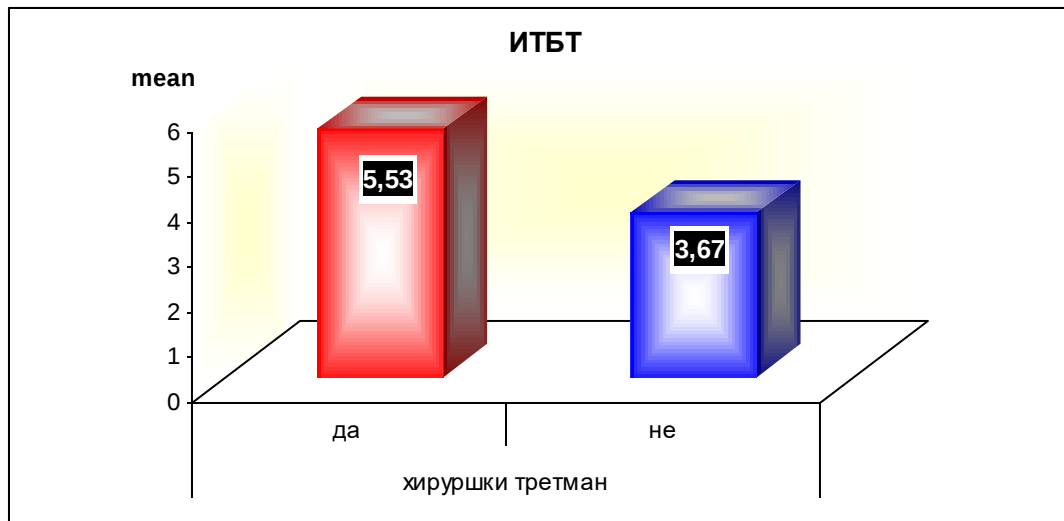
гр. 1: инјекциска терапија со ботулински токсин (ИТБТ)

Z (Mann-Whitney test)

гр. 2: мануелна анална дилатација (МАД)

гр. 3: терапија со локален нифедипин во комбинација со лидокаин (ЛНКЛ)

Графикон 29: Просечните вредности на ЦРП кај пациентите од првата група што беа упатени на хируршко лекување како резултат на неуспех од тераписките интервенции



Во групата пациенти третирани со ИТБТ, поставена беше индикација за хируршки третман кај 50 % (3/6) пациенти со покачени вредности на ЦРП, а кај 20 % (5/25) со нормални вредности на ЦРП. Тестираната разлика во распределбата на пациентите со покачени и со нормални вредности на ЦРП, а и во зависност од поставена/непоставена индикација за хируршко лекување статистички беше несигнификантна ($p = 0,16$).

Пациентот третиран со МАД и пациентот третиран локално со ЛНКЛ, а со покачени вредности на ЦРП, беа упатени на хируршко лекување. (табела 100)

Табела 100: Квалитативните вредности на ЦРП кај пациентите што беа упатени на хируршко лекување како резултат на неуспех од тераписките интервенции

Тип на интервенција	ЦРП	N	хируршки третман		p value
			да	Не	
група 1	Да	6	3 (50%)	3 (50%)	p=0.16 ns
	Не	25	5 (20)	20 (80)	
група 2	Да	1	1 (100)	0	p=0.21 ns
	Не	32	6 (18.75)	26 (81.25)	
група 3	Да	1	1 (100)	0	p=0.43 ns
	Не	29	12 (41.38)	17 (58.62)	

гр. 1: инјекциска терапија со ботулински токсин (ИТБТ)

Fisher exact, two tailed

гр. 2: мануелна анална дилатација (МАД)

гр. 3: терапија со локален нифедипин во комбинација со лидокаин (ЛНКЛ)

Во сите три групи пациенти, гликемијата сигнификантно се разликуваше меѓу пациентите со и без потреба од хируршка интервенција. (табела 101, графикон 30)

Во групата третирана со ИТБТ, просечната концентрација на гликозата во крвта изнесуваше $7,03 \pm 1,5$ кај пациентите кај кои беше потребен хируршки третман; $4,65 \pm 0,5$ кај пациенти од оваа група кај кои ХАФ беше комплетно санирана со ИТБТ. Разликата во просечната гликемија од 2,4 и статистички се потврди како сигнификантна за $p < 0,0001$.

Во групата третирана со мануелна анална дилатација, просечната концентрација на гликозата во крвта изнесуваше $6,42 \pm 1,6$ кај пациентите кај кои постоеше потреба од хируршки третман, а $5,07 \pm 0,8$ кај пациентите од оваа група кај кои ХАФ беше комплетно санирана со МАД. Разликата во просечната вредност на гликемијата од 1,35 статистички се потврди како сигнификантна за $p = 0,003$.

Во групата третирана локално со нифедипин во комбинација со лидокаин, просечната концентрација на гликозата во крвта изнесуваше $7,03 \pm 2,3$ кај пациентите кај кои постоеше потреба од хируршки третман, а $5,08 \pm 0,9$ кај пациентите од оваа група кај кои лекувањето на ХАФ беше успешно со ЛНКЛ. Разликата во просечната вредност на гликемија од 1,95 статистички се потврди како сигнификантна за $p = 0,003$.

Табела 101: Гликемијата кај пациентите што беа упатени на хируршко лекување како резултат на неуспех од тераписките интервенции

Тип на интервенција	Хируршки третман	Descriptive Statistics (Гликемија)				p value
		N	mean $\pm$ SD	std err	min - max	
група 1	да	8	7.03 $\pm$ 1.5	0.5	4.28 – 8.7	t=6.66
	не	23	4.65 $\pm$ 0.5	0.1	3.52 – 5.98	p=0.0000 sig
група 2	да	7	6.42 $\pm$ 1.6	0.6	4.12 – 9.1	t=3.2
	не	26	5.07 $\pm$ 0.8	0.2	3.8 – 7.5	p=0.003 sig
група 3	да	13	7.03 $\pm$ 2.3	0.6	3.14 – 11.6	t=3.25
	не	17	5.08 $\pm$ 0.9	0.2	3.3 – 6.8	p=0.003 ns

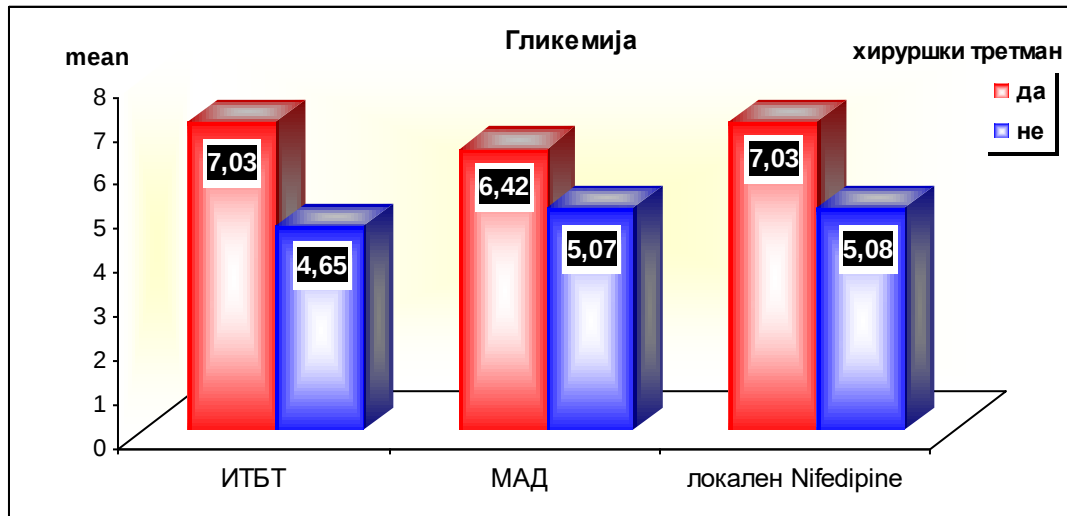
гр. 1: инјекциска терапија со ботулински токсин (ИТБТ)

гр. 2: мануелна анална дилатација (МАД)

гр. 3: терапија со локален нифедипин во комбинација со лидокаин (ЛНКЛ)

T-tests

Графикон 30: Просечната вредност на гликемијата кај пациентите што беа упатени на хируршко лекување како резултат на неуспех од тераписките интервенции



На хируршки третман сигнификантно почесто беа упатени пациентите од сите три групи кои имаа покачени вредности на гликемија. (табела 102, графикон 31)

Кај сите 6 пациенти третирани со ботулински токсин и со зголемени вредности на гликоза во крвта, беше поставена индикација за хируршко лекување, наспроти 8 % (2/25) пациенти од оваа група со нормални вредности на гликемија. Почестата потреба од хируршка интервенција кај пациентите со покачена гликемија лекувани со ботулински токсин беше статистички сигнификантна за $p = 0,00004$.

Хируршки третман беше потребен кај 71,4 % (5/7) пациенти третирани со мануелна анална дилатација и со покачена гликемија и кај 7,75 (2/26) пациенти од оваа група со

нормална гликемија. Почестата потреба од хируршка интервенција кај пациентите со покачена гликемија лекувани со МАД беше статистички сигнификантна за $p = 0,0016$.

И во групата пациенти лекувани локално со ЛНКЛ, за $p = 0,0016$ се потврди сигнификантно почесто упатување на хируршка интервенција на пациентите со покачени вредности на гликемија наспроти пациентите со нормални вредности на гликоза во крв – 88,9 % (8/9) vs 23,8 % (5/21).

Табела 102: Квалитативните вредности на гликемијата кај пациентите што беа упатени на хируршко лекување како резултат на неуспех од тераписките интервенции

Тип на интервенција	Гликемија	N	хируршки третман		p value
			да	не	
група 1	Покачена	6	6 (100%)	0 (%)	$p=0.00004$ sig
	Не	25	2 (8)	23 (92)	
група 2	Покачена	7	5 (71.43)	2 (28.57)	$p=0.0016$ sig
	Не	26	2 (7.69)	24 (92.31)	
група 3	Покачена	9	8 (88.89)	1 (11.11)	$p=0.0016$ sig
	Не	21	5 (23.81)	16 (76.19)	

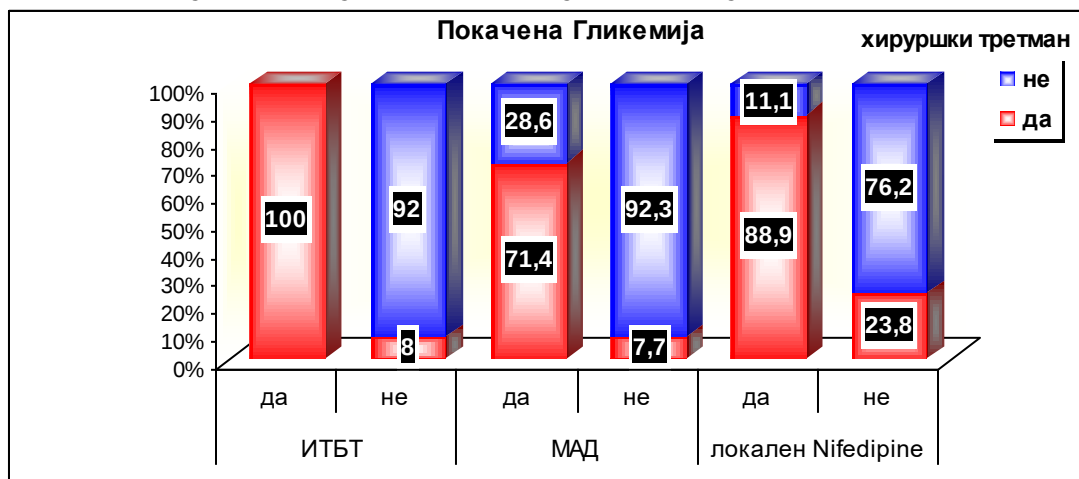
гр. 1: инјекциска терапија со ботулински токсин (ИТБТ)

Fisher exact, two tailed

гр. 2: мануелна анална дилатација (МАД)

гр. 3: терапија со локален нифедипин

Слика 31: Квалитативните вредности на гликемијата кај пациентите што беа упатени на хируршко лекување како резултат на неуспех од тераписките интервенции



Во групата пациенти третирани со ботулински токсин, потребата од хируршки третман сигнификантно зависеше од позицијата на примарната ХАФ ($p = 0,043$). Сигнификантно почесто хируршка интервенција беше потребна кај пациентите со позиција на ХАФ на 6 часот. Во групата пациенти третирани со МАД и со ЛНКЛ, не беше потврдено сигнификантно влијание на позицијата на ХАФ на потребата од хируршко лекување ($p = 0,22$; $p = 0,54$; консеквентно). (табела 103, графикон 32)

Табела 103: Позицијата на примарните ХАФ кај пациентите што беа упатени на хируршко лекување како резултат на неуспех од тераписките интервенции

Тип на интервенција	Позиција на примарни ХАФ	N	хируршки третман		p value
			да	не	
група 1	12 часот	26	5 (19.23%)	21 (80.77%)	p=0.043 sig
	6 часот	4	3 (75)	1 (25)	
	3 часот	1	0	1 (100)	
група 2	12 часот	29	5 (17.24)	24 (82.76)	p=0.22 ns
	6 часот	2	2 (100)	0	
	3 часот	2	0	2 (100)	
група 3	12 часот	25	10 (40)	15 (60)	p=0.54 ns
	6 часот	3	1 (33.33)	2 (66.67)	
	9 часот	1	1 (100)	0	
	две позиции	1	1 (100)	0	

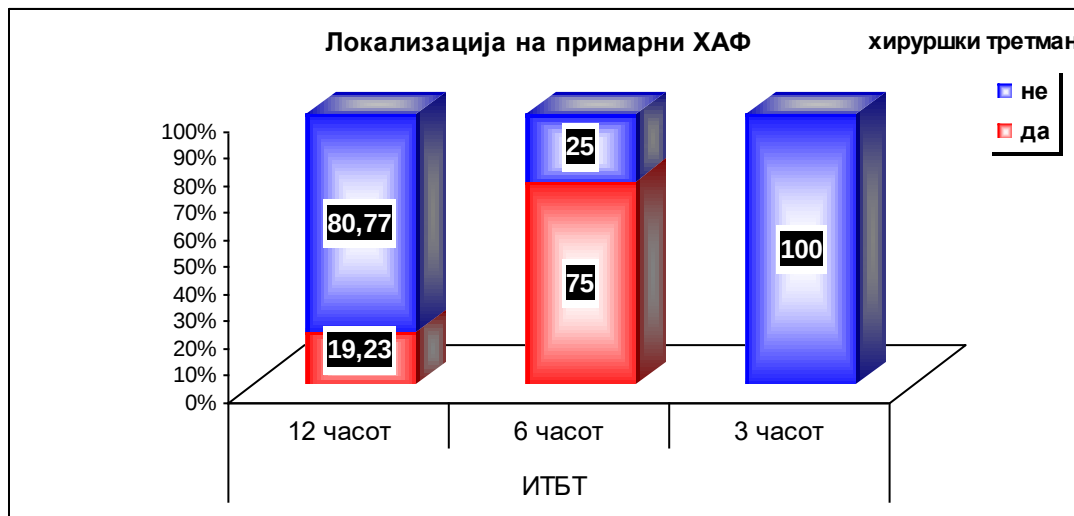
гр. 1: инјекциска терапија со ботулински токсин (ИТБТ)

Fisher exact, two tailed

гр. 2: мануелна анална дилатација (МАД)

гр. 3: терапија со локален нифедипин во комбинација со лидокаин (ЛНКЛ)

Графикон 32: Позицијата на примарните ХАФ кај пациентите што беа упатени на хируршко лекување како резултат на неуспех од тераписките интервенции



Потребата од хируршка интервенција не беше сигнификантно поврзана со постоењето на спазам на аналниот сфинктер. Во ИТБТ-групата и групата третирана со ЛНКЛ несигнификантно почесто беа упатени на хируршки третман пациентите со спазам на аналниот сфинктер – 28,6 % (8/28) со спазам, ниту еден без спазам во групата третирана со ботулински токсин ($p = 0,55$); 45,45 % (10/22) со спазам, а 37,5 % (3/8) без спазам во групата третирана со ЛНКЛ. Во групата пациенти третирани со МАД – кај 20,8 % (5/24) со спазам, а 22,2 % (2/9) без спазам на аналниот сфинктер имаше потреба од хируршки третман ($p = 1,0$). (табела 104)

Табела 104: Спазам на аналниот сфинктер кај пациентите што беа упатени на хируршко лекување како резултат на неуспех од тераписките интервенции

Тип на интервенција	Спазам на аналниот сфинктер	N	хируршки третман		p value
			да	не	
група 1	Да	28	8 (28.57%)	20 (71.43%)	p=0.55 ns
	Не	3	0	3 (100)	
група 2	Да	24	5 (20.83)	19 (79.17)	p=1.0 ns
	Не	9	2 (22.22)	7 (77.78)	
група 3	Да	22	10 (45.45)	12 (54.55)	p=1.0 ns
	Не	8	3 (37.5)	5 (62.5)	

гр. 1: инјекциска терапија со ботулински токсин (ИТБТ)

Fisher exact, two tailed

гр. 2: мануелна анална дилатација (МАД)

гр. 3: терапија со локален нифедипин во комбинација со лидокаин (ЛНКЛ)

На потребата од хируршка интервенција сигнификантно влијание имаше времетраењето на болката пред отпочнувањето на лекувањето кај пациентите третирани со ботулински токсин и кај пациентите третирани со МАД, а несигнификантно кај пациентите третирани со ЛНКЛ.

Во групата третирана со ИТБТ, просечното времетраење на болката беше сигнификантно подолго кај пациентите што беа упатени на хируршко лекување ($p = 0,003$). Времетраењето на болката пред третирањето со ботулински токсин кај пациентите со индикација за хируршки третман просечно изнесуваше $45,37 \pm 27,9$ денови и медијана од 44 дена, наспроти просечното времетраење од $16,30 \pm 9,1$ денови и медијана од 14 денови кај пациентите од оваа група кај кои ХАФ била комплетно санирана по примената на ботулински токсин.

И во групата третирана со МАД просечното времетраење на болката беше сигнификантно подолго кај пациентите што беа упатени на хируршко лекување ($p = 0,015$). Времетраењето на болката пред изведувањето на мануелната анална дилатација, кај пациентите со индикација за хируршки третман просечно изнесуваше $39,71 \pm 25,7$ денови и медијана од 36 дена, наспроти просечното времетраење од $19,11 \pm 17,4$ денови и медијана од 13 дена кај пациентите од оваа група кај кои ХАФ била комплетно санирана со мануелна анална дилатација. (табела 105, графикон 33)

Табела 105: Времетраењето на болката пред интервенцијата во недели, кај пациентите што беа упатени на хируршко лекување како резултат на неуспех од тераписките интервенции

Тип на интервенција	Хируршки третман	Descriptive Statistics (Времетраење на болката пред интервенцијата во недели)				p value
		N	mean $\pm$ SD	median	(IQR)	
група 1	да	8	45.37 $\pm$ 27.9	44	25 – 60	Z=2.95
	не	23	16.30 $\pm$ 9.1	14	9 – 18	p=0.003 sig
група 2	да	7	39.71 $\pm$ 25.7	36	14 – 60	Z=2.4
	не	26	19.11 $\pm$ 17.4	13	10 – 24	p=0.015 sig
група 3	да	13	56.46 $\pm$ 127.9	20	10 – 28	Z=0.88
	не	17	19.65 $\pm$ 14.8	12	10 – 24	p=0.38 ns

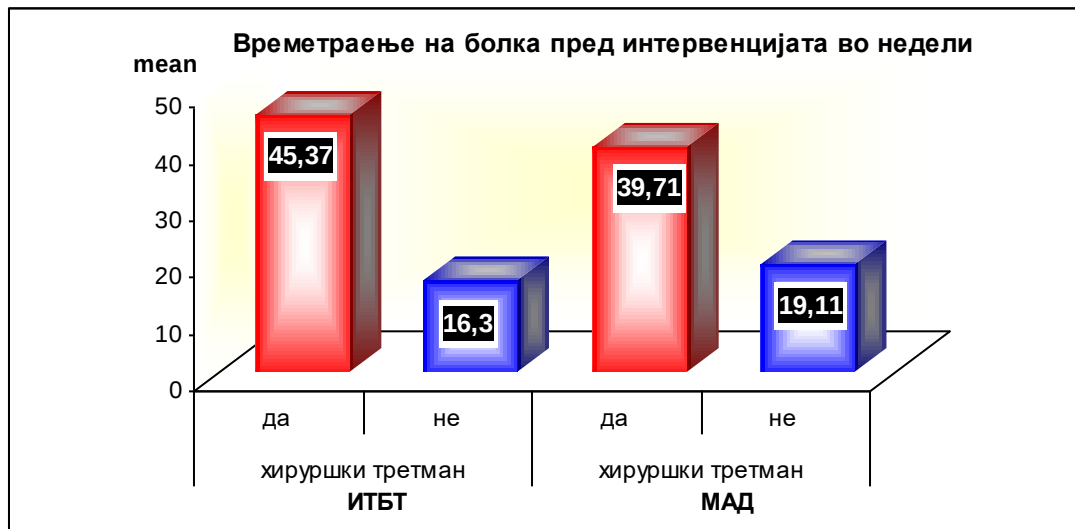
гр. 1: инјекциска терапија со ботулински токсин (ИТБТ)

Z (Mann-Whitney test)

гр. 2: мануелна анална дилатација (МАД)

гр. 3: терапија со локален нифедипин во комбинација со лидокаин (ЛНКЛ)

Графикон 33: Просечното времетраење на болката пред интервенцијата во недели, кај пациентите што беа упатени на хируршко лекување како резултат на неуспех на тераписките интервенции



Сите пациенти третирани со ботулински токсин што беа упатени на хируршко лекување имаа крвавење при дефекација.

Во групата третирана со МАД, 24 % (6/25) со крвавење при дефекација, а 1/8 без крвавење беа упатени на хируршки третман; разликата не беше статистички сигнификантна ($p = 0,65$).

Во групата третирана со ЛНКЛ, 47,6 % (10/21) пациенти со, а 33,3 % (3/9) без крвавење при дефекација, беа упатени на хируршки третман и разликата не беше статистички сигнификантна ($p = 0,69$). (табела 106)

Табела 106: Присуство на крвавење при дефекација кај пациентите што беа упатени на хируршко лекување како резултат на неуспех од тераписките интервенции

Тип на интервенција	Присуство на крвавење при дефекација	N	хируршки третман		p value
			да	не	
група 1	Да	31	31 (100%)	0 (%)	
	Не				
група 2	Да	25	6 (24)	19 (76)	p=0.65 ns
	Не	8	1 (12.5)	7 (87.5)	
група 3	Да	21	10 (47.62)	11 (52.38)	p=0.69 ns
	Не	9	3 (33.33)	6 (66.67)	

гр. 1: инјекциска терапија со ботулински токсин (ИТБТ)

Fisher exact, two tailed

гр. 2: мануелна анална дилатација (МАД)

гр. 3: терапија со локален нифедипин во комбинација со лидокаин (ЛНКЛ)

Времетраењето на крвавењето пред интервенцијата имаше сигнификантно влијание на индикацијата за хируршка интервенција кај пациентите третирани со ботулински токсин ($p = 0,047$), а несигнификантно кај пациентите третирани со МАД ($p = 0,09$) и со ЛНКЛ ($p = 0,55$).

Пациентите третирани со ботулински токсин и упатени на хируршки третман, пред интервенцијата крвавеле при дефекација сигнификантно подолго време од пациентите од оваа група кои не биле упатени на хируршки третман – *mean* $31,62 \pm 20,1$; *median* 33 vs *mean* $15,78 \pm 8,8$; *median* 14. (табела 107, графикон 34)

Табела 107: Времетраење на крвавењето пред интервенцијата во недели, кај пациентите што беа упатени на хируршко лекување како резултат на неуспех од тераписките интервенции

Тип на интервенција	Хируршки третман	Descriptive Statistics (Времетраење на крвавењето пред интервенцијата во недели)				p value
		N	mean $\pm$ SD	median	(IQR)	
група 1	Да	8	31.62 ± 20.1	33	14.5 – 41	Z=1.89
	Не	23	15.78 ± 8.8	14	9 – 18	p=0.047 sig
група 2	Да	6	10.17 ± 9.3	8	4 – 12	Z=1.7
	Не	20	16.45 ± 7.3	13	10 – 20	p=0.09 ns
група 3	Да	10	16.2 ± 15.6	12	8 – 16	Z=0.59
	Не	11	15.18 ± 12.8	8	8 – 18	p=0.55 ns

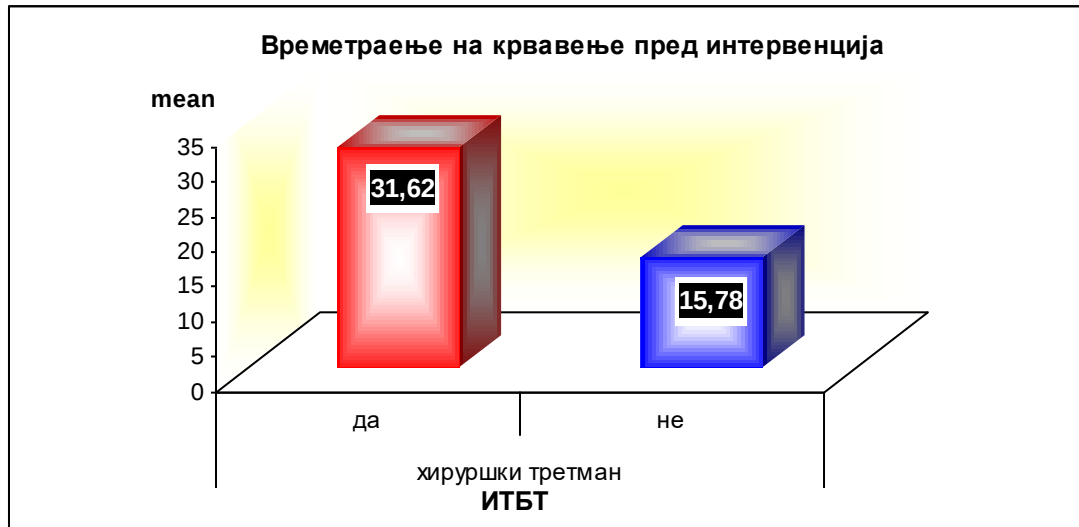
гр. 1: инјекциска терапија со ботулински токсин (ИТБТ)

Z (Mann-Whitney test)

гр. 2: мануелна анална дилатација (МАД)

гр. 3: терапија со локален нифедипин

Графикон 34: Просечното времетраење на крвавењето пред интервенцијата во недели, кај пациентите од првата група што беа упатени на хируршко лекување како резултат на неуспех од тераписките интервенции



Потребата од хируршки третман беше сигнификантно поврзана со присуство на пруритус во групата третирана со ИТБТ ($p = 0,028$), а несигнификантно во групата третирана со мануелна анална дилатација ($p = 0,67$) и со ЛНКЛ ($p = 0,44$).

Во групата од 20 пациенти третирани со ботулински токсин и присуство на пруритус, 40 % (8) пациенти беа упатени на хируршка интервенција, а ниту еден од 11-те пациенти од оваа група кои немаа пруритус. (табела 108, графикон 35)

Табела 108: Присуство на пруритус кај пациентите што беа упатени на хируршко лекување како резултат на неуспех од тераписките интервенции

Тип на интервенција	Присуство на пруритус	N	хируршки третман		p value
			да	Не	
група 1	Да	20	8 (40%)	12 (60%)	$p=0.028$ sig
	Не	11	0	11 (100)	
група 2	Да	15	4 (26.67)	11 (73.33)	* $p=0.67$ ns
	Не	18	3 (16.67)	15 (83.33)	
група 3	Да	20	10 (50)	10 (50)	* $p=0.44$ ns
	Не	10	3 (30)	7 (70)	

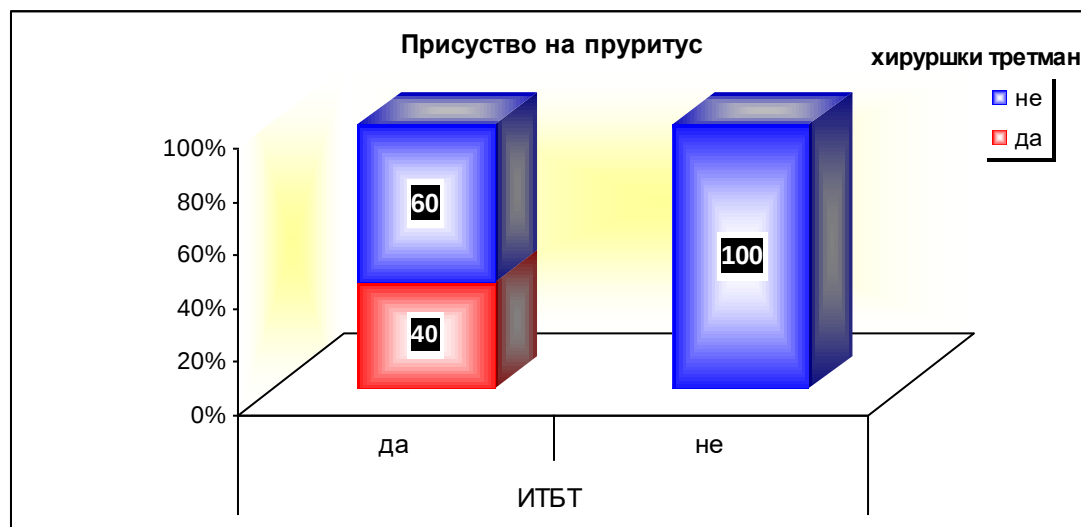
гр. 1: инјекциска терапија со ботулински токсин (ИТБТ)

Fisher exact, two tailed

гр. 2: мануелна анална дилатација (МАД)

гр. 3: терапија со локален нифедипин во комбинација со лидокаин (ЛНКЛ)

Графикон 35: Присуство на пруритус кај пациентите од првата група што беа упатени на хируршко лекување како резултат на неуспех од тераписките интервенции



Во сите три групи беше регистрирано подолго траење на пруритус кај пациентите што беа упатени на хируршка интервенција во споредба со пациентите кај кои била постигната комплетна санација на ХАФ со конзервативниот третман, но разликата не беше доволно голема за да се потврди и статистички како сигнификантна. (табела 109)

Табела 109: Времетраење на пруритус пред интервенцијата во недели кај пациентите што беа упатени на хируршко лекување како резултат на неуспех од тераписките интервенции

Тип на интервенција	Хируршки третман	Descriptive Statistics (Времетраење на пруритус пред интервенција во недели)				p value
		N	mean ± SD	median	(IQR)	
група 1	да	8	30.12 ± 21.6	24	12.5 – 45	Z=1.35 p=0.18 ns
	не	12	17.33 ± 10.9	14	8.5 – 29.5	
група 2	да	4	31.75 ± 37.5	18.5	7 – 56.5	Z=0.30 p=0.76 ns
	не	12	15.92 ± 8.9	14	9.5 – 20	
група 3	да	10	22.40 ± 14.3	21	12 – 24	Z=0.94 p=0.34 ns
	не	10	19.50 ± 15.4	11	8 – 30	

гр. 1: инјекциска терапија со ботулински токсин (ИТБТ)

Z (Mann-Whitney test)

гр. 2: мануелна анална дилатација (МАД)

гр. 3: терапија со локален нифедипин во комбинација со лидокаин (ЛНКЛ)

Резултатите од истражувањето покажаа дека во сите три групи пациентите со коморбидитети имаа потреба од хируршко третирање на ХАФ почесто од пациентите без придружни хронични состојби, но статистички сигнификантна разлика беше потврдена во

групата третирани со ИТБТ ($p = 0,0018$) и во групата третирани локално со ЛНКЛ ($p = 0,025$).

Во групата пациенти третирани со ИТБТ, индикација за хируршка интервенција беше поставена кај 83,3 % (5/6) пациенти со коморбидитети, а кај 12 % (3/25) пациенти без коморбидитети. Во групата пациенти третирани со ЛНКЛ, 85,7 % (6/7) пациенти со коморбидитети беа упатени на хируршки третман наспроти 30,4 % (7/23) пациенти без коморбидитети. (табела 110, графикон 36)

Табела 110: Коморбидитети кај пациентите што беа упатени на хируршко лекување како резултат на неуспех од терапевските интервенции

Тип на интервенција	Има коморбидитети	N	хируршки третман		p value
			да	Не	
група 1	Да	6	5 (83.33%)	1 (16.67%)	$p=0.0018$ sig
	Не	25	3 (12)	22 (88)	
група 2	Да	5	2 (40)	3 (60)	$p=0.28$ ns
	Не	28	5 (17.86)	23 (82.14)	
група 3	Да	7	6 (85.71)	1 (14.29)	$p=0.025$ sig
	Не	23	7 (30.43)	16 (69.57)	

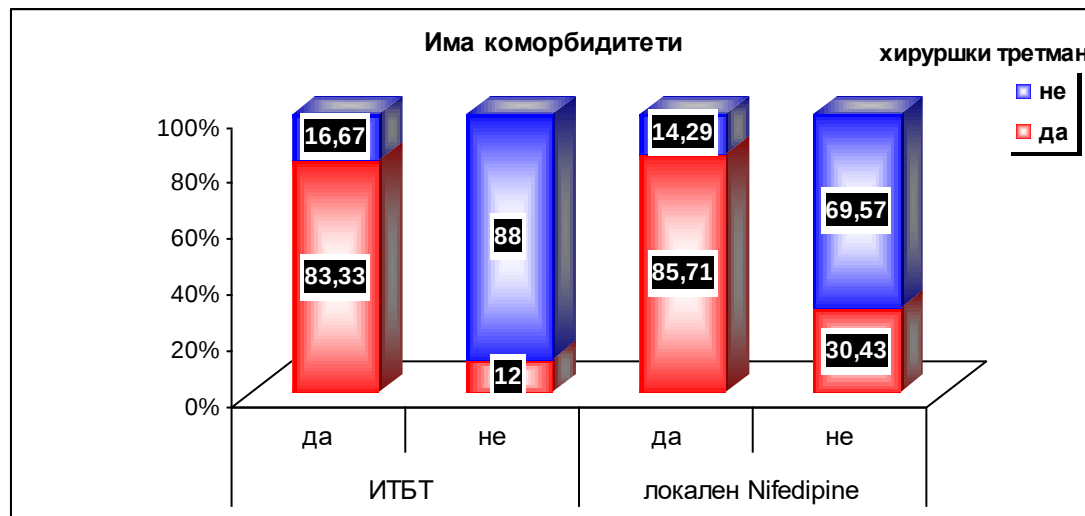
гр. 1: инјекциска терапија со ботулински токсин (ИТБТ)

Fisher exact, two tailed

гр. 2: мануелна анална дилатација (МАД)

гр. 3: терапија со локален нифедипин во комбинација со лидокаин (ЛНКЛ)

Графикон 36: Коморбидитети кај пациентите што беа упатени на хируршко лекување како резултат на неуспех од терапевските интервенции



6.4. ВНАТРЕГРУПНИ РАЗЛИКИ

6.4.1. ВНАТРЕГРУПНИ РАЗЛИКИ – ЛАБОРАТОРИСКИ НАОДИ

Резултатите од истражувањето покажаа дека по третирањето на ХАФ со ботулински токсин, кај пациентите дошло до сигнификантно намалување на хемоглобинот по 4 и по 12 недели од интервенцијата. Во периодот меѓу 4-тата и 12-тата недела се регистрира несигнификантно зголемување на хемоглобинот. И во групата пациенти третирани со мануелна анална дилатација, 12 недели по завршувањето на интервенцијата беше регистрирано сигнификантно намалување на хемоглобинот. Намалувањето на хемоглобинот 4 недели по интервенцијата и во интервал меѓу 4 и 12 недели по интервенцијата не се потврди како статистички сигнификантно.

Третирањето на пациентите со ХАФ со локален нифедипин во комбинација со лидокаин немаше сигнификантно влијание на хемоглобинот по 4 и по 12 недели од интервенцијата. (табела 111, графикон 37, графикон 37а)

Табела 111: Внатрегрупни разлики за хемоглобин

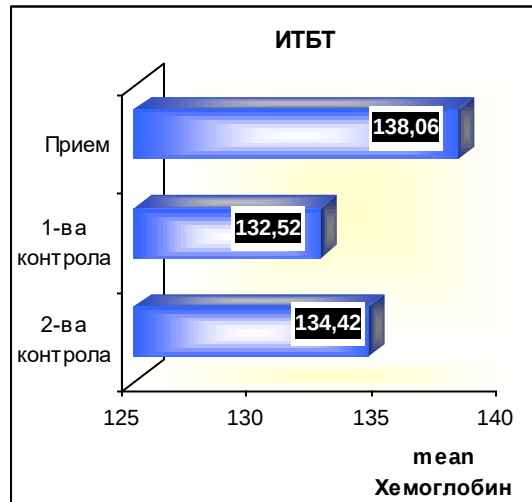
Тип на интервенција	Контрола	Хемоглобин	p value
		mean $\pm$ SD	
група 1	Прием	138.06 $\pm$ 15.7	F=8.0 p=0.001
	Прва	132.52 $\pm$ 15.8	прием vs 4н p=0.002
	Втора	134.42 $\pm$ 15.2	прием vs 12н p=0.032
група 2	Прием	137.91 $\pm$ 12.5	F=3.3 p=0.042
	Прва	134.31 $\pm$ 12.7	прием vs 12н p=0.047
	Втора	133.97 $\pm$ 10.4	
група 3	Прием	133.9 $\pm$ 14.8	F=0.43 p=0.6 ns
	Прва	133.8 $\pm$ 12.5	
	Втора	132.5 $\pm$ 13.5	

гр. 1: инјекциска терапија со ботулински токсин (ИТБТ)

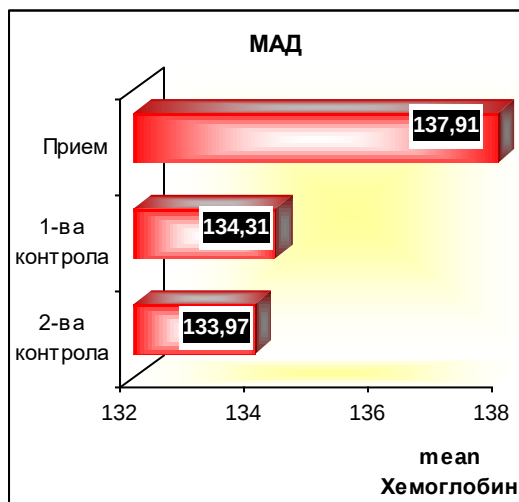
гр. 2: мануелна анална дилатација (МАД)

гр. 3: терапија со локален нифедипин во комбинација со лидокаин (ЛНКЛ)

Графикон 37: Внатрегрупни разлики за хемоглобин – група ИТБТ



Графикон 37а: Внатрегрупни разлики за хемоглобин – група МАД



Во групата пациенти третирани со ботулински токсин беше регистрирано сигнификантно намалување на еритроцитите по 4 и по 12 недели од интервенцијата, додека несигнификантно беше зголемувањето на еритроцитите во 12-тата недела по интервенцијата во споредба со 4-тата недела.

Во групата пациенти третирани со мануелна анална дилатација, сигнификантно беше намалувањето на еритроцитите по 4 недели од интервенцијата, а несигнификантно зголемувањето меѓу 4-тата и 12-тата недела.

Третирањето на ХАФ со локален нифедипин во комбинација со лидокаин немаше сигнификантно влијание врз еритроцитите и 4 и 12 недели по интервенцијата. (табела 112, графикон 38, графикон 38а)

Табела 112: Внатрегрупни разлики за еритроцити

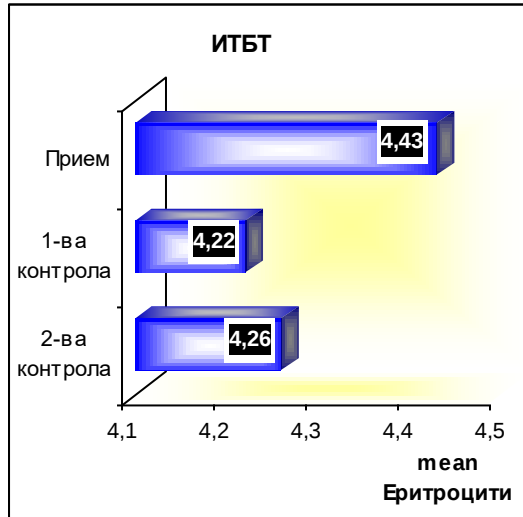
Тип на интервенција	Контрола	Еритроцити	p value
		mean $\pm$ SD	
група 1	Прием	4.43 $\pm$ 0.47	F=9.7 p=0.001 прием vs 4н p=0.002 прием vs 12н p=0.023
	Прва	4.22 $\pm$ 0.39	
	Втора	4.26 $\pm$ 0.4	
група 2	Прием	4.53 $\pm$ 0.5	F=4.0 p=0.024 прием vs 4н p=0.026
	Прва	4.37 $\pm$ 0.5	
	Втора	4.39 $\pm$ 0.5	
група 3	Прием	4.34 $\pm$ 0.6	F=1.02 p=0.36 ns
	Прва	4.33 $\pm$ 0.5	
	Втора	4.25 $\pm$ 0.5	

гр. 1: инјекциска терапија со ботулински токсин (ИТБТ)

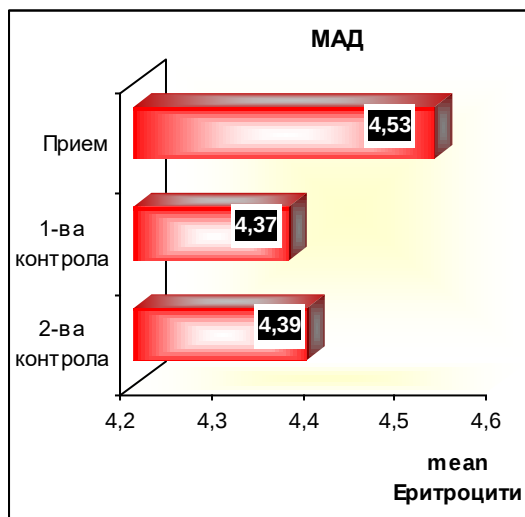
гр. 2: мануелна анална дилатација (МАД)

гр. 3: терапија со локален нифедипин во комбинација со лидокаин (ЛНКЛ)

Графикон 38: Внатрегрупни разлики за еритроцити – група ИТБТ



Графикон 38а: Внатрегрупни разлики за еритроцити – група МАД



Сигнификантни промени во бројот на леукоцитите во анализираниите временски точки беа регистрирани во групите во кои интервенцијата се вршеше со ИТБТ и со МАД.

Пациентите третирани со ботулински токсин имаа сигнификантно пониски леукоцити 12 недели по интервенцијата, а сигнификантно пониски беа и 12 недели во однос на 4 недели по интервенцијата.

Пациентите третирани со мануелна анална дилатација имаа сигнификантно пониски леукоцити 12 недели по интервенцијата во споредба со 4 недели по интервенцијата. (табела 113, графикон 39, графикон 39а)

Табела 113: Внатрегрупни разлики за леукоцити

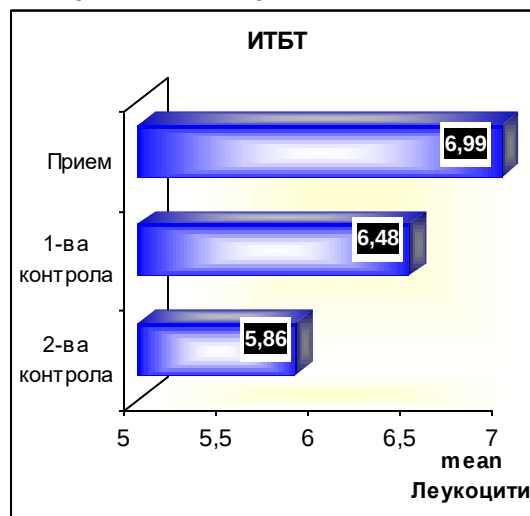
Тип на интервенција	Контрола	Леукоцити	p value
		mean $\pm$ SD	
група 1	Прием	6.99 $\pm$ 1.8	F=10.9 $p<0.001$ прием vs 12н $p=0.001$ 4н vs 12н $p=0.047$
	Прва	6.48 $\pm$ 1.5	
	Втора	5.86 $\pm$ 1.5	
група 2	Прием	6.46 $\pm$ 1.6	F=3.7 $p=0.043$ 4н vs 12н $p=0.047$
	Прва	7.12 $\pm$ 2.5	
	Втора	5.94 $\pm$ 1.4	
група 3	Прием	6.67 $\pm$ 1.4	F=1.17 $p=0.29$ ns
	Прва	13.98 $\pm$ 39.9	
	Втора	5.84 $\pm$ 1.8	

гр. 1: инјекциска терапија со ботулински токсин (ИТБТ)

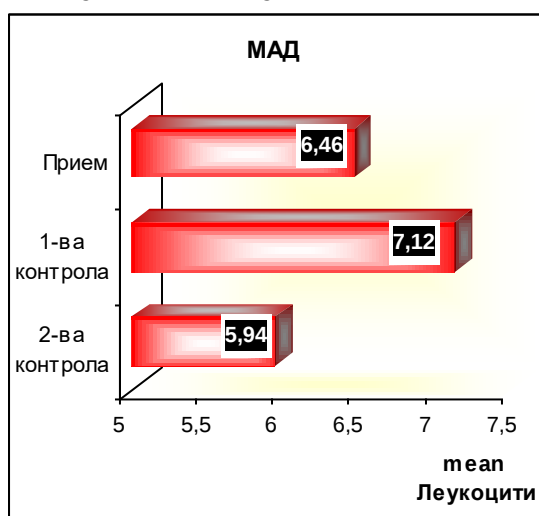
гр. 2: мануелна анална дилатација (МАД)

гр. 3: терапија со локален нифедипин во комбинација со лидокаин (ЛНКЛ)

Графикон 39: Внатрегрупни разлики за леукоцити – група ИТБТ



Графикон 39а: Внатрегрупни разлики за леукоцити – група МАД



Во сите три групи, несигнификантни беа вредностите на тромбоцитите во анализираниите временски точки: пред интервенцијата, 4 недели по интервенцијата и 12 недели по интервенцијата. (табела 114)

Табела 114: Внатрегрупни разлики за тромбоцити

Тип на интервенција	Контрола	Тромбоцити	p value
		mean $\pm$ SD	
група 1	Прием	226.61 $\pm$ 60.3	F=0.16 p=0.8 ns
	Прва	231.45 $\pm$ 54.4	
	Втора	229.87 $\pm$ 52.3	
група 2	Прием	231.36 $\pm$ 69.2	F=0.7 p=0.48 ns
	Прва	217.79 $\pm$ 66.1	
	Втора	223.88 $\pm$ 47.3	
група 3	Прием	269.93 $\pm$ 106.1	F=0.7 p=0.45 ns
	Прва	251.59 $\pm$ 87.8	
	Втора	250.70 $\pm$ 61.3	

гр. 1: инјекциска терапија со ботулински токсин (ИТБТ)

гр. 2: мануелна анална дилатација (МАД)

гр. 3: терапија со локален нифедипин во комбинација со лидокаин (ЛНКЛ)

Кај сите три форми на конзервативно третирање на ХАФ, по 4 и по 12 недели од интервенцијата, не беа регистрирани сигнификантни разлики во серумската концентрација на уреа. (табела 115)

Табела 115: Внатрегрупни разлики за уреа

Тип на интервенција	Контрола	Уреа	p value
		mean $\pm$ SD	
група 1	Прием	4.89 $\pm$ 1.4	F=2.06 p=0.16 ns
	Прва	4.63 $\pm$ 1.2	
	Втора	4.52 $\pm$ 1.2	
група 2	Прием	4.04 $\pm$ 1.2	F=1.4 p=0.25 ns
	Прва	4.19 $\pm$ 1.2	
	Втора	3.89 $\pm$ 0.8	
група 3	Прием	4.68 $\pm$ 1.3	F=3.4 p=0.075 ns
	Прва	4.49 $\pm$ 1.2	
	Втора	4.11 $\pm$ 1.01	

гр. 1: инјекциска терапија со ботулински токсин (ИТБТ)

гр. 2: мануелна анална дилатација (МАД)

гр. 3: терапија со локален нифедипин во комбинација со лидокаин (ЛНКЛ)

И серумските вредности на креатинин покажаа несигнификантни промени по 4 и по 12 недели од интервенцијата, кај сите три форми на конзервативното третирање на ХАФ. (табела 116)

Табела 116: Внатрегрупни разлики за креатинин

Тип на интервенција	Контрола	Креатинин	p value
		mean $\pm$ SD	
група 1	Прием	66.46 $\pm$ 16.5	F=0.02 p=0.9 ns
	Прва	66.33 $\pm$ 13.4	
	Втора	66.63 $\pm$ 11.9	
група 2	Прием	60.26 $\pm$ 19.3	F=1.2 p=0.3 ns
	Прва	61.96 $\pm$ 17.2	
	Втора	57.93 $\pm$ 15.8	
група 3	Прием	72.43 $\pm$ 14.8	F=0.8 p=0.43 ns
	Прва	72.48 $\pm$ 14.2	
	Втора	69.77 $\pm$ 14.5	

гр. 1: инјекциска терапија со ботулински токсин (ИТБТ)

гр. 2: мануелна анална дилатација (МАД)

гр. 3: терапија со локален нифедипин во комбинација со лидокаин (ЛНКЛ)

Во трите групи пациенти, Ц реактивниот протеин сигнификантно се намалуваше по 4 и по 12 недели од интервенцијата. Во групата пациенти третирани со ботулински токсин и со мануелна анална дилатација, намалувањето беше сигнификантно и 12 недели по интервенцијата во однос на 4-тата недела. (табела 117, графикон 40, графикон 40а, графикон 40б)

Табела 117: Внатрегрупни разлики за ЦРП

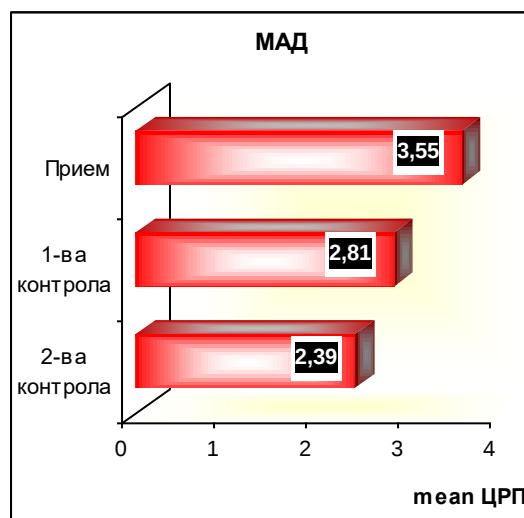
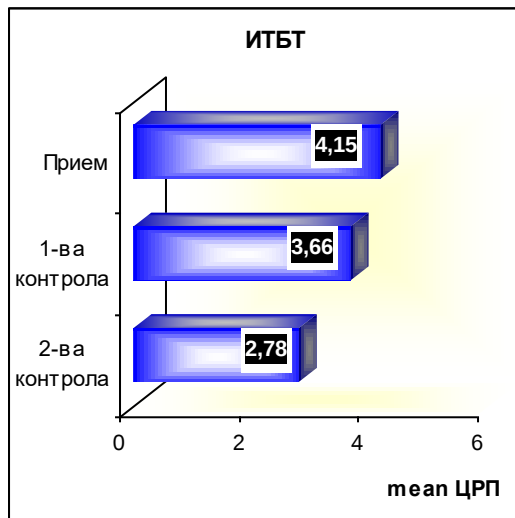
Тип на интервенција	Контрола	ЦРП	
		mean $\pm$ SD	median(IQR)
група 1	прием	4.15 $\pm$ 3.6	2.95(1.76 – 5.63)
	прва	3.66 $\pm$ 2.7	2.93(1.32 – 5.28)
	втора	2.78 $\pm$ 1.8	2.13(1.32 – 4.32)
Friedman ANOVA=16.7 $p=0.0002$ прием vs 4н $p=0.004$; прием vs 12н $p=0.001$; 4н vs 12н $p=0.00017$			
група 2	прием	3.55 $\pm$ 1.7	3.46(2.14 – 4.5)
	прва	2.81 $\pm$ 1.2	3.0(1.82 – 3.8)
	втора	2.39 $\pm$ 1.0	2.34(1.54 – 2.98)
Friedman ANOVA=34.7 $p<0.0001$ прием vs 4н $p=0.00012$; прием vs 12н $p=0.00013$; 4н vs 12н $p=0.00056$			
група 3	прием	3.15 $\pm$ 1.5	2.53(1.9 – 4.39)
	прва	2.79 $\pm$ 1.4	2.25(1.94 – 3.11)
	втора	2.75 $\pm$ 1.8	2.12(1.73 – 2.82)
Friedman ANOVA=14.5 $p=0.0007$ прием vs 4н $p=0.005$; прием vs 12н $p=0.0057$			

гр. 1: инјекциска терапија со ботулински токсин (ИТБТ)

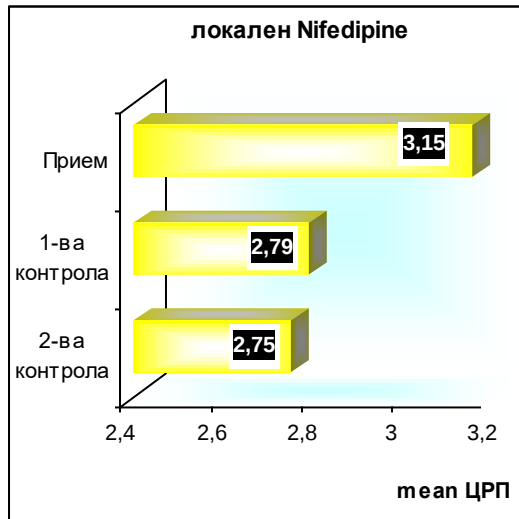
гр. 2: мануелна анална дилатација (МАД)

гр. 3: терапија со локален нифедипин во комбинација со лидокаин (ЛНКЛ)

Графикон 40: Внатрегрупни разлики за ЦРП – група ИТБТ **Графикон 40а: Внатрегрупни разлики за ЦРП – група МАД**



Графикон 406: Внатрегрупни разлики за ЦРП – група ЛНКЛ



Во табела 118 е прикажана распределбата на пациентите од трите групи, во сите временски точки, во однос на нормални и на покачени вредности на ЦРП. (табела 118)

Табела 118: Внатрегрупни разлики за квалитативните вредности на ЦРП

Тип на интервенција	ЦРП покачен	контрола		
		прием	прва	втора
група 1	да	6 (19.35)	5 (16.13)	3 (9.68)
	не	25 (80.64)	26 (83.87)	28 (90.32)
McNemar прием vs 4н ns; прием vs 12н ns; 4н vs 12н ns				
група 2	да	1 (3.03)	0	0
	не	32 (96.97)	33 (100)	33 (100)
група 3	да	1 (3.33)	8 (26.67)	2 (6.67)
	не	29 (96.67)	22 (73.33)	28 (93.33)
McNemar прием vs 4н ns; прием vs 12н ns; 4н vs 12н ns				

гр. 1: инјекциска терапија со ботулински токсин (ИТБТ)

гр. 2: мануелна анална дилатација (МАД)

гр. 3: терапија со локален нифедипин во комбинација со лидокаин (ЛНКЛ)

Гликемијата несигнификантно се менуваше во групите третирани со ботулински токсин и со мануелна анална дилатација во анализираниот период. Во групата пациенти третирани со локален нифедипин во комбинација со лидокаин беа регистрирани сигнификантно намалени вредности на гликоза во крв 12 недели по интервенцијата. (табела 119, графикон 41)

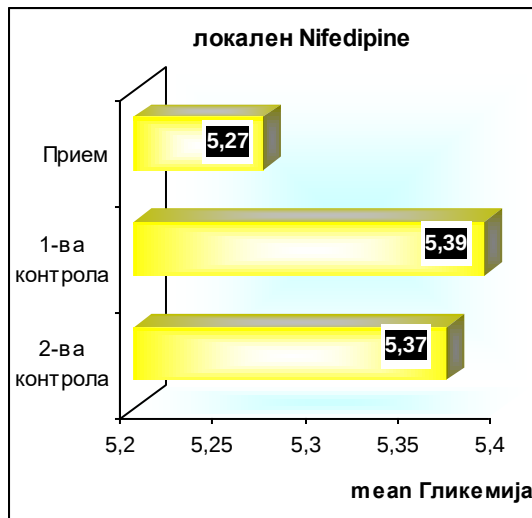
Табела 119: Внатрегрупни разлики за гликемија

Тип на интервенција	Контрола	Гликемија	p value
		mean $\pm$ SD	
група 1	Прием	5.27 $\pm$ 1.4	F=1.13 p=0.3
	Прва	5.39 $\pm$ 1.6	
	Втора	5.15 $\pm$ 1.6	
група 2	Прием	5.36 $\pm$ 1.1	F=2.4 p=0.12
	Прва	5.32 $\pm$ 1.1	
	Втора	5.02 $\pm$ 1.2	
група 3	Прием	5.92 $\pm$ 1.9	F=3.9 p=0.03 прием vs 12н p=0.041
	Прва	5.58 $\pm$.7	
	Втора	5.37 $\pm$ 1.7	

гр. 1: инјекциска терапија со ботулински токсин (ИТБТ)

гр. 2: мануелна анална дилатација (МАД)

гр. 3: терапија со локален нифедипин во комбинација со лидокаин (ЛНКЛ)

Графикон 41: Внатрегрупни разлики за гликемија – група ЛНКЛ

Статистички несигнификантни беа разликите во распределбата на пациентите со нормална и со покачена гликемија, во периодот пред интервенцијата, 4 и 12 недели по интервенција, во сите три групи. (табела 120)

Табела 120: Внатрегрупни разлики за квалитативните вредности на гликемија

Тип на интервенција	Гликемија покачена	Контрола		
		прием	прва	втора
група 1	да	6 (19.35)	7 (22.58)	6 (19.35)
	не	25 (80.64)	24 (77.42)	25 (80.65)
McNemar прием vs 4н ns; прием vs 12н ns; 4н vs 12н ns				
група 2	да	7 (21.21)	7 (21.21)	5 (15.15)
	не	26 (78.79)	26 (78.79)	28 (84.85)
McNemar прием vs 4н ns; прием vs 12н ns; 4н vs 12н ns				
група 3	да	9 (30)	8 (26.67)	6 (20)
	не	21 (70)	22 (73.33)	24 (80)

гр. 1: инјекциска терапија со ботулински токсин (ИТБТ)

гр. 2: мануелна анална дилатација (МАД)

гр. 3: терапија со локален нифедипин во комбинација со лидокаин (ЛНКЛ)

6.4.2. ВНАТРЕГРУПНИ РАЗЛИКИ – АНАЛНА БОЛКА

Во табела 121 прикажана е фреквенцијата на болката при дефекација во трите групи, во анализираниите временски точки: на денот на интервенцијата при вклучувањето во студијата, по 4 и по 12 недели од интервенцијата.

Во сите три групи, во периодот меѓу 4-тата и 12-тата недела по интервенцијата, фреквенцијата на болка при дефекација сигнификантно се намалуваше. (табела 121)

Табела 121: Внатрегрупни разлики за анална болка

Тип на интервенција	Болка при дефекација	контрола		
		прием	прва	втора
група 1	да	31 (100%)	31 (100%)	10 (32.26%)
	не			21 (67.74%)
група 2	да	33 (100%)	33 (100%)	5 (15.15%)
	не			28 (84.85%)
група 3	да	30 (100%)	30 (100%)	14 (46.67%)
	не			16 (53.33%)

гр. 1: инјекциска терапија со ботулински токсин (ИТБТ)

гр. 2: мануелна анална дилатација (МАД)

гр. 3: терапија со локален нифедипин во комбинација со лидокаин (ЛНКЛ)

Во анализираниот период, на денот на интервенцијата во 4-тата и во 12-тата недела по интервенцијата, интензитетот на болка, измерен според ВА-скала како блага, средна и силна, сигнификантно се намалувала во сите три групи. (табела 122, графикон 42, графикон 42а, графикон 42б)

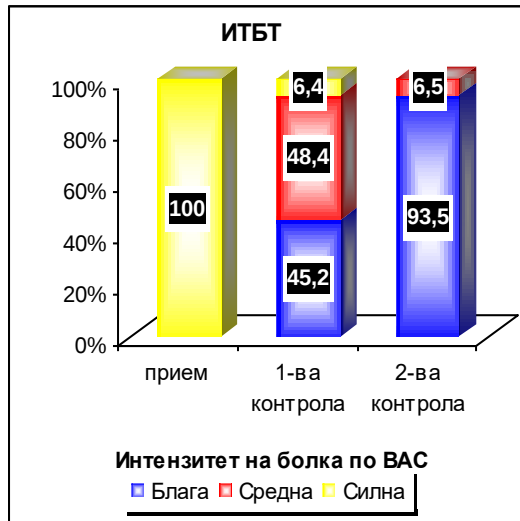
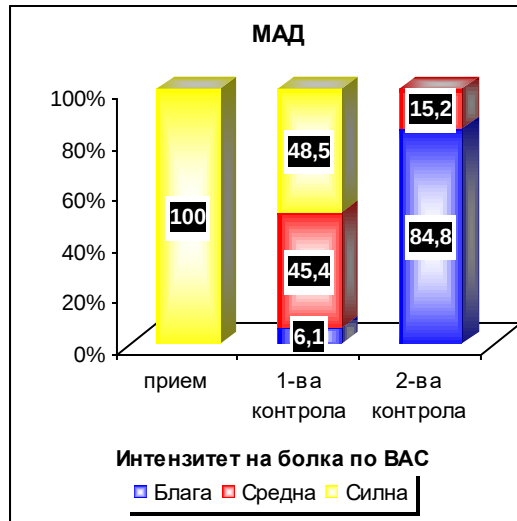
Табела 122: Внатрегрупни разлики за интензитетот на болката според ВА-скала

Тип на интервенција	Интензитет на болка според ВА-с	Контрола		
		прием	прва	втора
група 1	Блага		14 (45.16)	29 (93.55)
	Средна		15 (48.39)	2 (6.45)
	Силна	31 (100)	2 (6.45)	
Friedman ANOVA =55.9 $p<0.0001$ прием vs 4н $p=0.000003$; прием vs 12н $p=0.000001$; 4н vs 12н $p=0.0004$				
група 2	Блага		2 (6.06)	28 (84.85)
	Средна		15 (45.45)	5 (15.15)
	Силна	33 (100)	16 (48.49)	
Friedman ANOVA =58.7 $p<0.0001$ прием vs 4н $p=0.00029$; прием vs 12н $p=0.000001$; 4н vs 12н $p=0.000002$				
група 3	Блага		8 (26.67)	23 (76.67)
	Средна	2 (6.67)	16 (53.33)	7 (23.33)
	Силна	28 (93.33)	6 (20)	
Friedman ANOVA =4997 $p<0.0001$ прием vs 4н $p=0.00027$; прием vs 12н $p=0.000003$; 4н vs 12н $p=0.0002$				

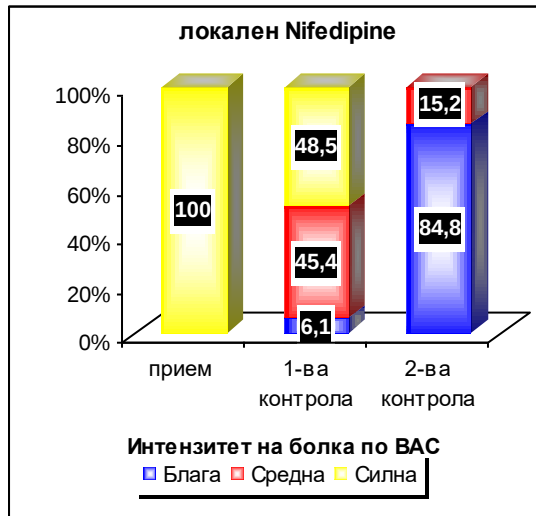
гр. 1: инјекциска терапија со ботулински токсин (ИТБТ)

гр. 2: мануелна анална дилатација (МАД)

гр. 3: терапија со локален нифедипин во комбинација со лидокаин (ЛНКЛ)

Графикон 42: Внатрегрупни разлики за болка според ВА-с – група ИТБТ**Графикон 42а: Внатрегрупни разлики за болка според ВА-с – група МАД**

Графикон 426: Внатрегрупни разлики за болка според ВА-с – група ЛНКЛ



6.4.3. ВНАТРЕГРУПНИ РАЗЛИКИ – КРВАВЕЊЕ

По 12 недели од интервенцијата, во сите три групи беше регистрирано сигнификантно поретко крвање присуство при дефекација во споредба со периодот пред интервенцијата и со 4-тата недела по интервенцијата. Сигнификантно поретко се јавуваше крвање веќе по 4 недели од интервенцијата во групите пациенти третирани со ботулински токсин и со локален нифедипин, а несигнификантно поретко во групата третирана со мануелна анална дилатација. (табела 123, графикон 43, графикон 43а, графикон 43б)

Табела 123: Внатрегрупни разлики за крвање при дефекација

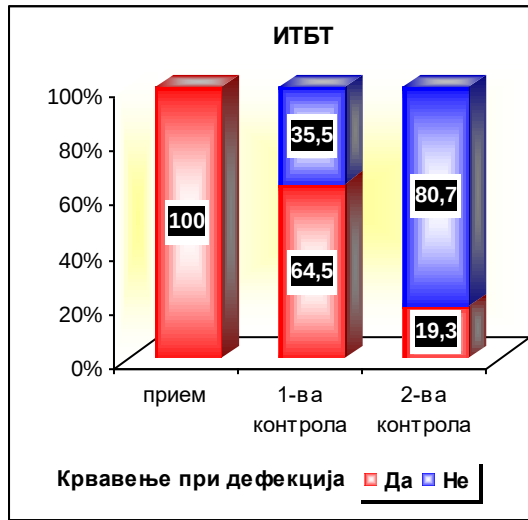
Тип на интервенција	Крвање при дефекација	Контрола		
		прием	прва	втора
група 1	Да	31 (100)	20 (64.52)	6 (19.35)
	Не		11 (35.48)	25 (80.65)
McNemar		4н vs 12н $p=0.00005$		
група 2	Да	25 (75.76)	27 (81.82)	5 (15.15)
	Не	8 (24.24)	6 (18.18)	28 (84.85)
McNemar		прием vs 4н ns; прием vs 12н $p=0.00002$; 4н vs 12н $p=0.00001$		
група 3	Да	21 (70)	9 (30)	3 (10)
	Не	9 (30)	21 (70)	27 (90)
McNemar		прием vs 4н $p=0.0015$; прием vs 12н $p=0.00006$; 4н vs 12н $p=0.041$		

гр. 1: инјекциска терапија со ботулински токсин (ИТБТ);

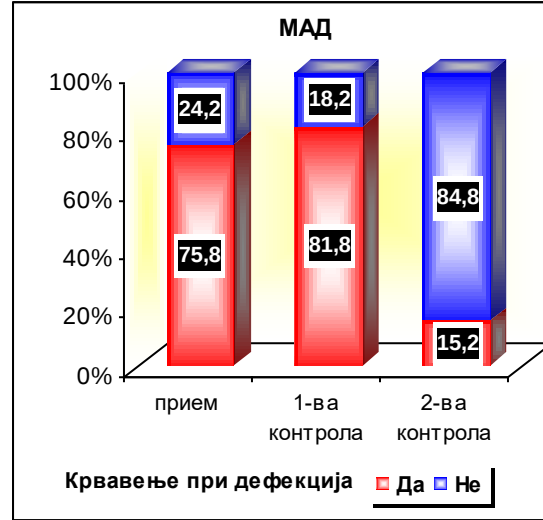
гр. 2: мануелна анална дилатација (МАД);

гр. 3: терапија со локален нифедипин во комбинација со лидокаин (ЛНКЛ)

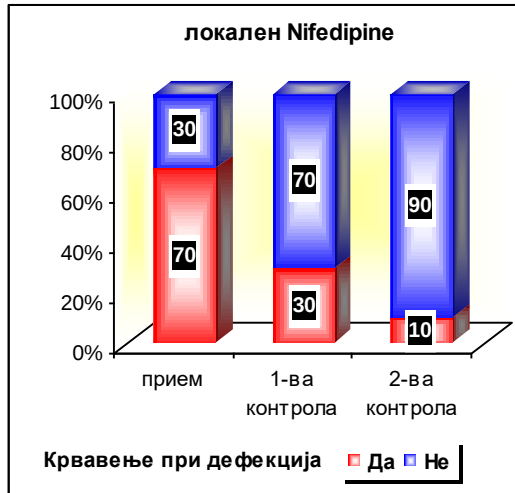
Графикон 43: Внатрегрупни разлики за крвање при дефекација – група ИТБТ



Графикон 43а: Внатрегрупни разлики за крвање при дефекација – група МАД



Графикон 43б: Внатрегрупни разлики за крвање при дефекација – група ЛНКЛ



Интензитетот на крвање при дефекација оценето како благо, средно и тешко според ВА-скалата, беше сигнификантно намален во сите три групи, по 4 и по 12 недели од интервенцијата. Сигнификантно намалена јачина на крвање при дефекација беше регистрирана и во периодот меѓу 4-тата и 12-тата недела во групите пациенти третирани со ботулински токсин и со мануелна анална дилатација. (табела 124, графикон 44, графикон 44а, графикон 44б)

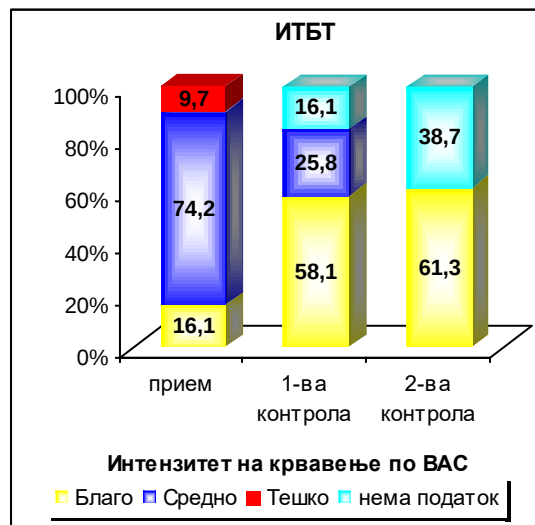
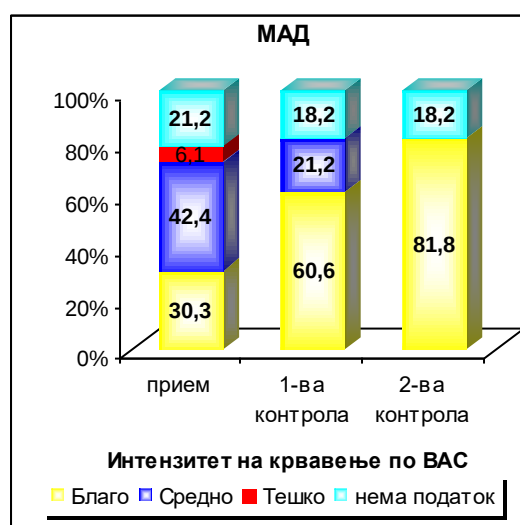
Табела 124: Внатрегрупни разлики за интензитетот на крвавењето според ВА-скала

Тип на интервенција	Интензитет на крвавење по ВА-с	Контрола		
		прием	прва	втора
група 1	Благо	5 (16.13)	18 (58.06)	19 (61.29)
	Средно	23 (74.19)	8 (25.81)	
	Тешко	3 (9.68)		
	Missing		5 (16.13)	12 (38.71)
Friedman ANOVA =29.8 $p<0.0001$ прием vs 4н $p=0.0002$; прием vs 12н $p=0.0002$; 4н vs 12н $p=0.018$				
група 2	Благо	10 (30.3)	20 (60.61)	27 (81.82)
	Средно	14 (42.42)	7 (21.21)	
	Тешко	2 (6.06)		
	Missing	7 (21.21)	6 (18.18)	6 (18.18)
Friedman ANOVA =25.3 $p<0.0001$ прием vs 4н $p=0.0033$; прием vs 12н $p=0.0004$; 4н vs 12н $p=0.018$				
група 3	Благо	9 (30)	14 (46.67)	7 (23.33)
	Средно	9 (30)	2 (6.67)	1 (3.33)
	Тешко	3 (10)	1 (3.33)	
	Missing	9 (30)	13 (43.33)	22 (73.33)
Friedman ANOVA = 8 $p=0.018$ прием vs 4н $p=0.01$; прием vs 12н $p=0.043$; 4н vs 12н ns				

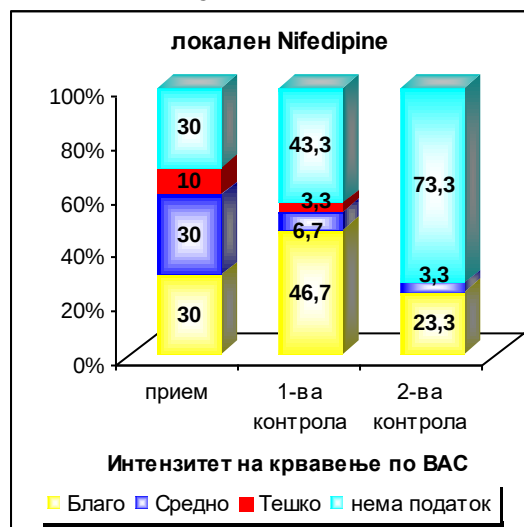
гр. 1: инјекциска терапија со ботулински токсин (ИТБТ)

гр. 2: мануелна анална дилатација (МАД)

гр. 3: терапија со локален нифедипин во комбинација со лидокаин (ЛНКЛ)

Графикон 44: Внатрегрупни разлики за интензитетот на крвавењето според ВА-скала – група ИТБТ**Графикон 44а: Внатрегрупни разлики за интензитетот на крвавењето според ВА-скала – група МАД**

Графикон 44б: Внатрегрупни разлики за интензитетот на крвавењето според ВА-скала – група ЛНКЛ



6.4.4. ВНАТРЕГРУПНИ РАЗЛИКИ – ПРУРИТУС

Во сите три групи беше регистрирано сигнификантно намалена фреквенција на присуство на пруритус при вклучувањето во студијата во однос на периодот по 4 недели, како и при вклучувањето во студијата во споредба со 12 недели по интервенцијата. Разликата во присуството на пруритус меѓу 12-тата и 4-тата недела во сите три групи беше статистички несигнификантна. (табела 125, графикон 45, графикон 45а, графикон 45б)

Табела 125: Внатрегрупни разлики за присуство на пруритус

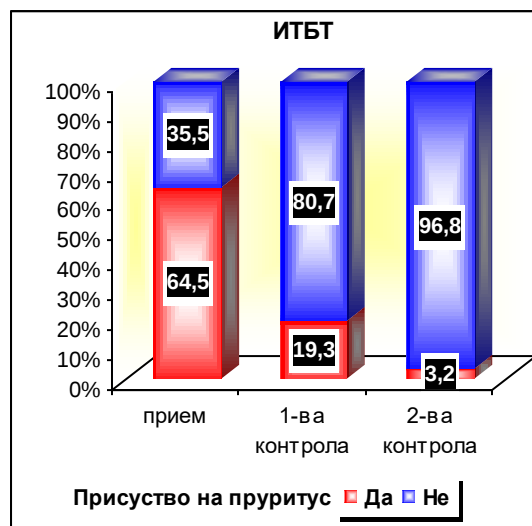
Тип на интервенција	Присуство на пруритус	Контрола		
		прием	прва	втора
група 1	Да	20 (64.52)	6 (19.35)	1 (3.23)
	Не	11 (35.48)	25 (80.65)	30 (96.77)
McNemar				
прием vs 4н $p=0.0005$; прием vs 12н $p=0.00004$; 4н vs 12н ns				
група 2	Да	15 (45.45)	6 (18.18)	1 (3.03)
	Не	18 (54.55)	27 (81.82)	32 (96.97)
McNemar				
прием vs 4н $p=0.0077$; прием vs 12н $p=0.0005$; 4н vs 12н ns				
група 3	Да	20 (66.67)	3 (10)	1 (3.33)
	Не	10 (33.33)	27 (90)	29 (96.67)
McNemar				
прием vs 4н $p=0.0001$; прием vs 12н $p=0.00004$; 4н vs 12н ns				

гр. 1: инјекциска терапија со ботулински токсин (ИТБТ)

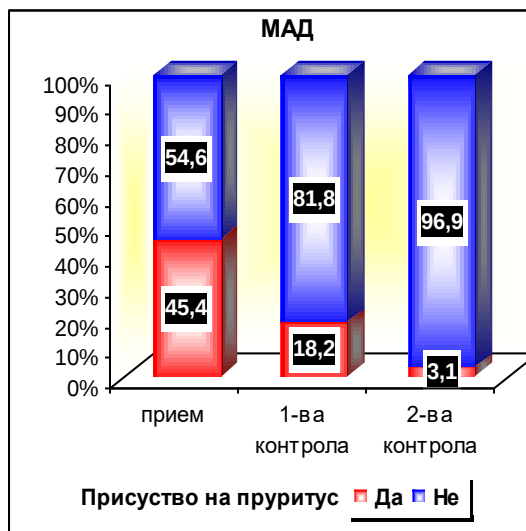
гр. 2: мануелна анална дилатација (МАД)

гр. 3: терапија со локален нифедипин во комбинација со лидокаин (ЛНКЛ)

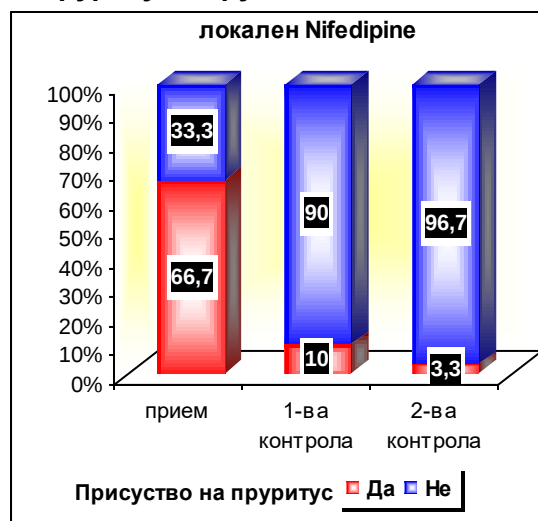
Графикон 45: Внатрегрупни разлики за пруритус – група ИТБТ



Графикон 45а: Внатрегрупни разлики за пруритус – група МАД



Графикон 45б: Внатрегрупни разлики за пруритус – група ЛНКЛ



6.4.5. ВНАТРЕГРУПНИ РАЗЛИКИ – АНАЛНА ИНКОНТИНЕНЦИЈА

Во групите пациенти третирани со ботулински токсин и со мануелна анална дилатација, по 12 недели од интервенцијата беше регистрирана поретка појава на анална инконтиненција во споредба со 4-тата недела, но без статистички потврдена сигнификантност.

Табела 175: Внатрегрупни разлики за присуство на анална инконтиненција

Тип на интервенција	Присуство на анална инконтиненција	Контрола		
		прием	прва	втора
група 1	Да		7 (22.58)	3 (9.68)
	Не		24 (77.42)	28 (90.32)
	McNemar	4н vs 12н p=0.13 ns		
група 2	Да		21 (63.64)	18 (54.55)
	Не		12 (36.36)	15 (45.45)
	McNemar	4н vs 12н p=0.25 ns		
група 3	Да			
	Не		30 (100)	30 (100)

гр. 1: инјекциска терапија со ботулински токсин (ИТБТ);

гр. 2: мануелна анална дилатација (МАД)

гр. 3: терапија со локален нифедипин во комбинација со лидокаин (ЛНКЛ)

Бројот на вагинални породувања не беше поврзан со потребата од упатување на хируршки третман, односно бројот на пациентки кај кои не беше постигната санација на ХАФ, што е спротивно од она што беше очекувано пред започнувањето на студијата.

ДИСКУСИЈА

7. ДИСКУСИЈА

Во студијата се вклучени вкупно 94 пациенти со анални фисури, од кои 50 се мажи (53,2 %) и 44 се жени (46,8 %), на средна возраст од $46,6 \pm 13,9$ години (ранг: 20 – 75). Во рамките на дефинираните критериуми за вклучување во и за исклучување од студијата, сите испитаници во трите групи ги сочинуваат исклучиво пациенти со примарни хронични анални фисури.

Во согласност со фактот дека досега на оваа проблематика во Р Македонија во доменот на гастроентерологијата не е изработена ниту една проспективна студија за примената на инјекциската терапија со ботулински токсин А, ниту пак за локалната примена на ККБ, со исклучок на единечни куси анализи за други форми на терапија на ХАФ кои опфаќаат краток временски период на следење со сигнификантно помали примероци пациенти, главна цел на истражувањето беше да се констатира и да се спореди клиничкиот одговор, успешноста и безбедноста на инјекциската терапија со ботулински токсин А наспроти терапијата со мануела анална дилатација и наспроти терапијата со локален нифедипин во комбинација со лидокаин при третман на примарните хронични анални фисури.

И во светски размери, како што е наведено во воведот, досега изработени се многубројни студии на оваа тема, но во ниту една не е направена паралелна и истовремена споредба на три различни методи за третман на ХАФ, а да не станува збор за метаанализа. За обемот на проблемот и за интересот за него сведочат и податоците од неодамнешната метаанализа посветена на нехируршките форми на терапија, од 2012 година на Нелсон Р.Л. и соработниците (Nelson RL et al.) (11) од Кохрановата база на податоци (*Cochrane database*), во која се анализирани вкупно 77 релевантни трудови со вкупно 5031 испитаници или, во просек, 65 испитаници по студија, што покажува дека просечните стапки на успешност кај медикаментозните форми на терапија изнесуваат околу 50 %, но со големи разлики од студија до студија. Во оваа насока се и податоците од Кохрановата база на податоци од последната метаанализа за оперативни процедури за лекувањето на ХАФ од 2011 година од истиот автор (68), во која се вклучени 27 студии со вкупно 2056 испитаници, при што се анализирани и споредувани 13 различни оперативни техники. Поточно, обработени се: затворената ЛИС, отворената ЛИС, аналната дилатација, аналната балон-дилатација, оперативното затворање (сутура) на аналните фисури, перинеопластиката, должината на сфинктеротомијата, фисуректомијата и двете нови процедури слични на аналната дилатација –

сфинктеролізата и интермитентната анална дилатација. Во метаанализата направена е споредба и на ефектите од унилатералната и од билатералната интерна сфинктеротомија. Во истата метаанализа авторите констатираат дека како што се испитуваат и воведуваат нови медикаментозни опции така изборот на тераписките модалитети за лекување на ХАФ кај возрасни забрзано се шири. Клучот во иследувањето на сите нови терапии во клиничките студии е правилниот избор на процедурата што ќе се смета за „златен стандард“ за лекување. Имајќи предвид дека сè уште не постои јасно општоприфатен златен стандард за нехируршките форми на терапија, останува ЛИС да се применува за контрола на успешноста на сите други методи во клиничките студии.

Анализа на ефикасноста од интервенции – ботулински токсин А

Првиот труд што ја опишува клиничката примена на ботулински токсин кај примати во експериментални услови е публикуван во далечната 1973 година (76). Лејси Б. Е. и соработниците (Lacy BE et al.) во тој труд цитираат дека Паришка П. Џ. и соработниците (Pasricha PJ et al.), речиси 20 години подоцна, известиле за првата примена на БТ на делови од гастроинтестиналниот тракт. Таа студија, во тоа време нова, покажала дека БТ може безбедно да се инјектира и да се аплицира во мазната мускулатура на гастроинтестиналниот тракт и дека во мирување кај прасињата го намалува притисокот на долниот езофагеален сфинктер. Со тоа, оваа „едноставна“ студија, која во тоа време не била ниту правилно препознаена ниту вреднувана, ја отворила вратата за едно ново поле на истражување, односно примената на БТ при терапијата на бројните нарушувања на гастринтестиналниот мотилитет. Ботулинскиот токсин А е егзотоксин произведен од бактеријата Клостридиум ботулинум. По локалното инјектирање, токсинот се врзува со пресинаптичките нервни завршетоци на нивото на невромускулните плочи, и на тој начин го спречува ослободувањето на ацетилхолин, што резултира со привремена мускулна парализа. Во 1993 година, малку подоцна од Паришка П. Ј. (Pasricha PJ), Јост В. Х. и Шимриг К. (Jost WH, Schimrigk K) први публикуваат труд за инјектирање на БТ директно во ВАС, како нов начин за третман на аналните фисури (44). Последователно била испедувана во повеќе студии важноста на дозирањето на ИТБТ и местото на нејзината апликација. Брисинда Г. и соработниците (Brisinda G et al.) распоредувале по случаен избор 150 пациенти на почетен третман со 20 U БТ, па со 30 U во случај на перзистирање на ХАФ, или почетна апликација на 30 U БТ, па со примена на 50 U БТ (77). Еден месец по апликацијата, кај групата третирана со повисоки дози, бил забележан поголем успех, со несигнификантен пораст на компликациите и на несаканите ефекти, за што се верувало

дека се должи на дифузијата на токсинот во надворешниот анален сфинктер. Марија Г. и соработниците (Maria G et al.) спровеле студија во која била евалуирана локацијата на апликацијата на ИТБТ. Притоа, констатирале дека инјектирањето на двете страни од предната средишна анална линија резултира со поголемо намалување на притисокот во мирување на ВАС и со повисока стапка на санација во споредба со случаите кога апликацијата се врши обострано на задната комисура (78). Една од најважните рани студии која ја демонстрира ефикасноста на БТ е публикувана во 1998 година. Во оваа рандомизирана плацебо контролирана студија со 30 пациенти (контролна група: средна возраст = 49 години, 13 мажи; третирана група: средна возраст = 38 години, 7 мажи) со ХАФ, кај 11 од 15 кои примиле доза од 20 U БТ во ВАС било регистрирано заздравување по 2 месеци, во споредба со 2 од 15 пациенти во контролната група која била третирана со плацебо, односно sol. NaCl а 0,9 % (79).

Ниту еден од достапните продукти на пазарот во моментот, кои во себе содржат ботулински токсин, не се официјално одобрени за лекување на аналните фисури. Оттаму, статусот на ботулинскиот токсин А и неговата примена во моментот сè уште се неодобрени (*off-label*). Затоа сите пациенти со анални фисури задолжително мора детално усно и писмено да бидат информирани и да потпишат информативна согласност пред неговата примена. Студиите досега публикувани се спроведени или со примена на Ботокс (*Allergan*) или на Диспорт (*Ipsen-Speywood*), иако на пазарот постојат и други трговски марки на ботулински токсин А. Вообичаено една единица Ботокс се смета дека е еквивалентна на две единици Диспорт, кои и во едниот и во другиот случај се означуваат со ознаката U, која не означува интернационални единици. Стапките на санација и на делумен одговор на терапијата по 6 месеци се движат од 60 до 90 %, а кај повеќето пациенти се утврди барем делумен одговор. Се смета дека процентот на оние кои не реагираат на терапија е мал (< 5 %), и тоа главно се должи на примената на несоодветна техника или на неправилно поставена дијагноза. Констатираниот најрано терапевски ефект се состои од намалување на пруритусот и важно е да се потенцира дека процесот на санирањето на фисурите вообичаено трае подолго од периодот до минувањето на аналната болка (80). Дополнително претпоставен механизам на дејство на БТ А, кој е независен од процесот на резолуција на ХАФ, е т.н. антиноцицептивен рецепторен ефект. Во неколку студии дизајнирани како прегледи на литературата, констатирано е дека симптоматското подобрување настапува пред санацијата на фисурите со почетно намалување на болката во рамките на 1 недела од апликацијата на терапијата. Натаму, констатирано е дека 3 – 25 % од пациентите се без болка и тогаш кога нема да се

постигне санација на ХАФ и ова може да трае до 3 месеци од апликацијата на терапијата. Впрочем, овој антиноцицептивен ефект е потврден и кај други болни состојби при кои се употребува ИТБТ, а се смета дека има улога и во намалувањето на болката при примената на БТ по хемороидектомија (81).

Во една метаанализа вклучени се 34 студии од кои во 30 е користена формулацијата Ботокс, а само во 4 – Диспорт. Во повеќето од нив ($n = 31$; 91,2 %), БТ бил инјектиран во ВАС. Ваквата апликација била применета во сите студии работени со формулацијата Диспорт, додека во 3 студии работени со Ботокс, БТ бил инјектиран во надворешниот анален сфинктер. Само во две студии БТ бил инјектиран во три точки, а во сите останати во две точки во рамките на една сесија. За проценка на постигнатите ефекти од терапијата, во 33 студии бил применет физикален преглед вклучувајќи и надворешен анален преглед и ректален дигитален преглед. Во 10 студии била правена анализа на појавите на болка, крвавење и инконтиненција, а аноректална манометрија во 19 студии. Количината на аплицираните единици на БТ по сесија се движела 5 – 80 U и 10 – 150 U, за Ботокс и за Диспорт, соодветно. Констатираната ефикасност изнесувала 33 – 96 % и 67 – 94 %, соодветно, во студиите работени со Ботокс и со Диспорт. По примена на Спирмановиот ранг-тест за корелација (*Spearman*), не била констатирана статистички сигнификантна корелација во поглед на применетата доза на БТ. Кај 2,22 % пациенти била регистрирана појава на локални компликации. Токму овој резултат ја потврдува предноста на ИТБТ во споредба со ЛИС во поглед на појавата на постоперативни компликации. Не била констатирана сигнификантна разлика во стапката на компликации меѓу пациентите третирани со Ботокс и оние со формулација Диспорт. Кај 5,01 % била регистрирана појава на привремена фекална, односно мајорна инконтиненција. Во сите случаи АИ се повлекла за краток период од 1 до 8 недели (82). И според Тилни Х. С. и соработниците (Tilney HS et al.), ретка е појавата на локални компликации со поединечни опишани случаи на развој на локални хематоми и потреба од хируршко лекување (74). Во своите три рандомизирани и проспективни студии, Брисинда Г. и соработниците констатираат дека БТ е супериорен во споредба со нитропрепаратите, а системски несакани ефекти не се регистрирани освен кај лица со потврдена реактивност на БТ (72, 73, 83). Во оваа насока, Јост В. Х. и соработниците (Jost WH et al.) регистрирале само еден единствен случај на перианална тромбоза по инјектирањето на БТ во надворешниот анален сфинктер (84). Во несаканите ефекти од ИТБТ спаѓаат и појавите на зголемен волумен на *rest*-урината, срцеви блокови, кожни и системски алергиски реакции, мускулна слабост, постурална хипотензија и промени во срцевата фреквенција и крвниот притисок

(73), но сите тие се исклучително ретки. Најчестите несакани минливи ефекти сепак се инконтиненцијата на флатус (18 %) и на фекални маси (5 %) [50]. Според други автори, ИТБТ доведува до појава на перианални хематоми до 20 % и во ретки случаи на перианална тромбоза (44, 74). Брисинда Г. и соработниците отворено го споделуваат своето искуство со преку 1 000 пациенти третирани со БТ и во рамките на тоа не констатирале ниту еден случај на појава на системски и тешки несакани ефекти (73). Во практичните препораки на Американското здружение на колоректални хирурзи и неговата ревизија од 2010 година (*American Society of Colon and Rectal Surgeons – ASCRS*) за лекувањето на аналните фисури стои дека ИТБТ во споредба со плацебо се одликува со повисоки стапки на санација (51).

Локалните нитрати го потенцираат терапискиот ефект на БТ кај пациенти со рефрактерни ХАФ (44, 46). Сè уште не постои консензус за дозата, за местото на апликацијата, за бројот на сесии и за ефикасноста (51), но она што точно се знае е дека реконструкцијата на сите формулации на ботулински токсин се прави во мал волумен со примена на стерилен sol. NaCl, а 0,9 % и се инјектира директно во ВАС, во дози кои денес варираат од 20 до 100 U. Во една ретроспективна студија, 38 пациенти (22 мажи, 16 жени, на средна возраст од 33,3 години) биле следени во текот на 8 недели по примената на ИТБТ во ВАС. Терапијата била оценета како ефикасна кај 89 % од пациентите, а само кај 2 била регистрирана минорна анална инконтиненција. Во согласност со ова, авторите заклучуваат дека ИТБТ е квалитетна опција на оперативното лекување (85). Во една друга рандомизирана контролирана студија во која била користена формулацијата Ботокс (30 U) или формулацијата Диспорт (90 U), споредуван е ефектот на БТ со примена на нитроглицеринска маст (0,2 %) при лекувањето на ХАФ. Педесет пациенти (средна возраст: 42 години, 25 жени) биле третирани со БТ. По 2 месеци стапката на санација на ХАФ во групата третирана со БТ изнесувала 92 % во споредба со 70 % во групата со нитроглицерин ($p = 0.009$). Кај 4 пациенти била неопходна втора сеанса на ИТБТ, а на крајот не биле констатирани релапси по просечен период на следење од 16 месеци (83). Ботулински токсин А со успех се применува и кај пациенти со ХАФ кои се резистентни на терапија со локален изосорбид динитрат (*isosorbide dinitrate*). Така, во серија од 100 пациенти (средна возраст: 45 години; ранг: 20 – 79 години) со изосорбид динитрат (ИД) резистентни ХАФ, тие биле лекувани со ИТБТ во доза од 40 до 100 U во ВАС. По просечен период на следење од 10 месеци (4 – 38 месеци), регистрирана била стапка на санација од 77 %. Само кај 20 пациенти се јавила потребата од повторување на терапијата (86). Постојат автори кои сметаат дека повторената ИТБТ може да биде

корисна и во ситуации кога првичната сеанса на примена на БТ е неуспешна, при што доаѓа до појава на релапси (87). Во студија од 30 испитаници (16 мажи, средна возраст: 36,4 години во ранг: 25 – 62 години), кои предходно биле симптоматски третирани со променлив успех, 14 пријавиле минати епизоди на претходна појава на анални фисури кои спонтано се санирале или со примена на конзервативни мерки. Кај 2 пациенти ХАФ биле поставени на предната комисура, кај 24 на задната, а кај 4 биле регистрирани *kissing*-фисури на предната и на задната средишна анална линија. Просечната доза на аплициран БТ изнесувала 27 U. Кај ниту еден не била регистрирана појава на несакани ефекти. Повеќето пациенти имале сигнификантно подобрување на симптомите, почнувајќи од третиот ден по ИТБТ па натаму. Кај 8 болката почнала да исчезнува до седмиот ден, а кај 6 се редуцирала на помалку од 50 %. По 3 месеци од ИТБТ, 22 пациенти биле без симптоми, а 6 пациенти, и покрај комплетната санација на ХАФ, и натаму се жалеле на тегоби. Само 2 пациенти имале перзистентни фисури пропратени со активни симптоми. Во согласност со сето погоре, авторите заклучуваат дека ИТБТ има низа предности: може да се применува со еднократна апликација како амбулантска процедура, има брзо и продолжено дејство, намалувањето на болката започнува по неколку дена и прогресивно опаѓа до третиот месец и лекувањето е економски поисплатливо во споредба со ЛИС, која чини петпати повеќе. Со високата стапка на санација и со намалувањето на симптомите (93 %) по 3 месеци, само кај малкумина пациенти има потреба од нова сеанса на ИТБТ или од хируршко лекување. Оваа терапија не претставува ризик за појава на трајна инконтиненција, ниту може да направи трајно оштетување на ВАС. Имајќи предвид дека за ИТБТ не е неопходен специјален инструментариум, ниту специфични мерки на претпазливост, таа претставува добра замена за преоптоварените хируршки одделенија каде што има недостаток на време за други интервенции (88). Ванела С. и соработниците (Vanella S et al.) во отворена студија иследуваат 59 пациенти (35,6 % мажи; 64, 4% жени на средна возраст: 40 – 49 ± 10,63 години) третирани со БТ поради појава на ХАФ, пројавени постоперативно по билиопанкреатична диверзија (БПД) како тип на интервенција што се применува при третман на патолошка обезност. Појавата на дијареа (стеатореја) може да биде причина за сигнификантни нутритивни промени и за појава на анални патолошки состојби, меѓу кои најфреквентни се хемороидалната болест, ХАФ и апсцесите. Кај 52,5 % пациенти симптомите започнале 7 месеци пред спроведувањето на ИТБТ. Кај 98,3 % пациенти била потврдена болка по дефекација. По еден месец од ИТБТ, кај 68,9 % била регистрирана целосна санација, а само кај 1 пациент била регистрирана минорна анална

инконтиненција која траела 3 недели и спонтано поминала. По два месеци, кај 65,4 % од пациентите немало симптоми и се постигнала целосна санација. Од сето ова произлегува дека БТ, иако покажува полоши резултати кај необезната популација, кај оваа подгрупа пациенти третирани со БПД претставува најдобра замена, особено поради присутниот претходно ризик за развој на инконтиненција во услови на хронична дијареа. Доколку инконтиненцијата се влоши по примената на ботулински токсин, тогаш ова има само привремен карактер (89). Постојат и автори што сметаат дека ИТБТ и хируршките методи се подеднакво ефикасни при лекувањето на ХАФ. Дека тоа можеби е навистина така, сведочат и резултатите од рандомизираната контролирана студија на Гирал А. и соработниците (Giral A et al.), при што пациентите биле поделени во две групи според нивна желба, и тоа: 21 со постериорно поставена ХАФ на терапија со БТ и 11 пациенти со ЛИС. Не биле регистрирани компликации по ИТБТ, а регистрирани се стапки на целосна санација од 70 % во групата со БТ и 82 % во ЛИС-групата ($p > 0,05$) по 2 месеци. Испитаниците биле следени во период од 14 ± 1 месец и не биле констатирани релапси и несакани ефекти. Поради еднаквоста на резултатите, авторите наведуваат дека ИТБТ и ЛИС се подеднакво ефикасни при терапијата на ХАФ, а инконтиненцијата е занемарлива компликација на ИТБТ (90). Наср М. и соработниците (Nasr M et al.) во студија со 80 испитаници со некомплицирани примарни ХАФ кои не одговориле претходно на конзервативните форми на терапија и потоа биле поделени да примаат или БТ или биле лекувани со ЛИС, ја следеле појавата на постинтервентното повлекување на болката, стапките на санација, *scor*-овите за континентност и појавата на релапси во период од 18 недели. Било констатирано статистички сигнификантно почесто санирање во ЛИС-групата наспроти БТ-групата (за $p = 0,0086$ и 95 % CI = 7,38 – 45,69 %). Но, ЛИС била поврзана со повисока стапка на инконтиненција (за $p = 0,0338$ и 95 % CI = 1,64 – 27,53 %). Стапката на повторена појава во БТ-групата била сигнификантно повисока во споредба со ЛИС-групата ($p = 0,0111$ и 95 % CI = 6,68 – 46,13 %). Оттука следува дека ЛИС севкупно гледано е поефикасна за лекување пациенти со ХАФ во споредба со ИТБТ (91). Во метаанализата на Саид М. С. и соработниците (Sajid MS et al.) споредувани се хируршката и хемиската сфинктеротомија со примена на ИТБТ. Според оваа студија, хируршката сфинктеротомија се одликува со повисока стапка на санација ($P < 0,011$) и статистички сигнификантно пониска стапка на релапси ($P < 0,0221$). Но, констатираната истовремено повисока стапка на компликации ($p < 0,0163$) и поголемиот ризик за развој на привремена фекална инконтиненција ($p < 0,0001$) во хируршки лекуваната група во споредба со БТ-групата, предноста ја прави дискутабилна (92). Неспорно е дека

хируршките форми на терапија за ХАФ се супериорни од аспект на санацијата, а меѓу нив ЛИС се смета за златен стандард. Сепак тие се карактеризираат со појава на ниски, но сигнификантни стапки на компликации, како што се фекалната инконтиненција, хематомите и локалните инфекции. Тргувајќи од оваа констатација, Ментес Б. Б. и соработниците (Mentes BB et al.) ги споредуваат ИТБТ со примена на 20 – 30 U ботулински токсин А и на ЛИС. Свкупните стапки на санација во оваа студија биле слични кај двете групи по 6 месеци, со регистрирани 10 од 61 пациент кај кои била неопходна втора доза на ИТБТ по 2 месеци од започнувањето на студијата. Стапката на реакција била повисока во ЛИС-групата по 1 и по 2 месеци – 82% (41/50), а по 28 дена и по два месеци – 98% (49/50); ($p = 0,023$ и $p < 0,0001$; соодветно) во споредба со БТ-групата. Воедно, реакцијата на ИТБТ не била толку долготрајна во БТ-групата како кај ЛИС, така што по 12 месеци опаднал до стапка на успешност од 75,4 %, додека реакцијата во ЛИС-групата останала стабилна во истиот период (94 %, $p = 0,008$) [93]. Оттука се наметнува заклучокот дека хирургијата е терапевска опција со подолготраен ефект, но поврзана со повеќе компликации. Се верува дека во специфични индикации за хируршки третман спаѓаат перзистентноста и повторената појава на ХАФ и несоработката на пациентите додека трае медикаментозната терапија или при нетолеранција на терапијата. Пациентите со висок ризик за развој на инконтиненција може да се евалуираат со аноректална манометрија и со анална ендосонографија и треба да се третираат со некоја од методите во кои ВАС останува поштеден.

Резултатите од некои студии за примената на БТ кај ХАФ се толку разочарувачки што резултирале со заклучок од страна на Нелсон Р. Л. и соработниците во Кохрановата метаанализа од 2012 година дека *„медикаментозните форми на терапија за ХАФ може да се применуваат, но со можност за излекуваност која е само гранично подобра од плацебо“* (11). Ваквиот заклучок се чини дека е премногу песимистички и претставува добар мотив за изработка на нови мултицентрични и рандомизирани проспективни студии со примена на соодветна методологија (*intention-to-treat* заснована селекција на пациенти, соодветни дози и техники на апликација на ИТБТ) и соодветно следење за да се потврди ефикасноста на оваа терапија. Брисинда Г. и соработниците констатираат дека додавањето на дополнителни медикаментозни форми на терапијата, иако го продолжува времето до санирањето од почетокот на терапијата, сепак обезбедува 75 % од пациентите да ги избегнат хируршките техники, при што неизбежна е инцизија и повреда на ВАС, со можност за истовремено постигнување високи стапки на санација (77). Во рандомизирана студија, 30 пациенти кои претходно не реагирале на примената на

локална терапија со изосорбид динитрат, поделени биле во две групи по случаен избор. Група А со ИТБТ и со последователна примена на ИД локално во форма на спреј (2,5 mg трипати дневно) во период од 3 месеци и група Б третирана само со ИТБТ. Групата А била сочинета од 15 пациенти (6 мажи, средна возраст: 43,9 години) со симптоми кои просечно биле присутни 18,2 месеци. Групата Б исто така била составена од 15 испитаници (6 мажи, средна возраст: 45,3 години) и симптоми присутни во просек од 21,1 месеци. Стапката на санација по 6 недели била сигнификантно повисока во групата А (66 %) наспроти 20 % во групата Б ($p = 0,025$). Просечното време до намалувањето на болката несигнификантно се разликувало и изнесувало 11,4 дена и 18,3 дена во групата А и во групата Б, соодветно. Во периодот на следење регистриран е само по еден случај на повторена појава по 4, односно по 6 недели од санирањето и само еден случај на појава на перианална тромбоза во групата третирана само со ИТБТ (94). Во својата метаанализа, која опфаќа 4 проспективни РКС со 279 пациенти, Шао В. Ј. и соработниците (Shao WJ et al.) заклучуваат дека ЛИС е поефикасна од ИТБТ при лекувањето на пациенти со ХАФ (95). Според повеќе студии, ИТБТ обезбедува стапки на санација 60 – 80 %, што значи дека повеќе од 20 % од пациентите не реагираат на ИТБТ, а стапките на отсуство на санација се пониски доколку се применат повисоки дози на БТ (93, 96). Според други автори, стапките на повторена појава се движат и до 42 % (31). Една рандомизирана студија од 2015 година спроведена на 99 пациенти ја споредува ЛИС со комбинираната примена на БТ и на локален дилтиазем при лекување на ХАФ (97). Констатираните стапки на санација на крај изнесувале 65 % во групата третирана со БТ во комбинација со дилтиазем и 94 % во групата со ЛИС, но не била потврдена статистички сигнификантна разлика меѓу двете групи.

Во согласност со претходното, вистинското место на ИТБТ во алгоритмот за лекувањето на ХАФ сè уште е непознато. За позитивна страна на оваа терапија се смета привремената природа на дејствување, што ја прави привлечна особено за пациентки кои имаат ризик од подоцнежна појава на инконтиненција, како и кај пациенти со нагласена анксиозност кои сакаат барем привремено да ја избегнат потребата од оперативно лекување. Ретки се авторитетите што се противат на амбулантското спроведување на оваа процедура, и тоа се оние што сметаат дека неопходен е дебридман на дното на фисурата за да се подобри и забрза санацијата, иако ова не е потврдено во ниту една соодветно дизајнирана студија. Во прилог на предностите на терапијата со ботулински токсин кај пациенти со ХАФ, Флојд Н. Д. (Floyd ND) во својата публикација во Американскиот журнал за хирургија (*American Journal of Surgery*) ќе рече дека фекалната

инконтиненција е тешка компликација и е несакан ефект од хируршкото лекување. Наспроти ова, кај ИТБТ, минорната анална инконтиненција на флатус се регистрира кај 6 % од пациентите, а појавата на локални апсцеси е многу ретка за разлика од ЛИС кај која се регистрираат во 13 % од случаите во постоперативниот период (98). Во согласност со достапноста на повеќе различни форми на терапија, јасно е зошто постои тренд за избегнување на ирверзибилните хируршки опции, кои се оставаат како последна опција, независно од тоа што пишува во светската литература. Доколку во моментот се направи пребарување на *PubMed* со употреба на „ботулински токсин“ и на „анална дилатација“ како клучни поими, може да се види дека не постои досега публикувана студија што директно го споредува ефектот од терапијата со БТ и од мануелна анална дилатација применети секоја самостојно, што уште повеќе го поткрепува мотивот за спроведувањето на нашето истражување.

Анализа на ефикасноста од интервенции – калциумови канални блокатори

Локалните и оралните ККБ дејствуваат на сличен начин како и ГТН, но без поврзана појава на главоболка како несакан ефект. Ова особено се однесува на локалната примена на ККБ. Во првата студија на оваа тема спроведена од страна на Крисос Е. и соработниците (Chrysos E et al.) било регистрирано намалување на притисокот во мирување на ВАС од речиси 30 % што било потврдено со манометрија, по сублингвална примена на ККБ (99). Ова резултирало со низа последователни студии во кои бил иследуван ефектот од оралната и локална примена на нифедипин при лекување пациенти со ХАФ. Денес, калциумовите канални блокатори главно се применуваат локално како масти. Повеќето студии од последнава деценија спроведени се со примена на локален нифедипин, а во периодот пред тоа со дилтиазем. Притоа е констатирано сигнификантно намалување на тонусот на ВАС, но стапките на санација на ХАФ биле слични или нешто повисоки во однос на оние кај нитропрепаратите (11).

Според авторите на две студии, примената на локални ККБ [најчесто 2 % дилтиазем и најчесто 0,3 % (0,2 – 0,5 %) нифедипин] резултира со стапки на санација на ХАФ кои се движат од 65 до 95 % (100, 101). Иако се ретки, како несакани ефекти се регистрирани појавите на главоболка, црвенило на кожата и хипотензија. Исто така, овие лекови може да се применат и во комбинација со другите нехируршки форми на терапија, како што е ботулинскиот токсин, со што се подобруваат резултатите и се зголемува процентот на излекуваност кај случаите со ГТН резистентни фисури (102). Веќе се докажа дека ординираните орално ККБ имаат послаб ефект кај аналните фисури, пониски стапки

на санација и многу почеста појава на несакани ефекти, па затоа денес се исфрлени од употреба. Во двојно слепа клиничка студија пациентите биле поделени во две групи по 35 испитаници, од кои едната била третирана со нифедипин, а другата со изосорбид динитрат. По три недели, средната вредност на *scor*-овите од ВА-скалата за болка била сигнификантно пониска во групата третирана со локален нифедипин во споредба со групата лекувана со локален изосорбид динитрат ($p = 0,038$). Констатирана била и сигнификантна разлика меѓу двете групи во поглед на стапките на комплетна и на релативна санација, во полза на групата третирана со нифедипин. И покрај разликите во однос на болката и кај двете групи, потврдено било нејзино сигнификантно намалување. Свкупно, студијата потврдува дека локалниот нифедипин е поефикасен од изосорбид динитратот за лекување на ХАФ (103).

Пероти П. и соработниците (Perrotti P et al.), врз основа на анализа на неколку студии, констатираат дека локалниот нифедипин покажува стапки на санација до 95 %, со што е далеку поефикасен во споредба со дилтиаземот кој покажува способност за санација до 67 % (100, 104). Сепак, не мислат сите автори дека стапките на реакција се толку високи. Така, во истражувањето на Голфам Ф. и соработниците (Golfam F et al.), во кое биле вклучени 110 пациенти со ХАФ, од кои 60 биле третиран со нифедипин, а останатите 50 биле стандардно лекувани контроли, во групата со нифедипин е регистрирана стапка на санација од 70 %, што било сигнификантно повеќе од потврдените 12 % во контролната група по 4 недели (105). Во рандомизирана студија публикувана во 2006 година, во која споредуван е локалниот нифедипин со ЛИС, било констатирано дека локалната примена на 0,5 % нифедипин резултира со целосна санација на ХАФ во 96,7 % од случаите, што статистички не се разликува сигнификантно во споредба со ЛИС. Само кај 2 пациенти со мината историја за присуство на мигрена била регистрирана појава на средно јака главоболка, без други дополнителни несакани ефекти. Воедно, констатираната висока стапка на санација е сигнификантно повисока од онаа од 85,2 % која била констатирана од страна на истите автори во нивната претходна плацебо контролирана студија (106). Според резултатите од метаанализата на Бикаш М. и соработниците (Bikash M et al.), медикаментозниот третман со локален дилтиазем има неколку недостатоци меѓу кои се просечната ефикасност која се движи меѓу 30 и 80 % и честата потреба од продолжување на третманот до 8 недели. Натаму, авторите констатираат дека отсуството на реакција на терапијата со 2 % локален дилтиазем на крајот од првата недела, речиси со сигурност има негативна предиктивна вредност и упатува на неуспех од терапијата дури и ако се продолжи до 8 недели. Кога терапијата ќе

се прекине, аналниот притисок во мирување се враќа на вредностите пред отпочнувањето на терапијата, што резултира со повторена појава на ХАФ. Авторите воедно потенцираат дека постојат само неколку студии со доволно долг период на следење, на што се должи отсуството на податоци за повторената појава на ХАФ кај пациентите по завршувањето на терапијата. Оваа студија покажува дека во опсервациските студии се регистрира поголема ефикасност за локалната примена на ККБ во споредба со контролираните клинички студии, а ниту во едниот ниту во другиот тип не се регистрирани тешки несакани ефекти од локалната примена на ККБ (107).

Во ретроспективна студија на пресек, спроведена во Велика Британија, обработени се 612 пациенти (303 жени) кои се јавиле на преглед во периодот од 1998 до 2008 година поради присуство на ХАФ. Тие биле третирани со локален 2 % дилтиазем во форма на маст. Средната констатирана возраст изнесувала 39 години (15 – 86 години) и само кај 5 % пациенти за време на терапијата или во периодот по неа бил регистриран развој на контактен дерматитис, а кај 15 % – појава на пруритус. Сто четириесет и еден пациент (23 %) или не реагирале на терапијата со локален дилтиазем или пројавиле повторена појава на ХАФ по завршувањето на терапијата. Сите потоа биле третирани со фисуректомија со истовремена апликација на ИТБТ во доза од 100 U на БТ А поделен во два дела и аплициран во ВАС на позиција на 3 и на 9 часот. Само кај 8 % била регистрирана појава на анална инконтиненција која траела максимум 12 недели по интервенцијата. Во рамките на периодот на следење од 2 години, од 141 пациент, кај 38 од овие пациенти (26 %) не била регистрирана санација по фисуректомијата со истовремена апликација на БТ (кај 12 пациенти) или била регистрирана повторена појава на ХАФ (26 пациенти) [108].

Во Италија, Пероти П. и соработниците публикувале двојно слепа рандомизирана проспективна студија со примена на комбинирана локална терапија со 0,3 % нифедипин + 1,5 % лидокаин во форма на маст во која биле вклучени 110 пациенти со ХАФ. Лекувани биле 55 со нифедипин + 1,5 % лидокаин и 55 третирани со 1 % хидрокортизон (*hydrocortisone*) + 1,5 % лидокаин. Констатирана била стапка на санација од 95 % во споредба со 16 % во контролната група по 6 недели без појава на системски несакани ефекти во групата лекувана со нифедипин + лидокаин (100). Меренстејн Д. (Merenstein D), во својата прегледна анализа, констатира дека резултатите од претходната студија, кои сè уште не се потврдени во литературата од други автори во ниту една друга публикација за медикаментозните форми на терапија за ХАФ, претставуваат добар показател за постоењето на конкретни слабости и ограничувања на студијата, како што е

примената на кортизон за споредба, кој може да го попречи процесот на зараснувањето на ХАФ во контролната група пациенти (109). Сепак, резултатите на Пероти П. и соработниците не може да се оспорат целосно, зашто истите автори во една друга нивна мултицентрична рандомизирана двојно слепа студија посветена на друга тема, односно отстранување на болката кај пациенти со состојба по хемороидектомија, покажуваат дека комбинацијата од 0,3 % нифедипин и 1,5 % лидокаин е супериорна во однос на 1,5 % лидокаин во форма на маст. Кај сите 135 пациенти лекувани со комбинираната формулација (вкупно 270 пациенти), регистрирана била подобра контрола на болката 6 часа по операцијата и 7 дена потоа ($p < 0,011$ и $p < 0,054$; соодветно) [110]. Предмет на анализа во една рандомизирана проспективна контролирана студија спроведена во два центри била споредбата на ефектите од примената на локален и на орален нифедипин кај две групи со по 65 пациенти со ХАФ. Во групата со локален нифедипин, ХАФ биле целосно излекувани кај 70 % пациенти по 6 недели и не пријавиле натамошно присуство на болка или на други симптоми. Кај 15 од останатите пациенти било регистрирано намалување на болката (средната вредност на *scor*-от од ВА-скалата паднала од 5,8 на 2,1). Тројца пациенти кои немале болка, немале и целосно санирани фисури, а кај двајца пациенти со перзистентни ХАФ по две недели од продолжувањето на терапијата со локален нифедипин била регистрирана целосна санација. Вкупната стапка на санација по 6 недели во двете групи изнесувала 73,33 % во групата со локален нифедипин и 49,15 % во групата со орална терапија, што било потврдено како статистички сигнификантно ($p = 0,033$). Не биле регистрирани сигнификантни несакани ефекти во групата со локален нифедипин. Оттаму, Голфам Ф. и соработниците заклучуваат дека локалниот нифедипин има и клинички и статистички сигнификантна предност во однос на санацијата на ХАФ и на намаувањето на болката по 6 недели, кога ќе се спореди со оралната примена на нифедипин. Авторите констатираат и дека локалниот нифедипин речиси и не предизвикува несакани ефекти за разлика од оралниот кој предизвикува појава на црвенило на кожата, главоболка итн. Во согласност со ова следува дека локалниот нифедипин е супериорен во однос на оралниот при лекувањето на пациенти со ХАФ (111).

Анализа на ефикасноста од интервенции – анална дилатација

Концептот на аналната дилатација првпат бил опишан од Рекамиер во 1838 година, во рамките на обидите за третман на состојбите на *proctalgia fugax* и на аналните фисури. Нејзиното, условно речено, „повторно“ воведување од страна на Вотс (Watts) и

Голигер (Goligher) било главна причина за подоцнежната популаризација на овој метод (61). Поточно, Ватс Џ. Мекгрегор и соработниците (Watts J McK et al) во својата публикација од 1964 година известиле за резултатите од примената на анална дилатација кај 99 пациенти со анални фисури. Испитаниците биле следени најмалку 5 месеци и кај 75 % било потврдено намалување на симптомите во рамките на 48 часа од процедурата. Тие пријавуваат стапка на санација од 95 % и повторена појава на ХАФ само кај 16 % (62). И покрај екстензивните студии од минатото, постојат големи разлики во резултатите во однос на исходот од аналната дилатација, што главно се должи на недостатокот на стандардизација на методот и на недоволната репродукцибилност на техниките што се користат во нејзини рамки. Ако може така да се каже, реафирмацијата на аналната дилатација делумно е заслуга на Лорд П. Х., кој во 1968 година започнал да ја применува во Велика Британија откако претходно забележал дека пациентите со хемороидална болест имаат покачен тонус на аналниот сфинктер. Во индикациите за нејзината примена, Лорд П. Х. ги определил само внатрешните хемороидални јазли од втор степен и ХАФ, и токму од неговото искуство потекнува правилото: „4 прсти во времетраење од 4 минути“. Токму Лорд П. Х. изјавил дека две очигледни можни компликации од прекумерната анална дилатација се инконтиненцијата и појавата на ректален пролапс. Тој констатирал дека во рамките на 250 изведени интервенции, кај ниту еден пациент не регистрирал АИ; со доза на резерва, дека дел од пациентите забележале послаба контрола врз појавата на флатуленција во времетраење од неколку недели по дилатацијата, и тоа само во оние моменти кога изметот им бил многу течен, што резултирало со влажнење на аналната регија, што пак на крајот било лесно коригирано. Натаму изјавува дека ниту еден пациент не манифестираше вистински ректален пролапс и дека сите пациенти имале подобрување, а поголемиот дел од нив биле на крајот симптоматски, со што била избегната потребата од оперативно лекување. Според Лорд П. Х., ова резултирало со голема заштеда на време кај оперативните процедури, намалување на зафатеноста на болничките постели, бројот на болнички денови и потрошеното работно време (37). Тргувајќи од констатацијата дека основа на секоја оперативна процедура е да биде безбедна и ефикасна, дел од соработниците на Лорд П. Х. изјавуваат дека покрај ефикасноста на аналната дилатација, која е потврдена во други студии (Lord, 1968; Macintyre и Balfour, 1972), процедурата е истовремено и безбедна и може да се спроведува и во амбулантски услови. Тие изјавуваат и дека кардијалните компликации кои биле претпоставувани, своевременно врз основа на теоретски размислувања, не претставуваат фактор на ризик за оваа процедура (112, 113).

Патрик Сејмс (Patrick Sames) во обид за проверка на успешноста на Лордовата техника од 1968, со примена на специјално осмислени дилататори, третираше 51 случај со период на следење од 6 месеци или повеќе, и кај ниту еден не регистрираше појава на крвавење или пролапс. Кај сите пациенти било регистрирано брзо намалување на симптомите, а 9 пациенти биле следени 1 година и сите биле задоволни од применетата терапија. Повеќето пациенти немале постпроцедурална мајорна инконтиненција, иако малкумина манифестираше минорна инконтиненција, чие максимално времетраење кај 2 случаи изнесувало 3 недели, со што не бил регистриран ниту еден пациент со перманентна инконтиненција (114).

Некои од современиците на Лорд П. Х. уште во тоа време имале поинакво мислење за аналната дилатација. Така, Ханкук Б. Д. (Hancock BD) во 1972 напишал дека техниката на МАД е најконтроверзната од сите хируршки методи на третман, затоа што механизмот на нејзиното дејство е неразбирлив и не е објаснет. Истиот автор во период од август 1973 до јуни 1974 година третираше 52 пациенти со Лордовата техника и ги следел и ги контролирал по 1 и 5 години од интервенцијата. Од студијата биле исклучени 4 пациенти, така што крајниот број изнесувал 48. Аналниот притисок бил мерен со примена на воден балон со пречник од 7 mm, при што резултатите покажале дека аналната дилатација има длабок ефект врз аналниот притисок и мотилитет. Шест дена по процедурата, просечните вредности на притисокот биле намалени за 50 %, а по 2 месеци притисокот се вратил на 61 % од нивото пред спроведувањето на интервенцијата, по што останал непроменет во наредните 5 години. Авторот заклучува дека тоа значи минимум 20 % трајна редукција на аналниот притисок во споредба со условно речено здравата општа популација. Натаму коментира дека постојат докази според кои најдобри резултати се постигнуваат кај пациенти со „активен“ внатрешен анален сфинктер и дека повеќето хирурзи се со став дека анамнестичкиот податок за болка и хипертонусот на ВАС се вистински и единствени индикации за примената на оваа техника, додека слабоста на аналниот сфинктер и постарата возраст се главните контраиндикации (15). Истиот автор, во 1982 година во соработка со неколку други хирурзи, спровел уште една рандомизирана проспективна студија со период на следење од 17 години кај 138 пациенти кои ги третираше со Лордовата техника на анална дилатација, при што констатираше исклучително висока стапка на анална инконтиненција од 52 % од различен степен. Притоа, биле регистрирани и случаи со трајна фекална инконтиненција од страна на двајца хирурзи кои биле вклучени во студијата и еден случај на ректален пролапс. Тројца хирурзи пријавиле случаи со појава на суфузии и хематоми на местото на аналната дилатација, а еден

пријавил и случај на сериозно постинтервентно крвање (115). И Јенсен С. Л. (Jensen SL) во 1984 година ја анализираше Лордовата техника на анална дилатација. За таа цел вклучил 58 пациенти притоа распределувани по случаен избор да бидат третирани со ЛИС или со анална дилатација. Со ЛИС биле лекувани 30, а 28 со анална дилатација. Пациентите биле редовно следени еднаш неделно до осмата недела, а потоа по 10 – 30 месеци од интервенцијата. Кај сите пациенти третирани со МАД било постигнато задоволително намалување на болката и санација, освен кај еден. Исто така, само кај еден пациент било регистрирано обилно крвање, а кај 8 од вкупно 28 третирани биле регистрирани симптоми и знаци за повторена појава на ХАФ по 10 – 12 месеци. Во ЛИС-групата, само кај еден била потврдена повторена појава на фисура ($p < 0,05$). Сите пациенти со релапс биле третирани со ЛИС вклучувајќи го и едниот од ЛИС-групата, кој бил опериран по вторпат. Кај 39 % третирани со МАД била регистрирана фекална инконтиненција, а кај дополнителни 29 % инконтиненција на флатус, што води вкупно до 68 % појава на АИ, наспроти ниту еден случај во групата третирана со ЛИС ($p < 0,002$). Врз основа на ова, авторот констатира дека аналната дилатација како техника, која временски гледано ѝ предходи на ЛИС, се одликува со неприфатливо високи стапки на инконтиненција и затоа може да се смета како застарена. Ако на ова се додаде и стапката на релапси која изнесувала 28,6 %, што е многу повеќе во однос на ЛИС, тој заклучува дека ЛИС има предност секогаш кога се споредуваат аналната дилатација и ЛИС (116).

Ретки се студиите од поново време што ја иследуваат класичната техника на анална дилатација. Така, во 2007 година публикувана е рандомизирана проспективна студија на 108 пациенти, на просечна возраст од 42,4 години ($SD = 12,5$). Пациентите биле распределувани по случаен избор во две групи. Едната е третирана со ЛИС (53 пациенти, 49,1 %), а другата со анална дилатација (55 пациенти, 50,9 %). Пациентите биле контролирани по 1, 2, 3, 6 и 12 месеци од интервенцијата. Се следеле аналната болка, појавата на крвање, инконтиненцијата на гасови, течниот и оформениот измет. Се користела и визуелна аналогна скала од 1 до 10 за оценка на општото задоволство од процедурите. Просечниот период на следење изнесувал 11,2 месеци ($SD = 4,1$). Минорна АИ била забележана кај 8 пациенти од МАД-групата наспроти 2 во ЛИС-групата ($p < 0,005$). Биле регистрирани релапси кај 6 случаи во МАД-групата наспроти 1 во ЛИС-групата ($p < 0,003$). *Scor*-от од ВА-скалата за општо задоволство бил сигнификантно повисок во ЛИС групата ($9,1 \pm 0,8$ vs $7,4 \pm 2,0$). Вака гледано, и со овие резултати се наведува дека ЛИС има јасни предности во однос на МАД при лекувањето на болните со ХАФ (117). Избистер В. Х. и Прасад Ј. (Isbister WH, Prasad J) сметаат дека главна причина

за атрактивноста на МАД е нејзината едноставност, односно исклучително лесниот начин на изведување. Имајќи предвид дека речиси и не се потребни инструменти за нејзиното изведување, тој смета дека може да се прави и во установи од доменот на примарна здравствена заштита, како и во недоволно опремени локални болници во малите места. Аналната дилатација дејствува преку намалувањето на притисокот на аналниот сфинктер и доколку се направи со особено внимание и избегнување на примената на прекумерни манипулации, не предизвикува оштетување на надворешниот и на внатрешниот аналан сфинктер. Авторот заклучува дека во раце на експерт аналната дилатација ретко предизвикува појава на анална инконтиненција (118).

Нелсон Р. Л. во својата метаанализа од 2011 година констатира дека МАД се одликува со повисок ризик за појава на релапси и сигнификантно повисок ризик од развој на инконтиненција во споредба со ЛИС (68). Но, постојат автори што констатираат дека иако хируршката сфинктеротомија се одликува со високи стапки на санација, честа е појавата на инконтиненција на флатус и фекални маси која достигнува до 35 %, односно 5,3 % соодветно (119). Транки П. и соработниците (Tranqui P et al.) сметаат дека пациентите што страдаат од ХАФ, честопати се млади лица кај кои постои основана грижа за ризикот од појава на долготрајна анална инконтиненција по оперативниот третман. Очекуваниот процес на слабеењето на аналниот сфинктер, кој оди паралелно со природниот процес на стареење и со можноста за идни аноректални процедури, гинеколошки трауми кај жените или примената на локална ирадијацииска терапија по која било основа, може да придонесат дури и за повисока стапка на појава на инконтиненција во текот на животот, во услови кога ВАС е веќе еднаш оштетен, како кај хируршки лекуваните пациенти. Аналната дилатација која долго време е во употреба за лекување на ХАФ со релативно добри резултати, исто така може да резултира со раскинување на аналниот сфинктер и со појава на инконтиненција (120). Така, во една студија со примена на ендоскопски ултразвук, кај 65 % пациенти кои биле лекувани со мануелна анална дилатација биле регистрирани повреди на ВАС (75). Се смета дека неконтролираната природа и помалку стандардизираните техники на изведување на аналната дилатација главно се одговорни за оштетувањата на ВАС (120). Како одговор на овој проблем, во меѓувреме развиени се многубројни варијанти на оваа техника. Токму Транки П. и неговите соработници се едни од иноваторите на ваква нова техника. Во ретроспективна студија обработиле 88 пациенти (47 жени) на средна возраст од 43 години. Во публикацијата уште на почетокот констатираат дека 98 % од пациентите со ХАФ биле излекувани успешно со медикаментозни форми на терапија, со што бил избегнат ризикот

за трајно оштетување на ВАС, што е присутен при примена на хируршките методи. Кај 92 % од пациентите било потврдено симптоматско санирање на фисурите, а комбинираната примена на локален нифедипин заедно со ботулински токсин како пристап била супериорна во однос на истовремената примена на локален нитроглицерин и анална дилатација (стапки на санација и релапси од 94 % и 2 % vs 71 % и 27 %, соодветно). Ако се следат овие резултати, тогаш произлегува дека повеќето ХАФ може успешно да се третираат неоперативно без ризик за развој на трајна инконтиненција. Во студијата на Транки П., во групата третирана со ИТБТ била констатирана АИ кај 6 % испитаници (3 од 50) и кај сите станувало збор за минорна инконтиненција која спонтано се повлекла по период од 2 до 3 месеци. Не биле регистрирани други несакани ефекти, а не била констатирана ниту статистички сигнификантна разлика меѓу потребниот број сесии на анална дилатација и потребниот број сеанси на ИТБТ. Констатирано било и дека, од перспектива на пациентите, кусиот период со болка од апликацијата на ИТБТ до почетокот на нејзиното дејствување, лесно може да се премости со примена само на локални анестетици (120).

Мотивирани од појавата на компликации кај ЛИС и кај останатите класични оперативни техники, Сон Н. и соработниците (Sohn N et al.) направиле обид да најдат друго решение преку примената на техниката на анална дилатација со прецизна примена на Парков ретрактор (*Park's retractor*) со максимален пречник на отворање од 4,8 cm или примена на ректосигмоиден балон од 40 mm. Во двата случаи, постигнатите стапки на санација на ХАФ биле високи – 93 %, односно 94 %, соодветно, со појава на малобројни компликации. При употребата, балонот бил инсуфлиран под притисок од 20 psi во времетраење од 5 минути. Иако периодот на следење бил краток, не регистрирале појава на инконтиненција (121). Малку подоцна, публикувана е студија за нов тип ендоскопска анална дилатација со примена на аноскоп со две валвули, со употреба само на локална анестезија во амбулантски услови. Авторите процедурата ја примениле на 62 пациенти, кои потоа биле следени во просек од 19 месеци (од 12 до 24). Деведесет и три проценти од третираните по 30 дена биле асимптоматски, а 4,8 % не одговориле на терапијата. Само кај еден пациент била потврдена појава на релапс, без регистрирани случаи на крвавење и на привремена или трајна минорна и мајорна инконтиненција, па авторите заклучуваат дека резултатите од ендоскопската анална дилатација се споредливи со оние од ЛИС, но со пониска стапка на компликации и со можност за изведба од страна на лекари кои немаат специфична хируршка обука за оваа процедура (64). Рензи А. и соработниците (Renzi A et al.) во проспективна рандомизирана студија ги споредувале

клиничките, морфолошките и функционалните резултати од примената на пневматската балон-дилатација и на ЛИС за лекување на ХАФ. Педесет и три пациенти биле следени за стандардните симптоми, а 6 месеци пред и по интервенциите биле направени анална ендосонографија и анална манометрија. Проктолошки физикален преглед бил правен по интервенцијата меѓу петтата и шестата недела. Со примена на систем за степенување била следена појавата на анална инконтиненција по 12 и по 24 месеци од интервенцијата. Констатираните стапки на санација изнесувале 83,3 % во групата третирана со пневматска балон-дилатација и 92 % во ЛИС-групата. Релапс бил регистриран само кај еден пациент од ЛИС-групата. Аналната манометрија покажала намалување на средниот притисок во мирување на ВАС за 30,5 % и за 34,3 % во првата и во втората група, соодветно. Ендосонографски не било потврдено оштетување на ВАС во групата третирана со балон-дилатација. По 2 години стапките на инконтиненција изнесувале 0 % во групата со балон-дилатација наспроти 16 % во групата со ЛИС (65). Тука е, секако, и контролираната интермитентна анална дилатација (КИАД), која е споредувана со ЛИС кај 40 пациенти поделени во две групи. КИАД била правена со општа анестезија со примена на посебно осмислен спекулум, по чие вметнување во аналниот канал бил постапно отворан до пречник од 4,8 cm а потоа постапно затворан во временски период од 20 секунди. Секвенцата „дилатација – опуштање“ била повторувана 15 пати во период од 5 минути. Ваквиот интермитентен пристап бил користен за да се избегне ризикот од исхемична и трауматска повреда на аналниот сфинктер, која е очекувана при долготрајна примена на континуиран притисок. Во КИАД-групата, кај 18 пациенти по 2 месеци настапила санација, а во ЛИС-групата кај 17 не бил регистриран ниту еден случај на инконтиненција. Постинтервентното подобрување на болката, крвавењето и констипацијата не се разликувале сигнификантно меѓу двете групи. Во согласност со ова, авторите заклучиле дека КИАД доколку се примени правилно, го намалува аналниот притисок и обезбедува симптоматско зараснување на ХАФ подеднакво како и со ЛИС, како и дека КИАД е погодна за сите пациенти со ХАФ зашто е помалку инвазивна од ЛИС, што особено се однесува на постари мултипари жени кои имаат поголем ризик за инконтиненција (66). Аналната дилатација е применувана и во комбинација со другите форми на терапија за ХАФ. Така, во период од јануари 2004 до март 2009 година била спроведена студија со 311 пациенти третирани со 0,2 % ГТН или со анални дилататори употребувани во период од 8 недели. Во случај на неуспех, пациентите биле третирани со другиот метод или со комбинација од двете. Во случај на натамошно перзистирање на ХАФ, пациентите од цитираните првични две групи потоа биле третирани со ИТБТ во

комбинација со фисуректомија или со ЛИС. По период на следење од 29 ± 16 месеци биле регистрирани стапки на санација од 54,5 % во ГТН-групата и 61,5 % во групата третирана со дилатација. Кај третираните со ИТБТ била потврдена стапка на санација од 83,3 %, а кај ЛИС-групата 98,7 % без појава на трајна инконтиненција (67). Постојат и примери за студии во кои се користи дигиталната анална дилатација. Таква е рандомизираната проспективна студија на Гај Ф. (Gaj F), во која 50 пациенти биле поделени во две групи. Едната група била третирана со техника на самомасирање на аналниот сфинктер, а втората со примена на дилататори. Самомасирањето се состоело од внесување на показалецот од страна на самите пациенти во аналниот канал со примена на лубрикант по 10 минути двапати дневно во првите 2 дена, потоа 10 минути двапати дневно во период од 5 дена. Пасивната дилатација била изведувана со примена на дилататори со пречник од 20 mm (*Dilatan® Enterprises Sapimed, Alessandria*) двапати дневно по 10 минути во период од 5 дена и потоа последователно на ист начин со дилататор со пречник 23 mm и на крај 27 mm на истиот начин, но во период од 20 дена. Санација на фисурите била констатирана кај 60 % од третираните со дилататори и кај 80 % во групата со самомасирање. Разликата и во однос на болката оценета со ВА-скала и во однос на крвавењето оценето со ВА-скалата била статистички сигнификантна (група со самомасирање: $p = 0,0001$; група со дилататори: $p = 0,0001$). По 6 месеци сигнификантно поголема редукција на болка била регистрирана во групата третирана со самомасирање (122).

Во претпоследната Кохранова метаанализа за хируршките форми на терапија на ХАФ од 2006 година, направена е анализа на 7 рандомизирани контролирани студии во кои се споредувани аналната дилатација и ЛИС. Резултатите статистички сигнификантно ѝ даваат предност на ЛИС во однос на ефикасноста ($OR = 3,35$; 95 % $CI = 1,55 - 7,26$; – однос на превага и интервал на доверба) и на појавата на инконтиненција ($OR = 4,03$; 95 % $CI = 2,04 - 7,46$) [123]. Во согласност со ваквите наоди, Нелсон Р. Л. и неговите соработници на крај заклучуваат дека Лордовата техника на МАД постепено се исфрла од употреба главно како резултат на неприфатливо високиот ризик за фекална инконтиненција и за нејзината севкупна инфериорност во споредба со ЛИС. Но, 3 години подоцна, Висконте М. С. и Мунегато Г. (Visconte MS, Munegato G) тврдат дека постои обновен интерес за аналната дилатација и покрај фактот што старата техника има потреба од стандардизација, за да се избегне секоја можност за екцесивна траума на ВАС. Во оваа смисла, авторите спровеле студија со примена на криотермални анални

дилататори загреани до 40 °C применети во комбинација со ГТН, при што стапката на санација изнесувала 86,6 % со истовремена стапка на инконтинеција од 3,3 % (124).

Од вкупно 94 пациенти во нашето истражување, 50 (53,2 %) се мажи, а 44 (46,8 %) се жени. Тестираните разлики во нашата студија за распределбата на машките и на женски пациенти меѓу трите групи статистички се несигнификантни ($p = 0,79$), односно групите пациенти лекувани со ИТБТ, со МАД и со локален нифедипин во комбинација со лидокаин се хомогени во однос на половата структура. Машките пациенти се почесто застапени во групата третирана со МАД и со ЛНКЛ – 54,55 % и 56,7 %, консеквентно, додека женските пациенти се почесто застапени во групата третирана со ИТБТ – 51,6 %. Рамномерната полова распределба на сите пациенти и хомогената структура споредувана по групи е во директен сооднос со податоците од светската литература (5). Ретки се студиите во кои севкупната инциденција на појава на анални фисури кај жени е повисока (1,14 случаи на илјада личност-години), во споредба со припадниците на машкиот пол (1,04 случаи на илјада личност-години), но и во нив ваквата разлика не достигнува статистичка сигнификантност (14). Во групата пациенти третирани со ИТБТ немаше машки пациенти кои по завршеното конзервативно лекување беа испратени на хируршко лекување на ХАФ, додека во групата женски пациенти половината од нив беа упатени на хируршка интервенција. Статистичката анализа потврди дека полот на пациентите со ХАФ третирани со ИТБТ беше сигнификантно поврзан со успехот на спроведеното лекување, односно кај женските пациенти од оваа група сигнификантно почесто од машките беше констатирано отсуство на санација и потреба од хируршко лекување – 50 % vs 0 % ($p = 0,002$). Дали припадноста кон женскиот пол има предиктивна вредност за неуспех на ИТБТ не е познато и до моментот речиси и нема податоци во светската литература во врска со ова прашање, освен во ретки студии како онаа на Ванела С. и соработниците, во која авторите донеле заклучок дека полот како демографски белег нема никакво влијание врз стапката на санација на ХАФ при примена на ИТБТ, но притоа имајќи предвид дека во таа студија станува збор за посебна популација пациенти со присутни коморбидни состојби како причина за појава на ХАФ (89). Публикувана е само една студија во која акцентот е ставен на женскиот пол, но не како предиктивен фактор, туку како популација во која е правена споредба на ефикасноста и морбидитетот меѓу ИТБТ и ЛИС при лекувањето на ХАФ. Студијата е спроведена во Саудиска Арабија во период од 3 години, од 2004 до 2006 година, на популација од 100 жени поделени во две групи. Констатирана била супериорност на ЛИС во однос на ИТБТ,

иако и кај втората била регистрирана висока стапка на санација од 86 % ($p = 0,006$). Авторите заклучуваат дека ЛИС е прволиниска терапија кај жени со ХАФ (125).

Просечната возраст на сите испитаници во студијата изнесуваше $46,6 \pm 13,9$ години (ранг: од 20 до 75 години). Возраста на пациентите разгледувана по групи беше слична со статистички несигнификантна разлика ($48,55 \pm 11,7$; $48,48 \pm 14,1$; $48,83 \pm 15,9$; $p = 0,99$). Шесте анализирани возрасни групи, почнувајќи од 20 – 29 години, па завршувајќи со 70 – 79, беа статистички несигнификантно различно распределени меѓу испитаниците третирани со трите форми на терапија ($p = 0,17$). Констатираните резултати на овој начин за возрасната структура се совпаѓаат со резултатите од повеќе студии, вклучувајќи ги и оние што се занимаваат со епидемиологијата на ова заболување, при што е констатирано дека најчесто се јавува кај малолетни и кај средовечни лица, иако може да се регистрира и кај постарата популација (5, 13, 14). Ако возраста се анализира во однос на стапката на инциденција на ХАФ, тогаш според податоците од една епидемиолошка студијата од 2014 година, инциденцијата е значително повисока кај жени на возраст од 12 до 24 години, а кај мажи на возраст од 55 до 64 години ($p < 0,001$) [14]. Ванела С. и соработниците заклучуваат дека и возраста и полот како демографски белези немаат никакво влијание врз стапката на санација на ХАФ (89). Ова го потврдуваат половата и возрасната хомогеност на трите испитувани групи пациенти во нашата студија третирани со ИТБТ, со МАД и со ЛНКЛ, а нашите резултати исто така покажаа дека, и кога се анализира според средна возраст и кога се анализира по возрасни групи, возраста на пациентите во сите три групи немаше сигнификантно влијание на успешноста на спроведеното лекување.

Во рамките на демографските белези, во студијата беше следен и бројот на нормални вагинални породувања кај припадничките на женскиот пол во сите три групи, во согласност со податоците од некои студии дека може да има влијание на стапките на санација, но се јавува и како фактор на ризик за развој на анална инконтинеција. Така, се смета дека етиологијата на фисурите кај жени со повеќе вагинални породувања се разликува од останатите случаи, а процесот на евентуална траума со последователно фиброзирање резултира со послаба санација, со таа разлика што во овие случаи тонусот на ВАС е низок за разлика од останатите пациенти со ХАФ (10). Јохансон Ј. Ф. (Johanson JF) смета дека многубројните вагинални породувања кај жените претставува фактор на ризик за појава на ХАФ (126). Бројот на вагинални породувања во нашата анализа не беше поврзан со потребата од упатување на хируршки третман, односно бројот на

пациентки кај кои не беше постигната санација, што е спротивно од она што беше очекувано пред започнувањето на студијата.

Трите групи пациенти сигнификантно се разликуваа во однос на начинот на спроведувањето на интервенцијата ($p < 0,0001$). Амбулантски беа третирани 48,4 % пациенти лекувани со ботулински токсин; 72,7 % пациенти кај кои беше направена мануелна анална дилатација; сите 30 пациенти лекувани со ЛНКЛ. Високиот процент на болнички третирани пациенти со ИТБТ (51,6 %) во оваа студија е во спротивност со светските искуства според кои оваа терапевска процедура, кога се применува самостојно или во комбинација со некоја од другите медикаментозни форми на терапија за ХАФ, речиси исклучиво се спроведува во амбулантски услови (88). Во случајов, голем број на пациенти болнички третирани со ИТБТ не се должеше на стручна или на техничка неможност и ограничувања за нејзино амбулантско спроведување, туку беше поврзано со начинот на рефундирањето на средствата за процедурата во зависност од поставеноста на здравственото осигурување во Р Македонија. Појавата на болнички третирани пациенти во МАД-групата беше очекувана, имајќи предвид дека по дефиниција оваа процедура се вбројува во оперативните методи за лекување на ХАФ и во многубројни студии е спроведувана со општа или со спинална анестезија (3, 36, 37, 66, 117), иако има и такви студии во кои е изведувана само со примена на локална анестезија (120).

Во рамките на влијанието на типот на цревниот хабитус врз појавата на ХАФ, констипацијата не е единствената причина, туку и присуството на хронична и на профузна дијареа, што може да биде не само предизвикувач туку и фактор за влошување на состојбата. Ванела С. и соработниците во отворена студија иследуваат 59 пациенти (35,6 % мажи; 64,4 % жени; на средна возраст: $40 - 49 \pm 10,63$ години) третирани со БТ поради појава на ХАФ манифестирани постоперативно по БПД како тип на баријатриска операција за третман на патолошка обезност. Појавата на дијареа (стеатореја) може да биде причина за значајни нутритивни промени и за појава на анални патолошки состојби, меѓу кои најчести се хемороидалната болест и ХАФ. Констипацијата, која не е карактеристична појава за оваа подгрупа пациенти со ХАФ, регистрирана била само кај 7 %, но ова е посебна популација испитаници со ХАФ (89). Сепак, според повеќето студии, констипацијата кај општата популација е поприсутна од дијареата пред појавата на ХАФ. Како можен тригер за развој на анални фисури се смета механизмот на минување на тврдиот измет низ анусот и развојот на локалната анална траума (2). Во студија од 30 испитаници (16 мажи, средна возраст: 36,4 години, ранг: 25 – 62 години), 18 од пациентите имале хронична констипација, а 11 пријавиле дека почетокот на симптомите

го поврзуваат со повремена појава на акт на празнење на тврд измет. Само кај еден пациент била регистрирана дијареа. Практично, констипација била регистрирана кај 29 од 30 испитаници (88). Во нашата студија анамнестички податок за хронична констипација беше добиен од 87,1 % пациенти третирани со ботулински токсин; 81,8% пациенти третирани со МАД и 76,7 % пациенти лекувани со ЛНКЛ, без статистички сигнификантна разлика меѓу групите во зависност од варијаблата има/нема хронична констипација ($p = 0,57$). Конкретно, пациентите со хронична констипација од сите три групи беа упатени на хируршки третман почесто од пациентите без хронична констипација, но без потврдена статистичка сигнификантност. Иако ова покажува дека констипацијата нема особен ефект врз успехот на применетите форми на терапија, сепак нејзината честа застапеност кај обработените 94 пациенти во трите групи ја потврдува нашата четврта работна хипотеза дека постојат конкретни фактори на ризик за појавата на ХАФ кои произлегуваат од карактеристиките на пациентите во моментот на поставувањето на дијагнозата, а тоа е нарушениот цревен хабитус.

Доколку станува збор за обична примарна хронична анална фисура и ако е карактеристично поставена на предната или на задната средишна анална линија, тогаш според препораките од достапната литература на *Medscape* [Медскејп (<https://www.medscape.com/>)] не се потребни специфични лабораториски тестови. Но, доколку се работи за ирегуларна фисура или фисурата е поставена во останатите квадранти или, пак, станува збор за секундарна фисура во присуство на друго заболување (Кронова болест, планоцелуларен карцином, ХИВ итн.), тогаш треба да се направат дополнителни лабораториски анализи (127). Во согласност со фактот дека во прединтервентната клиничка проценка на вклучените пациенти со примарни ХАФ во истражувањето беше предвидена и нивна лабораториска обработка со направена крвна слика, серумска концентрација на уреа и на креатинин, ЦРП и ниво на гликемија, истите параметри беа следени и на двете реализирани контроли по 4 и по 12 недели од спроведувањето на интервенцијата. Дополнителна причина за лабораториско следење на пациентите беше и фактот што кај 4 испитаници потврдените претходно примарни ХАФ не беа поставени на позиција на 12 часот, туку на 3 и на 9 часот, и покрај фактот што најчеста позиција во сите три групи беше позицијата на 12 часот.

Просечните вредности на хемоглобин, еритроцити, хематокрит, леукоцити, тромбоцити, уреа, креатинин, ЦРП и гликемија при вклучувањето во студијата, на првата контрола по 4 недели и на втората по 12 недели, беа во референтните граници во сите три групи. Несигнификантно се разликуваа просечните вредности на хемоглобин,

еритроцити, хематокрит, леукоцити, тромбоцити, уреа и креатинин меѓу пациентите со и без потреба од хируршка интервенција (без и со постигната санација) во трите групи. При вклучувањето во студијата, за $p = 0,03$ беше потврдена вкупна статистички сигнификантна разлика во серумската вредност на уреа. Анализата покажа дека оваа сигнификантност се должи на сигнификантно повисока уреа во групата со ИТБТ во однос на МАД-групата. Пациентите третирани со ЛНКЛ имаа највисока просечна серумска концентрација на креатинин, која беше сигнификантно повисока во споредба со пациентите третирани со МАД ($72,43 \pm 14,8$ vs $60,26 \pm 19,3$; $p = 0,02$).

На првата контрола по 4 недели, анализата покажа статистички сигнификантна разлика во вредностите на креатининот, што се должи на сигнификантно повисоки серумски концентрации во групата третирана со ЛНКЛ во споредба со групата третирана со МАД ($p = 0,02$). На оваа контрола, пациентите лекувани со ИТБТ имаа сигнификантно почесто покачени вредности на ЦРП во споредба со пациентите лекувани со МАД – $16,1\%$ (5) vs 0% (0); $p = 0,022$. Резултатите од истражувањето покажаа дека по третирањето на ХАФ со ботулински токсин кај пациентите дошло до сигнификантно намалување на хемоглобинот по 4 и по 12 недели од интервенцијата. И во групата пациенти третирани со МАД, 12 недели по завршувањето на интервенцијата, регистрирано е сигнификантно намалување на хемоглобинот. Во групата пациенти третирани со ИТБТ беше регистрирано сигнификантно намалување на еритроцитите по 4 и по 12 недели од интервенцијата. Во групата пациенти третирани со МАД, сигнификантно беше намалувањето на еритроцитите по 4 недели од интервенцијата. Во трите групи пациенти, ЦРП сигнификантно се намалуваше по 4 и по 12 недели од интервенцијата, а во групата пациенти третирани со ИТБТ и со МАД, намалувањето беше сигнификантно и 12 недели по интервенцијата во споредба со 4-тата недела. Ниту една од вака констатираните статистички сигнификантни разлики за вредностите на следените лабораториски параметри меѓу трите испитувани групи, при вклучувањето во студијата, како и на првата и на втората контрола, не покажаа каква било причинско-последична врска со применетите форми на терапија. Истото важи и за констатираните внатрегрупни разлики во трите временски точки во рамките на сите три иследувани групи.

Само вредностите на гликоза беа исклучок од ова правило, а согледани во однос на анализираните податоци подолу за улогата на дијабетес мелитус тип 2 (ДМ тип 2) како коморбидна состојба кај пациентите со ХАФ. Зголемените вредности на гликоза во серум пред интервенцијата беа регистрирани кај $19,35\%$ пациенти третирани со ИТБТ; $21,2\%$ пациенти третирани со МАД и 30% пациенти лекувани со ЛНКЛ. Зголемени вредности на

гликоза во крв, на контролниот преглед по 4 недели, беа измерени кај 22,6 % пациенти третирани со ИТБТ, кај 21,2 % пациенти третирани со МАД и кај 26,7 % третирани со ЛНКЛ. На втората контрола, по 12 недели, зголемени вредности на гликоза во крв имаа 19,35 % пациенти лекувани со ИТБТ; 15,15% пациенти лекувани со МАД и 20 % лекувани со ЛНКЛ. Внатрегрупната анализа покажа дека гликемијата несигнификантно се менуваше во групите третирани со ИТБТ и со МАД во анализираниот период. Во групата пациенти третирани со ЛНКЛ беа регистрирани сигнификантно намалени вредности на гликоза во крв 12 недели по интервенцијата во споредба со почетната точка. Но, поважно е да се потенцира дека во сите три групи пациенти гликемијата сигнификантно се разликуваше меѓу пациентите со и без потреба од хируршки третман, односно без или со постигната санација на ХАФ. Во групата третирана со ИТБТ, просечната концентрација на гликозата во крвта изнесуваше $7,03 \pm 1,5$ кај пациентите кај кои не беше постигната санација, а $4,65 \pm 0,5$ кај пациентите од оваа група кај кои ХАФ беше комплетно санирана. Разликата во просечната вредност на гликемија од 2,4 и статистички се потврди како сигнификантна за $p < 0,0001$. Во МАД-групата, просечната концентрација на гликозата во крвта изнесуваше $6,42 \pm 1,6$ кај пациентите кај кои постоеше потреба од хируршки третман, а $5,07 \pm 0,8$ кај пациентите кај кои ХАФ беше комплетно санирана со МАД. Во групата третирана со ЛНКЛ, просечната концентрација на гликоза во крв изнесуваше $7,03 \pm 2,3$ кај пациентите кај кои постоеше потреба од хируршки третман, а $5,08 \pm 0,9$ кај пациентите кај кои лекувањето беше успешно, разлика која статистички се потврди како сигнификантна за $p = 0,003$. На хируршки третман беа упатени сигнификантно повеќе пациенти од сите три групи кои имаа покачени вредности на гликемија.

Тргувајќи од мислењето на некои автори дека преценката преваленција на аналните фисури не може да се процени точно затоа што секое чувство на непријатност во аналната регија ѝ се припишува првенствено на претпоставката за симптоматска хемороидална болест од страна на пациентите (2); но и дека хемороидалната болест е на прво место во диференцијалната дијагноза на ХАФ, во студијата беше следено истовременото присуство на внатрешни хемороидални јазли, како и степенот на нивната еволуција. Тоа беше реализирано поради тоа што еден од критериумите за исклучување беше и присуството на хемороидални јазли од четврт степен, како и во некои други студии (106). Воедно, двете се чести состојби и имаат заеднички симптоми и знаци и честопати се присутни истовремено.

Во ова истражување хемороидална болест имаа сите пациенти од групата со ИТБТ; 84,85 % пациенти од МАД-групата и 93,3 % пациенти од групата со ЛНКЛ.

Тестираната разлика во распределбата на пациентите со и без хемороидална болест во зависност од начинот на третирање беше без статистичка сигнификантност ($p = 0,056$). Пациентите со ХАФ и со внатрешни хемороидални јазли беа анализирани и во однос на степенот на еволуцијата на хемороидалната болест, а во корелација со типот на третманот. Добиените резултати покажуваат дека во трите групи (ИТБТ, МАД и ЛНКЛ) главно беа застапени пациенти со втор степен хемороидална болест – 64,5 %; 82,1 %; 64,3 %; соодветно. Статистички беше докажана сигнификантна разлика во степенот на хемороидалната болест меѓу МАД и ЛНКЛ-групата ($p = 0,043$). Пациентите лекувани со ЛНКЛ почесто од пациентите со МАД имаа прв степен на хемориди – 32,1 % vs 7,1 %, а поретко втор степен на хемороидална болест – 64,3 % vs 82,1 %. Ако овие податоци се анализираат во корелација со податоците дека пациентите од трите групи имаа сигнификантно различно време до прекинувањето на крвавењето при дефекација ($p < 0,0001$) и дека овој период беше најкраток ($4,2 \pm 1,5$ недели) кај пациентите лекувани со ЛНКЛ и крвавењето сигнификантно беше поретко по 4 недели од интервенцијата токму во истата група испитаници ($p = 0,0015$), тогаш може да се претпостави дека понискиот степен на еволуција и тежина на хемороидалната болест во ЛНКЛ-групата е еден фактор повеќе за побрзо и поефикасно намалување на крвавењето кај овие пациенти со ХАФ и дека ЛНКЛ има позитивен тераписки ефект и врз истовремено присутната хемороидална болест. Оттаму, се наметнува размислувањето дека дел од клиничката слика и од симптомите на аналните фисури, поточно крвавењето и неговиот интензитет, може делумно да се должат на истовремено присутна хемороидална болест. И други автори сметаат дека дел од симптомите навистина се должат на придружни состојби, а особено на хемороидална болест, како што се аналниот пруритус и печењето, кои се помалку специфични за ХАФ (122). Што се однесува, пак, до влијанието на присутната истовремено хемороидална болест врз крајната прогноза при лекувањето на ХАФ со која било форма на терапија, тестираната разлика во распределбата на пациенти со и без хемороидална болест, а и во зависност од поставена/непоставена индикација за хируршки третман, односно постигнат/непостигнат процес на санација, не беше статистички сигнификантна во сите три групи. И неуспехот на лекувањето со потреба од хируршки третман кај пациентите од сите три групи не зависеше сигнификантно од степенот на хемороидалната болест.

Најчестата локација на ХАФ е на задната комисура, така што помалку од 10 % од пациентите имаат ХАФ поставени на предната средишна анална линија (7). Според други автори, распределбата на позицијата е поинаква и фисурите поставени на предната

средишна анална линија се среќаваат кај 10 – 25 % од жените и 1 – 8 % од мажите. Кај 3 % од болните се среќаваат повеќе од една фисура, најчесто две истовремено и тогаш се нарекуваат *kissing*-фисури поставени на предната и на задната комисура истовремено (8, 9). Фисурите странично поставени на позиција на 3 и на позиција на 9 часот се смета дека се најчесто секундарни, како дел од други болести. Во оваа смисла, нашето истражување потврди дека 4 пациенти се со примарни ХАФ со странична поставеност, и тоа кај 3 испитаници на позиција на 3 часот и кај еден на 9 часот, што значи дека страничната поставеност секогаш не упатува на секундарната природа на ХАФ. Во студија со 30 испитаници третирани со ИТБТ, кај 2 пациенти ХАФ биле поставени на предната страна, кај 24 на задната и кај 4 биле регистрирани фисури на предната и на задната средишна анална линија (88). Во друга студија, (89) во група од 59 испитаници (сите третирани со ИТБТ), ХАФ биле поставени на задната средишна анална линија кај 91,5 % и 5,1 % на предната комисура. Нашите резултати покажуваат дека сите пациенти од првата, од втората група и 29/30 пациенти од третата група имаа по една анална фисура, а во третата група лекувана со ЛНКЛ беше дијагностициран само еден пациент со две анални фисури со поставеност на предната и на задната комисура. Пациентите лекувани со ИТБТ, со МАД и со ЛНКЛ не се разликуваа сигнификантно во однос на позицијата на ХАФ ($p = 0,66$). Најчеста позиција на аналните фисури во сите три групи беше на 12 часот – 83,9 %; 87,9 %; 83,3 %; соодветно. Вкупниот број пациенти кај кои позицијата на фисурите не беше исклучиво на позиција на 12 часот изнесуваше 14, а кај 9 од нив на крајот од студијата не беше постигната комплетна санација. Ако се земе предвид дека вкупниот број пациенти во сите три групи кај кои не беше постигната излекуваност изнесуваше 30, тоа значи дека околу 30 % (9 од 30) од нив отпаѓаат токму на пациентите кај кои ХАФ не беа поставени на позиција на 12 часот. Уште повеќе што анализата покажа дека во групата пациенти третирани со ИТБТ, потребата од хируршки третман сигнификантно зависеше од позицијата на примарната ХАФ ($p = 0,043$). Сигнификантно почесто не беше постигната санација и беше индицирана потреба од хируршко лекување кај пациентите со ХАФ на позиција на 6 часот. Во останатите две групи третирани со МАД и со ЛНКЛ, не беше потврдено сигнификантно влијание на позицијата на ХАФ, на потребата од хируршко лекување ($p = 0,22$; $p = 0,54$; консеквентно). Ова само ја поддржува претпоставката дека ова може да има сигнификантни последици при лекувањето и пристапот кон подгрупата пациенти кај кои ХАФ не се поставени на задната средишна анална линија, во согласност со констатацијата дека кај нив и базалниот и максималниот притисок на аналниот сфинктер се сигнификантно пониски во споредба со пациентите со фисури поставени на

задната комисура (23), а наша констатација е дека ова може да има особено влијание кога станува збор за пациенти со примарни ХАФ кои треба да се лекуваат со ИТБТ.

Кога се зборува за ХАФ и за присуството на коморбидитети кај овие пациенти, може да се констатира дека оваа тема до моментот е само начната, а уште помалку е обработен нивниот евентуален меѓусебен сооднос. Во прилог на ова сведочи фактот што до моментот на *PubMed* може да се најде само една единствена студија од 2014 година што ја обработува оваа тема (14). Станува збор за ретроспективна студија со вклучени 1243 пациенти со дијагностицирана ХАФ кои се споредувани со ист број пациенти без ХАФ. Констипацијата (преваленција 14,2 % vs 3,6 %), хипотироидизамот (14,7 % vs 10,4 %), обезноста (13,0 % vs 7,7 %) и солидните тумори без метастази (5,2 % vs 3,7 %) ($p < 0,001$ за сите споредби) биле констатирани како најчесто поврзани коморбидни состојби. Застапеноста на пациентите со коморбидитети во нашата анализа беше најголема во групата лекувана со ЛНКЛ – 23,3 %, па следува ИТБТ-групата – 19,35 %, па МАД-групата, во која пациенти со коморбидитети беа најмалку – 15,15 %. Распределбата на пациентите со и без придружни хронични болести меѓу трите групи (типови на третман) и разликите беа статистички несигнификантни ($p = 0,71$). Опишаните разлики во честотиот наод на ДМ тип 2 без компликации пред интервенцијата, во групата пациенти лекувани со ЛНКЛ, во однос на групата пациенти лекувани со МАД се потврдија како статистички сигнификантни ($p = 0,045$). Индексот на коморбидитети според Чарлсоновиот индекс за коморбидитети не се разликуваше сигнификантно меѓу пациентите од трите групи ($p = 0,77$). Статистичката анализа не потврди сигнификантна разлика во просечното очекувано 10-годишно преживување изразено процентуално и пресметано според Чарлсоновиот систем за вреднување коморбидитети меѓу трите групи пациенти ($p = 0,63$). Вкупниот број пациенти со коморбидитети во рамките на сите три групи изнесуваше 18, од кои кај 14 (77 %) беше регистриран ДМ тип 2 без компликации со присутна хипергликемија истовремено. Кај 12 (85 %) од овие 14 пациенти со ДМ тип 2, на крајот, по 12 недели не беше констатирана санација на ХАФ и тие претставуваа 40 % од сите пациенти во трите групи кај кои не беше постигната санација. Овие резултати се недоволни за да се потврди сигурна причинска поврзаност на ДМ тип 2 како фактор на ризик со појавата на ХАФ, но може да се претпостави дека недоволно регулираната гликемија кај овие пациенти можеби игра улога во отежнатиот процес на санирање на ХАФ и претставува негативен предиктивен фактор во поглед на успешноста на терапијата. Познато е дека процесот на зараснувањето на хроничните рани е нарушен кај сите пациенти со ДМ тип 2. За ова се смета дека се одговорни неколку патолошки промени, како што се нарушената

циркулација и крвоснабдувањето, специфични за дијабетесот, нарушената ангиогенеза, многубројните промени на молекуларно ниво, некои надворешни фактори како што се инфекции и континуирана траума (128). Во оваа смисла, важен е податокот дека циркулацијата на анодермот на задната средишна анална линија на позиција на 12 часот, каде што најчесто се поставени ХАФ, е за половина помала во споредба со останатите квадранти на аналниот канал (17), како и податокот дека ласер-доплер студиите на проток јасно покажуваат послаба анодермална перфузија на местото на присутните фисури, во споредба со условно речено здрави контроли (17, 21). Конечно, резултатите од нашето истражување покажаа дека во сите три групи, пациентите со коморбидитети почесто од пациентите без придружни хронични заболувања имаа потреба од хируршко лекување на ХАФ и притоа статистички сигнификантна разлика беше потврдена во групата третирана со ИТБТ ($p = 0,0018$) и во групата третирана локално со ЛНКЛ ($p = 0,025$). Во групата пациенти третирани со ИТБТ, индикација за хируршка интервенција поради отсуство на санација беше поставена кај 83,3 % од пациентите со коморбидитети, а само кај 12 % пациенти без коморбидитети.

Поимот спазам со појавата на ХАФ е поврзан од повеќе аспекти. Почнувајќи од симптомите на болеста, при што покрај болката при дефекација се споменуваат и крвавењето и пруритусот (6); преку тоа дека резултира со пораст на притисокот во мирување на ВАС (18); натаму, дека е еден од најдоследните наоди кај типичните примарни ХАФ (17); па завршувајќи со тоа дека отстранувањето на спазамот е поврзано со ослободувањето од болката и со санирањето на ХАФ без тенденција за повторена појава (59). Во оваа студија се покажа дека пациентите третирани со ИТБТ несигнификантно почесто од пациентите третирани со МАД и со ЛНКЛ имаа спазам на аналниот сфинктер при физикален преглед – 90,3 % vs 72,7 % vs 73,3 %; $p = 0,16$. Оттаму, присуството на спазам се покажа дека нема предиктивна вредност во однос на различните стапки на успешност при лекувањето со трите испитувани тераписки варијанти на процедури, а и потребата од хируршка интервенција (непостигната санација) не беше сигнификантно поврзана со постоењето на спазам на аналниот сфинктер.

Аналната болка е основа на секое сомневање за присуство на ХАФ и може да е присутна не само за време на дефекација туку и со часови потоа. Таа е всушност главната детерминанта на временската одредница во дефиницијата на ХАФ. Старите студии од минатиот век аналните фисури ги дефинирале како хронични секогаш кога болката непрекинато траела подолго од 4 недели (3). Според последните водичи на Американскиот колеџ за гастроентерологија, овој период е продолжен и треба да

изнесува минимум 8 – 12 недели (4), а според други автори минимум 6 недели, или дури и само 4 недели или пократко, под услов пациентите да имале слични епизоди во минатото (5, 6). Болката е вклучена и во анализите за етиологијата и за патофизиологијата на ХАФ. Постојат студии во кои се шпекулира дека хипертонусот на ВАС може да не е последица само на присутната анална болка, туку и на други фактори, затоа што самостојната примена на локални анестетици не резултира со санација на ХАФ и со трајно исчезнување на болката (22). Независно од ова, заедничка цел на сите форми на терапија, и конзервативните и хируршките, е да се елиминираат симптомите, меѓу кои првенствено – аналната болка. Со тоа практично се разбива маѓепсаниот круг на спазам, болка и повторена повреда, преку опуштање на ВАС и намалување на неговиот притисок во мирување (11). Иако болката е превладувачки симптом кај ХАФ и задолжително се иследува во повеќето студии публикувани досега на оваа тема, сепак постојат и ретки поединечни публикации како онаа на Ванела С. и соработниците, во која болката по дефекација не била регистрирана кај сите пациенти, туку кај 98,3 % од нив (89), што е во спротивност со ставот „ако нема болка – нема анална фисура“. Во нашата анализа, пред интервенцијата сите пациенти имаа историја на анална болка при дефекација и по неа. Болката е една од неколкуте мерки на исход во нашето истражување, при што беа следени нејзиното присуство и интензитетот пред интервенцијата и присуството или исчезнувањето на болката на секоја од контролите, како и времето минато до нејзното исчезнување. Најкраткото времетраење на болката при дефекација пред интервенцијата беше 8 недели и беше регистрирано во ИТБТ и во МАД-групата, а најдолго траење на болката беше регистрирано кај еден пациент од ЛНКЛ-групата – 480 недели (10 години). Просечното времетраење на болката и неговата медијална вредност беа најдолги во групата третирана со ЛНКЛ (*mean* 35,60 ± 85,1; *median* 19), а помали и слични во групите третирани со ИТБТ и со МАД (*mean* 23,81 ± 20,2; *median* 16 и *mean* 23,48 ± 20,8; *median* 16; соодветно). Статистичката анализа како несигнификантна ја потврди разликата во должината на траењето на болката до интервенцијата меѓу пациентите третирани со трите форми на терапија ($p = 0,95$). Во студијата на Меротра (Mehrotra Lt Col S), аналната болка траела од 1,5 до 18 месеци (5 месеци во просек) пред вклучувањето во студијата. Кај 8 пациенти било регистрирано намалување на болката до седмиот ден, а кај 6 пациенти нејзино намалување под 50 % (88). Субјективното чувство на анална болка, како и во повеќето студии за ХАФ, беше измерено со примена на ВА-скала (69), во апсолутни броеви од 1 до 10 (1 – најслаба болка, 10 – најсилна болка). Со највисок просечен *score* болката ја оценија пациентите од ИТБТ-групата (9,35 ± 0,9), па следуваат пациентите од

МАД-групата ($9,27 \pm 0,9$), па на крај групата со ЛНКЛ ($8,40 \pm 1,3$). Вкупната разлика во интензитетот на аналната болка, пред интервенцијата, меѓу пациентите од трите групи, беше статистички сигнификантна ($p = 0,0013$). Анализата покажа дека пациентите лекувани со ЛНКЛ имале пред интервенцијата сигнификантно посилна болка во однос на пациентите лекувани со ИТБТ ($p = 0,0029$) и во однос на пациентите лекувани со МАД ($p = 0,0061$), додека разликата меѓу пациентите лекувани со ИТБТ и со МАД беше несигнификантна. Сепак, изразена квалитативно, силна болка имаа речиси сите пациенти во студијата, односно сите од групата со ИТБТ и со МАД, како и 28/30 пациенти од групата со ЛНКЛ.

На првата контрола, како и на почетокот од студијата, сите пациенти сè уште имаа болка при дефекација. Анализирана како блага, средна и силна јачината на болка, исто така по 4 недели, како и при отпочнувањето на студијата, сигнификантно се разликуваше меѓу пациентите лекувани со ИТБТ, со МАД и со ЛНКЛ ($p = 0,0003$). Поточно, како силна болката ја оценија само 2 пациенти од ИТБТ-групата, 48,5 % од МАД-групата и 20 % пациенти лекувани со ЛНКЛ. На контролниот преглед по 12 недели, анамнестички податок за болка при дефекација беше добиен од 32,3 % пациенти лекувани со ИТБТ; 15,15 % пациенти лекувани со МАД и 46,7 % лекувани со ЛНКЛ. Со ова за $p = 0,025$ се потврди статистички сигнификантна разлика во бројот на пациенти со и без болни дефекации, а и во зависност од видот на терапијата. Овој статистички резултат води кон заклучок дека присуството на болка по 12 недели од интервенцијата сигнификантно зависеше од типот на лекувањето. Сигнификантно поретко болка при дефекација во анализираниот период имаа пациентите лекувани со МАД во споредба со пациентите лекувани со ЛНКЛ ($p = 0,0065$), а несигнификантно поретко во споредба со пациентите лекувани со ИТБТ. Пациентите што на втората контрола немаа болка, пријавуваа и сигнификантно различно време на исчезнувањето на болката, во зависност од видот на интервенцијата ($p < 0,0001$). Анализата за меѓугрупни споредби покажа дека пациентите третирани со МАД имаа сигнификантно подолго траење на болката при дефекација во споредба со пациентите третирани со ИТБТ ($p = 0,0001$) и во споредба со пациентите третирани со ЛНКЛ ($p = 0,0001$). Перцепцијата на болката квантитативно сигнификантно се разликуваше меѓу пациентите од трите групи по 12 недели ($p = 0,002$). Изразена квалитативно, блага болка несигнификантно повеќе од средна имаа пациентите третирани со ИТБТ во однос на пациентите третирани со МАД и со ЛНКЛ – 93,55 % vs 84,85 % vs 76,7 %; $p = 0,18$. Во една рандомизирана проспективна контролирана студија за примена на локален нифедипин кај 65 пациенти со ХАФ, кај 70 % пациенти по 6 недели немало натамошно

присуство на болка, а кај 15 од останатите пациенти е регистрирано намалување на болката (редукција на средната вредност на *scor*-от од ВА-скалата од 5,8 на 2,1) [111].

Внатрегрупната анализа во сите три групи, во периодот меѓу 4-тата и 12-тата недела по интервенцијата, покажа дека фреквенцијата на болката при дефекација сигнификантно се намалуваше во сите групи. Во анализираниот период во три временски точки – на денот на интервенцијата, во 4-тата и во 12-тата недела по интервенцијата; интензитетот на болката, измерена според ВА-скала како блага, средна и силна, сигнификантно се намалуваше во сите три групи за $p < 0,0001$ (*Friedman ANOVA*). Во рандомизираната студија на Гај Ф. и соработниците (Gaj F et al.), 50 пациенти со ХАФ биле распределувани по случаен избор во две групи. Едната била третирана со самомасирање на ВАС, а другата со примена на пасивна дилатација. Притоа била статистички сигнификантна разликата во намалувањето на аналната болка (група А: $p = 0,0001$; група Б: $p = 0,0001$). По 6 месеци, сигнификантно повисока редукција на болката била потврдена во групата третирана со самомасирање ($p = 0,02$) [122]. Во двојно слепа клиничка студија, во која пациентите се поделени во две групи по 35 испитаници, од кои едната е третирана со нифедипин, а другата со изосорбид динитрат, и покрај разликите во однос на болката, и кај двете групи било потврдено нејзино сигнификантно намалување (103). Она што е ново во нашата анализа е констатацијата дека на потребата од хируршка интервенција поради непостигната санација, сигнификантно влијание може да има и времетраењето на болката пред интервенцијата, а со тоа и времетраењето на ХАФ. Анализата покажа дека сигнификантно влијание имаше времетраењето на болката пред отпочнувањето на лекувањето кај пациентите третирани со ИТБТ и со МАД, а несигнификантно кај пациентите третирани со ЛНКЛ. Во групата третирана со ИТБТ, просечното времетраење на болката беше сигнификантно подолго кај пациентите што беа упатени на хируршко лекување поради отсуство на санација ($p = 0,003$). И во групата третирана со МАД, просечното времетраење на болката беше сигнификантно подолго кај пациентите што беа упатени на хируршко лекување ($p = 0,015$).

Речиси и не постои публикација поврзана со појавата на ХАФ во која не се сретнува терминот крвавење, кое се јавува за време на и по дефекација. Иако е втор најчест симптом кај ХАФ по аналната болка и се јавува кај значителен дел од пациентите, сепак ни оддалеку не е толку систематски иследуван како што е болката. Вообичаено се анализира фреквенцијата на неговата застапеност, односно бројот на пациенти со ХАФ кај кои било присутно крвавење пред примената на терапијата. Така, Хананел Н. и Гордон

П. Х. (Hananel N, Gordon PH) констатираат дека крвавењето е чест симптом на ХАФ што се сретнува кај 71,4% од пациентите (129), но овој процент е променлив во некои други студии и изнесува од 74,6 % (89) до 84 % (122). Нашите резултати покажаа дека крвавењето при дефекација пред интервенцијата имале сите пациенти третирани со ИТБТ; 75,8 % третирани со МАД и 70 % третирани со ЛНКЛ. Распределбата на пациентите со и без крвавење при дефекација пред интервенцијата меѓу трите групи, за $p = 0,0051$ се потврди како статистички сигнификантна и се должи на сигнификантната разлика меѓу првата група во однос на втората и на третата група пациенти ($p = 0,0049$; $p = 0,0008$; соодветно). Во само малобројни студии, крвавењето кај ХАФ е подетално обработено, анализирано и следено за време на целото нивно времетраење до завршувањето. Дека ова е така, сведочи податокот што во една метаанализа, во која се вклучени 34 студии со вкупно 1577 испитаници, прашалник за појава на крвавење бил користен само во 10 студии (82). Натаму, и во последната метаанализа на Нелсон Р. Л. за нехируршките форми на лекување на ХАФ од 2012 година, од вкупно 77 опфатени студии, само во 2 се сретнува поимот крвавење (11). Во рамките на овие две студии, како и во уште неколку други кои се ретки, крвавењето се анализира како мерка на исход за применетата форма на терапија (130, 131). Присуството и интензитетот на крвавењето пред интервенцијата, но и присуството или прекинувањето на крвавењето на секоја од контролите со точно констатирано минато време до прекинувањето беше мерка на исход и во нашето истражување. Не беше најдена статистички сигнификантна разлика во просечното времетраење на крвавењето пред интервенцијата, меѓу пациентите лекувани со трите различни вида терапија ($p = 0,28$) и просечно изнесувало $19,9 \pm 14,2$ недели во ИТБТ-групата, $15,0 \pm 8,1$ недели во МАД и $15,7 \pm 13,9$ недели во ЛНКЛ-групата. Интензитетот на крвавењето при дефекација пред интервенцијата не се разликуваше сигнификантно меѓу трите групи пациенти ($p = 0,14$).

На првата контрола, по 4 недели, видот на конзервативна терапија на ХАФ имаше сигнификантно влијание на присуството на крвавење при дефекација ($p = 0,00012$). Пациентите третирани со ИТБТ и со МАД сигнификантно почесто крвавеа од пациентите третирани со ЛНКЛ за $p = 0,007$ и за $p = 0,00003$, соодветно. Сепак, не се потврди сигнификантна разлика во интензитетот на крвавењето оценето квалитативно како благо, средно и интензивно, а и во зависност од видот на третирање на ХАФ, во период од 4 недели ($p = 0,3$). Пациентите од трите групи имаа сигнификантно различно минато време до прекинувањето на крвавењето при дефекација ($p < 0,0001$). Времето до прекинувањето на крвавењето беше најкратко ($4,2 \pm 1,5$ недели) кај пациентите лекувани

со ЛНКЛ и сигнификантно поретко беше регистрирано крвавење веќе по 4 недели од интервенцијата токму во истата група пациенти ($p = 0,0015$).

Статистички несигнификантна беше разликата во распределбата на пациентите со и без присуство на крвавење при дефекација, а и во зависност од видот на конзервативна терапија на ХАФ ($p = 0,66$). Не се потврди сигнификантна разлика во интензитетот на крвавењето при дефекација, а и во зависност од видот на третман на ХАФ, во период од 12 недели ($p = 0,15$). И во студија во која се споредувани контролираната интермитентна дилатација и ЛИС не била потврдена статистички сигнификантна разлика во однос на појавата на крвавење (66). Внатрегрупната анализа по 12 недели од интервенцијата покажа дека во сите три групи беше регистрирано сигнификантно поретко присуство на крвавење при дефекација во споредба со периодот пред интервенцијата, како и во споредба со 4-тата недела по интервенцијата. Сигнификантно поретко се јавуваше крвавење веќе по 4 недели од интервенцијата во групите пациенти третирани со ИТБТ и со ЛНКЛ. Во една двојно слепа студија, во која пациентите биле поделени во две групи, од кои едната била третирана со нифедипин, а другата со изосорбид динитрат, било следено исчезнувањето на крвавењето кое изнесувало 91,4 % и 97,1 % по 2 и по 3 недели во групата со нифедипин во споредба со 71,4 % и 91,4 % во групата третирана со изосорбид динитрат, соодветно ($p = 0,149$ и $p = 0,498$) (103). Во студијата на Гај Ф. и соработниците, на почетокот крвавење било регистрирано кај 84 % од пациентите. Притоа, потврдена била статистички сигнификантна разлика во редукцијата на крвавењето меѓу групата третирана со самомасирање на ВАС и другата третирана со пасивна анална дилатација (група А: $p = 0,0001$; група Б: $p = 0,0001$) [122]. Во останатите студии за ХАФ во кои се споменува крвавењето, го пријавуваат само како компликација од применетите инвазивни форми на терапија, а не како мерка на исход (68). Така, во студија во која се опишува ендоскопската дилатација како нов метод при лекување на ХАФ, кај 62 пациенти се вели дека по просечен период на следење од 19 месеци не бил регистриран ниту еден случај со крвавење и со други компликации (64).

Еден од можните симптоми кои поретко се јавуваат во споредба со болката и со крвавењето е пруритусот. Во оваа студија аналниот јадеж и неговото исчезнување беа вметнати во мерките на исход од лекувањето. Слично како и крвавењето, и пруритусот многу ретко се иследува како мерка на исход во студиите за ХАФ. Токму во веќеспоменатата метаанализа на Нелсон Р. Л. за нехируршките форми на лекување на ХАФ од 2012 година, од опфатените вкупно 77 студии, само во 2 пруритусот бил следен како мерка на исход (11). Ова се чини недоволно, зашто според други автори, токму

најрано констатиран тераписки ефект кај сите видови лекување е намалувањето на пруритусот (80). Пруритус пред интервенција имаа 64,5 % пациенти лекувани со ИТБТ; 45,45 % лекувани со МАД и 66,7 % пациенти лекувани со ЛНКЛ. Статистички несигнификантна беше разликата во зачестеноста на присуството на пруритус пред интервенцијата меѓу пациентите од трите групи ($p = 0,16$). Времетраењето на пруритусот беше несигнификантно различно во групите ($22,45 \pm 16,8$ vs $19,87 \pm 19,7$ vs $20,95 \pm 14,6$). Анализата на резултатите од првата контрола за зачестеноста на пруритусот кај пациентите од трите групи покажа застапеност кај 19,35 % во ИТБТ-групата; 18,2 % во МАД-групата; а не беше регистриран кај ниту еден пациент лекуван со ЛНКЛ. Опишаните разлики во застапеноста на симптомот пруритус на првата контрола статистички се потврдија како сигнификантни за $p = 0,029$ затоа што пациентите третирани со ИТБТ и со МАД имаа сигнификантно почесто пруритус во споредба со пациентите третирани со ЛНКЛ ($p = 0,025$; $p = 0,028$; консеквентно). Иако ретко, сепак во некои студии појавата на пруритус се опишува и како компликација од применетата терапија. Така, во ретроспективна студија на пресек, спроведена во Велика Британија, во која биле опфатени 612 пациенти со ХАФ третирани со локален 2 % дилтиазем во форма на маст, кај 30 пациенти (5 %) бил регистриран развој на контактен дерматитис, а кај 92 (15 %) била регистрирана појава на пруритус за време на терапијата или во периодот по неа (108). Ова само упатува на можноста за појава на атописки реакции кај локалните форми на терапија кои се засновуваат на примената на масти, при што доколку периодот на употреба е неразумно долг, можна е појава на несакани ефекти. Токму исчезнувањето на пруритусот на првата контрола по 4 недели во нашата студија, кај сите пациенти третирани 21 ден со ЛНКЛ, потврдува дека не само што има најдобар тераписки ефект на овој симптом туку и не предизвикува несакани ефекти кога се применува во соодветно долг период. Инаку, во иста линија со наодите за присуството на болка и нејзиното времетраење беа резултатите и за пруритусот во сите три групи, односно беше регистрирано негово подолго присуство кај пациентите кои беа упатени на хируршка интервенција, во споредба со пациентите кај кои беше постигната комплетна санација. Сепак, разликата не беше доволно голема за да се потврди и статистички како сигнификантна.

Во минатиот век, откако биле согледани постоперативните компликации при лекувањето на ХАФ, а особено ризикот за појава на анална инконтиненција, повторно отпочнала потрагата по опции за хируршкото лекување. Според одредени автори, хируршките форми на терапија се поврзани со ризик за појава на привремена или дури и

перманентна минорна и поретко на мајорна фекална инконтиненција кај 4 – 10 % од случаите (38). Составен дел во периодот на следење на сите третирани пациенти со ХАФ е и појавата на анална инконтиненција како потенцијална компликација од применетата терапија. Притоа, честа е појавата на забуна во способноста за разликување на т.н. постинтервентно протекување (*leakage*), односно минорната АИ, од вистинската фекална или мајорна АИ. Од овие причини, во многубројните студии за ХАФ се користат различни системи за степенување на АИ (*Douglas Wong Score*, *Wexner Score*, *American Medical Systems Score*, *Cleveland Clinic Florida-Fecal Incontinence Score*, *Vaizey Score*, *Pescatori Score* и уште неколку други), меѓу кои токму *Pescatori scor* е еден од најупотребуваните. Инконтиненцијата што се јавува кај оперативнo лекуваните пациенти со ХАФ вообичаено му се припишува на самото хируршко лекување, но дали евентуално се должи на претходни постоечки абнормалности на аналиот сфинктер сè уште е непознато (132). Во нашата студија, само за пример, не беше констатиран ниту еден случај на АИ присутна од претходно. Натаму, се смета дека вистинската инциденција на АИ е потценета главно поради тоа што за повеќето хирурзи ова претставува „болна точка“ и само мал дел од нив ја следат нејзината појава постоперативно, особено ако станува збор за пациенти што не се подготвени доброволно да ја споделат оваа информација (126). Притоа, до моментот се потврдени неколку фактори на ризик за нејзината појава, како што се големиот број вагинални породувања кај жените, постарата возраст, констипацијата и претходните хируршки зафати во аналната регија (126). Во некои студии, дел од пациентите што биле оперативнo лекувани имале инконтиненција дури и по период на следење од 2 години (39). Ако се прифати ставот на одредени авторитети дека мајорната перзистентна инконтиненција е неприфатлива компликација при терапијата на бенигните состојби, како што се ХАФ (61), тогаш разбирливо е што нејзината појава беше следена и во нашата студија, и тоа со примена на *Pescatori*. Анализата покажа дека видот на третманот на ХАФ имаше сигнификантно влијание на појавата на инконтиненција по 4 недели следење на пациентите ($p < 0,0001$). Инконтиненција најчесто беше регистрирана во групата третирана со МАД – 63,6 %; поретко во групата третирана со ИТБТ – 22,6 %; а немаше ниту еден случај во групата пациенти третирани со ЛНКЛ. Стапката на анална инконтиненција во МАД-групата во нашата анализа е слична, дури и повисока во однос некои други студии, во кои достигнува до 52 % (115). За наодот во ЛНКЛ-групата ова е сосема очекувано, зашто при локалната примена на терапија со ККБ не е регистрирана појава на АИ, освен доколку не била претходно присутна, а пациентите не ја пријавиле пред отпочнувањето на терапијата. Сите три меѓугрупни разлики во распределбата на

пациентите со и без инконтиненција, во нашата анализа, на контролата по 4 недели беа статистички сигнификантни, со сигнификантност за $p = 0,0022$. Нашите резултати се поклопуваат со наодите од други студии во кои по примената на ИТБТ, кај 0 – 12 % од третираниите е регистрирана појавата на инконтиненција и директно зависела од применетата доза на БТ, но секогаш била привремена (49). Во согласност со наодите на Лејси Б. Е. и соработниците (Lacy BE et al.), привремената инконтиненција на флатус и измет се регистрира кај околу 7 % од третираниите пациенти со ИТБТ (76). Во една ретроспективна студија со 38 пациенти третирани со ИТБТ во ВАС, терапијата е оценета како ефикасна, со тоа што само кај 2 била регистрирана минорна АИ, што според авторите е доволно за да заклучат дека ИТБТ е квалитетна опција на терапија за оперативното лекување (85). Во друга студија, само кај 3 од 50 пациенти била потврдена минорна анална инконтиненција која се повлекла по 3 недели (83). Во оваа насока се и нашите наоди во рамките на кои просечното времетраење на инконтиненцијата од моментот на интервенцијата до првата контрола изнесуваше $21,3 \pm 6,7$ дена во групата пациенти третирани со ИТБТ. По 12 недели од интервенцијата, на втората контрола, анална инконтиненција имаа само 9,7 % пациенти третирани со ИТБТ, што е во согласност со повеќето светски искуства. Поретки се искуствата при кои по примена на ИТБТ се пријавуваат исклучително ниски стапки на инконтиненција од само 1 %, а да е таа истовремено и привремена (86). Во нашата анализа времетраењето на инконтиненцијата кај 3 пациенти, кај кои перзистираше и по првата контрола, во групата со ИТБТ изнесуваше консеквентно 35, 47 и 40 денови. Во една метаанализа со вклучени 34 студии во кои бројот на испитаници изнесувал 1577 и сите биле третирани со ИТБТ; 5,01 % пријавиле појава на привремена фекална; односно мајорна инконтиненција и во сите случаи настапило нејзино целосно повлекување за краток период од 1 до 8 недели (82). Гирал А. и соработниците врз основа на свои искуства известуваат дека констатираната стапка на анална инконтиненција од 16 % од различен степен по примената на хируршки третман е статистички сигнификантно полоша од 0 % во групата што ја третирале со БТ ($p < 0,001$), по што заклучуваат дека доколку аналната инконтиненција се смета за слабост, односно мерка на неуспех кај ЛИС, предноста на овој хируршки метод во однос на ИТБТ целосно исчезнува (90). Дека ова можеби навистина е така, сметаат и Наср М. и соработниците, при што во студија од 80 испитаници, ЛИС била поврзана со повисока стапка на појава на АИ во однос на ИТБТ (за $p = 0,0338$ и 95 % CI = 1,64 – 27,53 %) (91). И Ментес Б. Б. и соработниците констатирале дека ЛИС е поврзана со сигнификантно повисока стапка на компликации со 8

регистрирани случаи на АИ наспроти ниту еден во група пациенти третирани со ИТБТ ($p < 0,001$) [93]. Што се однесува до МАД и до нејзините многубројни технички варијанти, резултатите од студиите во поглед на појавата на АИ се контроверзни. Авторите од минатиот период, како Избистер В. Х. и Прасад Ј., сметаат дека аналната дилатација во рацете на експерт е безбедна техника, а појавата на АИ на фекални маси и флатус е ретка (118). Во оваа смисла, и еден од најголемите авторитети на полето на примената на аналната дилатација, Лорд П. Х., во далечната 1968 пријавил дека по примената на МАД кај 250 случаи, кај ниту еден пациент не констатирал појава на АИ (37). И според некои други автори ова е точно поради регистрираните малобројни пациенти со појава на АИ која траела до 3 недели и не била перманентна (114). Но постојат и спротивни искуства. Така, Ханкук Б. Д. во својата рандомизирана проспективна студија за примената на Лордовата техника на анална дилатација кај 138 пациенти со ХАФ, кај високи 52 % констатирал појава на АИ од различен степен (115). Состојбата е малку поинаква ако се споредуваат аналната дилатација и ЛИС. Рам Е. и соработниците (Ram E et al.), во студија во која ги споредувале овие две техники, констатирале појава на минорна инконтиненција кај 8 пациенти третирани со МАД наспроти 2 во ЛИС-групата ($p < 0,005$) (117). Купчандани И. Т. и соработниците (Khubchandani IT et al.), пак, сметаат дека иако хируршката сфинктеротомија се одликува со повисоки стапки на санација на ХАФ, опишаните стапки на АИ се високи и на флатус изнесуваат до 35 %, а на фекални маси 5,3 % (119). Постои можност појавата на АИ да зависи и од типот на применетата техника на анална дилатација. Така, рандомизираната проспективна студија на Рензи А. и соработниците од 2007 година што ги споредува ефектите од пневматската балон-дилатација и ЛИС покажува отсуство на инконтиненција по аналната дилатација наспроти стапката на инконтиненција од 16 % по ЛИС ($p < 0,001$) (65). Дури постојат и студии во кои аналната дилатација се порамнува со ЛИС и во поглед на успешноста со високи стапки на санација, како кога се применува пневматската балон-дилатација, но со статистички сигнификантно намалување на појавата на инконтиненција (65). Во нашата студија констатираната разлика во застапеноста на типовите инконтиненција е статистички сигнификантно различна меѓу групата со ИТБТ и втората група со МАД за $p = 0,004$. Во ИТБТ-групата најчесто регистриран тип според системот на *Pescatori* беше инконтиненцијата на флатус и слуз со повремена појава помалку од еднаш неделно, регистриран кај 5 од 7 (71,43 %) пациенти. Во МАД-групата најчесто регистрирани типови беа инконтиненцијата на течен измет со повремена појава помалку од еднаш неделно и инконтиненција на течен измет еднаш неделно, регистрирани во двата случаи по 5

пациенти (23,98 %). Што се однесува до *Pescatori scor*-от, на првата контрола, пациентите со инконтиненција третирани со ИТБТ, најчесто имаа *scor* 2 – 83,3 %, додека пациентите третирани со МАД – *scor* 3 и 4 – 42,9 %. Сите 7 пациенти од првата група со ИТБТ со АИ на првата контрола имаа минорна анална инконтиненција, додека во втората група со МАД 47,6 % пациенти имаа минорна, а 52,4 % мајорна анална инконтиненција, што се покажа како статистички сигнификантно ($p = 0,023$), односно повеќе пациенти третирани со МАД имаа потежок степен на инконтиненција во споредба со групата третирана со ИТБТ. Просечното времетраење на инконтиненцијата од моменот на интервенцијата до првата контрола изнесуваше $27,25 \pm 2,3$ дена во групата пациенти третирани со МАД. Разликата од околу 6 дена подолго траење во МАД-групата во однос на ИТБТ-групата статистички се потврди како сигнификантна за $p = 0,0016$. По 12 недели од интервенцијата, анална инконтиненција во МАД-групата имаа 54,55 % пациенти. Статистички сигнификантна разлика се потврди во распределбата на пациентите со и без анална инконтиненција по 12 недели од интервенцијата, а и во зависност од начинот на лекување на ХАФ ($p < 0,0001$). Сите 3 пациенти третирани со ИТБТ, кои на втората контрола имаа анална инконтиненција, имаа тип 1 анална инконтиненција на флатус и слуз со повремена појава помалку од еднаш неделно, а *Pescatori scor* 2 за инконтиненција во апсолутна вредност. Во МАД-групата од 18 пациенти; 77,8 % имаа тип 1 анална инконтиненција на флатус и слуз со повремена појава помалку од еднаш неделно и *Pescatori scor* 2 за инконтиненција во апсолутна вредност; а останите 22,2 % пациенти од оваа група имаа тип 2 инконтиненција на флатус и слуз еднаш неделно, односно *Pescatori scor* 3 за инконтиненција во апсолутна вредност. Просечното времетраење на инконтиненцијата во групата од 18 пациенти третирани со МАД изнесуваше $66,11 \pm 20,8$ денови. Разликата во времетраењето на инконтиненцијата меѓу групите третирани со ИТБТ и со МАД ($p = 0,053$), покажа дека АИ во МАД-групата траеше сигнификантно подолго отколку во ИТБТ-групата. Сепак, на крајот, сите пациенти со АИ, независно од применетата терапија, по 12 недели од интервенцијата имаа минорна анална инконтиненција. Кохрановата метаанализа од 2006 година, во која се вклучени 7 РКС кои ја споредуваат аналната дилатација со ЛИС, покажува дека ЛИС е супериорна не само во поглед на ефикасноста ($OR = 3,35$; 95 % $CI = 1,55 - 7,26$) туку и во однос на појавата на АИ на флатус и фецес ($OR = 4,03$; 95 % $CI = 2,04 - 7,46$) [123]. Со ваквиот систематичен преглед и следење на АИ во нашата студија, ги остваривме зацртаните секундарни цели и ја потврдивме третата работна хипотеза дека кај испитаниците третирани со МАД стапките на морбидитет и компликации, и тоа првенствено појавата на инконтиненција, се

повисоки во споредба со испитаниците третирани со ИТБТ и со ЛНКЛ, а делумно ја отфрливме првата хипотеза во делот на претпоставката дека аналната дилатација е безбедна техника, што е во спротивност со ставот на авторите од шеесеттите и од седумдесеттите години на минатиот век, кои ја промовирале како исклучително безбедна (113, 118).

Според повеќе студии, заедно со онаа на Тилни Х. С. и соработниците, појавата на локални компликации по ИТБТ е ретка со поединечни опишани случаи на развој на локална алергиска реакција, хематоми, тромбоза, локални инфекции и апсцеси и потреба од хируршко лекување (74). Во оваа студија, само кај еден пациент во групата лекувана со инјекциска терапија со ботулински токсин беше регистриран развој на локална постинтервентна компликација во вид на хематом (3,23 % од вкупно 31 пациент) и ваквиот наод е во рамките на констатацијата дека локалните несакани ефекти се ретки (51) и достигнуваат до 2,22 % (82).

Во ова истражување, времето минато по интервенцијата до враќањето на нормалните секојдневни активности и бројот на деновите на боледување и отсуството од работа беа дел од мерките на исход кои беа следени. Иако не директно, сепак тие се одраз на квалитетот на живот кај пациентите со ХАФ по примената на одредена форма на терапија. Досега многу малку се знае за квалитетот на живот кај пациентите со ХАФ чии симптоми, особено аналната болка, се мошне вознемирувачки. Во проспективна студија во рамките на период од 2 месеци биле иследувани физичкото и менталното здравје кај пациенти со ХАФ пред и по примената на локална терапија. Биле вклучени 39 пациенти со просечно времетраење на симптомите и перзистирање на ХАФ од 6 месеци (3 месеци – 10 години). Повисоките *scor*-ови за болка измерени преку ВА-скала биле поврзани со полош квалитет (поврзан со здравјето) на живот генерално, но и поединечно во однос на менталното здравје ($p < 0,001$), телесната болка ($p < 0,001$), виталноста ($p < 0,006$) и социјалното живеење ($p < 0,001$). Кај 69 % од пациентите кај кои била потврдена санација на ХАФ, симптомите на болка, крвавење и пруритус биле сигнификантно намалени на крајот од третманот и токму кај нив било потврдено подобрување на телесната болка, физичкото функционирање и виталноста ($p < 0,05$). Авторите заклучуваат дека санирањето на ХАФ и подобрувањето на симптомите резултира со подобрување на квалитетот на животот (133).

Во нашата студија, по извршената интервенција, на нормалните секојдневни активности им се вратиле најголем дел од пациентите третирани со ИТБТ – 71 %, па следуваат 66,7 % во МАД-групата, па 53,3 % третирани со ЛНКЛ. Статистички не беше

потврдена сигнификантна разлика во распределбата на пациентите кои се вратиле/не се вратиле на нормални активности по завршениот третман, а и во зависност од типот на терапијата. Но затоа се покажа дека типот на конзервативниот третман имаше сигнификантно влијание на времето минато до враќањето на нормалните активности по извршената интервенција ($p < 0,0001$). Пациентите третирани со ИТБТ за најкратко време им се вратиле на секојдневните активности ($16,09 \pm 9,1$ дена), а пациентите третирани со МАД за најдолго време ($63,0 \pm 14,3$ дена), што само по себе наведува на заклучок дека токму појавата на анална инконтиненција кај 54,55 % од овие пациенти и нејзиното продолжено времетраење може да имаат директно влијание врз квалитетот на живот кај пациентите со ХАФ. Просечното време за кое пациентите лекувани со ЛНКЛ им се вратиле на секојдневните активности беше најкратко ($36,75 \pm 4,8$ дена), повторно во насока на претпоставката дека АИ влијае на квалитетот на животот, а сите меѓугрупни разлики се потврдија како статистички сигнификантни за $p = 0,00012$ и се покажа дека токму пациентите од МАД-групата најмалку и по најдолг временски период им се враќаат на нормалните активности.

Просечниот број денови на отсуство од работа изнесуваше $3,4 \pm 1,9$ денови во ИТБТ-групата; $6,5 \pm 0,8$ денови во МАД-групата и $3,8 \pm 2,2$ денови во ЛНКЛ-групата. Оттаму се потврди статистички вкупна сигнификантна разлика во просечниот број на денови на отсуство од работа ($p < 0,0001$) меѓу трите групи. Ова оди во прилог на тоа дека по МАД е потребно најдолго време за отсуство од работа, што заедно со најдолго потребно време за враќање на нормални активности индиректно упатува на тоа дека квалитетот на животот во оваа група е на најниско ниво по интервенцијата, во споредба со ИТБТ и со ЛНКЛ. Спротивно на ова, во проспективна *case-control* студија, во која биле истражувани појавите на АИ и квалитетот на живот кај 108 пациенти лекувани со ЛИС пред и 6 месеци по оперативниот третман, било констатирано дека квалитетот на животот сигнификантно се подобрил постоперативно во однос на физичката функционалност ($p = 0,005$), телесната болка ($p < 0,001$), виталноста ($p = 0,008$), социјалната функционалност ($p = 0,022$) и менталното здравје ($p < 0,001$), како резултат на што авторите заклучуваат дека независно од присуството на инконтиненција, ЛИС го подобрува квалитетот на животот кај пациенти со ХАФ (134). Ова не води до претпоставката дека еден од факторите за подобрувањето на квалитетот на животот кај пацеинтите со ХАФ е подобрувањето на симптомите на болеста. Ова го потврдуваат и наодите од проспективната студија на Цонуда А. и соработниците (Tsunoda A. et al.), во која се обработени 30 пациенти со ХАФ третирани со локален 2 % дилтиазем, во која било

констатирано дека симптомите на болка и на иритација имаат најголемо влијание врз квалитетот на животот, така што нивното успешното третирање резултира со подобрување на телесната болка, менталното здравје, виталноста и генерално здравјето (135).

Санацијата или нејзиното отсуство се главните мерки на исход што без исклучок се применуваат и се анализираат во сите студии за третман на ХАФ, а особено во метаанализите, и тоа како за хируршките така и за неоперативните форми на терапија. Во нашата студија, покрај санацијата, беше следена и анализирана и потребата од упатување на хируршко лекување како мерка за неуспех на применетите форми на терапија. На првата контрола, по 4 недели, кај ниту еден пациент од трите групи не беше потврдена санација на аналните фисури. Во овој дел вреди да се спомене дека постојат студии во кои по многу краток период на следење се пријавуваат одредени стапки на санација, каков што е случајот со две студии за примена на ККБ, во кои одреден процент на санација е регистриран веќе по 3, односно по 4 недели од започнувањето на терапијата (103, 105). Ова не беше случај во нашата студија, во која дури на втората контрола по 12 недели беа регистрирани пациенти со постигната целосна санација по различно изминат период на време. Поточно, кај 71 % пациенти од ИТБТ-групата, кај 78,8 % пациенти од МАД-групата и кај 53,3 % од ЛНКЛ-групата, со извршен надворешен анален преглед и со аноскопија беше потврдено зараснување на ХАФ со нивна целосна епителизација, што всушност ги одразува констатираните стапки на санација за секој од трите применети тераписки модалитети. Во литературата постојат многубројни студии во кои констатираните стапки на санација на ХАФ по примената на секоја од иследуваните три методи се слични со нашите, но има и такви што многу отскокнуваат. Така, за ИТБТ се пријавуваат стапки на санација и делумен одговор на терапијата по 6 месеци кои се движат од 60 до 90 % (80). Според други, стапката на комплетна санација по примена на БТ изнесува високи 80 % (48). Во една рандомизирана контролирана студија, во која била користена ИТБТ, по 2 месеци, стапката на санација на ХАФ изнесувала уште повисоки 92 % (83). Натаму, во студија со 100 пациенти третирани со ИТБТ, по просечен период на следење од 10 месеци (4 – 38 месеци), била регистрирана стапка на санација од 77 % (86). Меротра во својата студија констатира исклучително висока стапка на санација (93 %) и намалување на симптомите по примената на ИТБТ по период на следење од 3 месеци (88). Поблиску до нашиот наод на стапка на санација од 71 % во ИТБТ-групата се Лиси Ј. и соработниците (Lysy J et al), кои во својата студија регистрирале стапка на санација на ХАФ од 70 % по продолжен период на следење од 2 години. Притоа, во

студијата само останатите 30 % биле упатени на ЛИС (136). Овој процент на упатување на хируршко лекување е исто така сличен на констатируаниот овде во ИТБТ-групата од 25,81 %. Во рандомизирана контролирана студија, Гирал А. и соработниците, во обид да ги споредат ефектите од примената на ИТБТ и на ЛИС, регистрирале стапка на целосна санација по 2 месеци од 70 % во групата третирана со БТ (90). Ментес Б. Б. и соработниците, споредувајќи ги ИТБТ и ЛИС, констатирале слични стапки на санација по 6 месеци, со тоа што одговорот на ИТБТ не бил толку долготраен, така што по 12 месеци паднал на 75,4 % (93). Конечно, во поглед на успешноста на ИТБТ, последната метаанализа од Кохрановата база на податоци за медикаментозните форми на терапија констатира дека доколку од анализата била исфрлена студијата на Аројо А. и соработниците (Arroyo A et al.), во која е констатирана нереално висока стапка на санација од 90 % (137), која имала најголем ефект врз констатираната ефикасност на крај, тогаш севкупната просечна стапка на санација за ботулински токсин би изнесувала 67,5 % (11). Резултатите од нашата студија сепак се малку повисоки, што секако може да се должи на применетата доза, на местото на апликацијата и на други фактори.

Кога се предмет на дискусија констатираните стапки на санација на ХАФ по примена на терапија со калциумови канални блокатори, тогаш анализата и споредбата со светската литература се покомплексни. Објаснувањето за ова е логично доколку се има предвид дека ако во моментов се направи пребарување на *PubMed* со употреба на најчестите клучни зборови што се поврзуваат со оваа состојба и нејзиното лекување со ККБ (хронични анални фисури и локален нифедипин), тогаш може да се најдат само 19 студии што го иследуваат проблемот на локалната примена на нифедипин кај ХАФ. Ако пребарувањето се прошири со воведување на поимот „локален дилтиазем“, тогаш бројот се зголемува, па може да се најдат студии кои за локалната примена на ККБ пријавуваат стапки на санација што се движат од 65 до 95 % (100, 101). Во својата метаанализа, Пероти П. и соработниците констатираат дека неколку студии за примената на локалниот нифедипин потврдуваат стапки на санација до 95 % (100, 104). Во истражувањето на Голфам Ф. и соработниците, во групата пациенти лекувани со нифедипин регистрирана е стапка на санација од 70 % (105). Во една рандомизирана проспективна контролирана студија вкупната констатирана стапка на санација по 6 недели примена на нифедипин изнесувала 73,33 % (111). Но, има и такви во кои се пријавуваат исклучително високи стапки на санација, како во двојно слепата рандомизирана проспективна студија спроведена во Италија и публикувана во 2002 година, при што со примена на комбинирана локална терапија со 0,3 % нифедипин + 1,5 % лидокаин била постигната

стапка на санација од исклучително високи 95 % (100). Постојат студии со уште повисок процент, како што е една рандомизирана студија публикувана во 2006 година, во која е споредуван ефектот од примената на локален нифедипин и ЛИС, при што било констатирано дека локалната примена на 0,5 % нифедипин резултира со целосна санација на ХАФ во 96,7 % од случаите (106). Кога се разгледуваат високите стапки на санација, сепак мора да се земат предвид заклучоците од метаанализата од Кохрановата база на податоци од 2012 година (11), во која авторите констатираат дека ККБ се речиси подеднакво ефикасни како и ГТН, чиј ефект изнесува околу 50 %. Истите автори, на крајот од истата метаанализа, за студиите слични на онаа од Пероти П. и соработниците, коментираат: *„во студијата на Пероти, во која се споредува нифедипин во вид на маст со 1 % маст на база на хидрокортизон, констатираната разлика меѓу нив е екстремна, за што метаанализата не може да даде објаснување, притоа нотирајќи: 'this a result is not to be given any weight'“* (11). Во оваа смисла, се чини дека констатираната стапка на санација по примената на ЛНKL во нашата анализа и покрај тоа што изнесува само 53,3 % е пореална, иако при оваа констатација мора да се земе предвид и можноста дека сите пациенти докрај не ја испочитувале дадената препорака за висок степен на соработка во однос на потребата од редовна и непрекината примена на терапијата, која усно ја потврдија на крајот од студијата.

Анализата на класичната МАД е практично невозможна со примена само на свежи податоци бидејќи бројот на студии во кои е применувана оваа техника на анална дилатација по 2000 година е многу мал. Ова сликовито е објаснето во последната метаанализа од Кохрановата база на податоци од 2011 година за хируршките форми на терапија на ХАФ, во која се опфатени студии и од минатиот век и во кои се вели дека разликата меѓу аналната дилатација и ЛИС е веројатно дури и потценета во полза на аналната дилатација. Натаму, Нелсон Р. Л. и соработниците во метаанализата констатираат дека мора да се потенцира – откако „целосна и вистинска“ МАД почна да губи на публицитет и откако се намали нејзината примена, инциденцијата на појава, вклучувајќи ја и минорната анална инконтиненција, е сигнификантно опадната во хируршките РКС и не надминува 5 %, освен во студијата на Рензи А. од 2007 година, дури и за традиционалните хируршки техники како што е ЛИС. Понатаму, авторите констатираат дека МАД се одликува со повисок ризик за перзистирање на ХАФ од ЛИС и исто така со сигнификантно повисок ризик за минорна инконтиненција (68). Сепак, охрабрувачки се резултатите од студиите во кои се применува пневматската балон-дилатација, која се прави во помал обем и со пречник до 3 cm и попостапно во однос на

класичната МАД (65). Ефектите од пневматската балон-дилатација во оваа студија биле такви што по период на следење од 2 години биле потврдени слични стапки на санација од 83,3 % наспроти 92 % кај ЛИС. Публикациите со постар датум пријавуваат сигнификантно повисоки стапки на санација кај класичната МАД од 96,4 % (116). Во една друга студија спроведена со истовремена примена на нитроглицерин и на анална дилатација, стапката на санација изнесувала 94 % (120). Во речиси иста насока на заклучоците од Кохрановата метаанализа се и резултатите од студијата на Пјерпаоло С. и соработниците (Pierpaolo S et al.) од 2010 година, во која при споредба на ГТН и дилатација биле констатирани стапки на санација по 12 недели од 54,5 % и 61,5 %, соодветно (67). Понатаму, Сон Н. и неговите соработници (121) исто така постигнале висока стапка на санација од 94 % по примената на ректосигмоиден балон од 40 mm под притисок од 20 psi во времетраење од 5 минути. Но не е само пневматската балон-дилатација варијанта на класичната МАД која се одликува со висок успех. Така, студија во која биле применувани криотермални анални дилататори загреани на 40 °C за дилатација во комбинација со маст на база на ГТН, прикажува стапка на санација од 86,6 % и анална инконтиненција од 3,3 % (124). Малку пониска е констатираната стапка на санација за МАД во нашето истражување и изнесува 78,8 %, но со истовремено сигнификантно повисока стапка на АИ од 54,55 %, што упатува на две размислувања. Прво, примената на секоја варијанта на техниката на класичната МАД (правилото „4 прсти во времетраење од 4 минути“), која се спроведува со пократко времетраење и со помала примена на сила, а со тоа и со помала траума на ВАС (во нашиот случај во согласност со опишаната техника во делот за методите), може да резултира со добри резултати и, второ – високата стапка на АИ, која беше регистрирана во нашата студија, не значи дека е трајна и дефинитивна, во согласност со фактот дека во студијата пациентите беа следени во период до 12 недели, а не и потоа.

Статистички сигнификантна разлика во распределбата на пациентите со и без санирана ХАФ беше потврдена меѓу МАД и ЛНКЛ-групата ($p = 0,032$), односно кај пациентите третирани со МАД сигнификантно почесто од третираните со локален нифедипин во комбинација со лидокаин беше потврдена санација на ХАФ. Со други зборови, и клинички и статистички се докажа дека мануелната анална дилатација е супериорна во однос на ЛНКЛ за лекување на ХАФ, ако ова се оценува само преку стапките на санација. Кога овој податок се анализира во сооднос со стапките на АИ, која во ЛНКЛ-групата изнесуваше 0 %, тогаш супериорноста се намалува, но не до степен да може да се споредува со МАД, затоа што процентот на пациенти во ЛНКЛ-групата кои се

упатени на хируршко лекување е навистина висок (43,33 %) и на граници на статистичка сигнификантност ($p = 0,059$). Ова го потврдува делот од првата хипотеза што се однесува на претпоставката дека аналната дилатација како инвазивен метод се одликува со подобра, иако статистички несигнификантно повисока стапка на санација, во споредба со конзервативните локални форми на терапија, и тоа конкретно на ЛНКЛ. Но, истовремено го отфрла делот од истата хипотеза дека аналната дилатација е безбедна техника. Понатаму, немаше статистички сигнификантна разлика во бројот на пациенти со постигната санација во ИТБТ-групата во споредба со МАД-групата ($p = 0,47$), што покажува дека ИТБТ иако има послаб тераписки ефект во однос на МАД, и тоа оценет само преку процентот на постигнатата санација, сепак не е статистички сигнификантно послаб. На ова не може, а да не се додаде и анализата која покажа дека во групата пациенти третирани со ИТБТ, потребата од хируршки третман (непостигната санација) сигнификантно зависеше од позицијата на ХАФ ($p = 0,043$), и тоа конкретно за сметка на пациентите со позиција на ХАФ на 6 часот во ИТБТ-групата. Доколку во контекст на ова се анализираат и стапките на појавата, тежината и времетраењето на аналната инконтиненција, но и процентот на пациентите што се упатени на хируршко лекување, тогаш ваквата констатација дополнително се менува. Имено, во нашата студија, по 4 недели од интервенцијата, АИ беше регистрирана кај 22,58 % пациенти во ИТБТ-групата и кај вискои 63,64 % во МАД-групата ($p = 0,0022$). Во оваа временска точка постоеше и статистички сигнификантна разлика во типовите на АИ меѓу ИТБТ и МАД-групата ($p = 0,004$), во тежината оценета преку *Pescatori scor* како минорна или мајорна ($p = 0,023$), но и во однос на нејзиното времетраење до првата контрола ($p = 0,0016$). Ова уште повеќе се потврдува ако се додадат и податоците од втората контрола по 12 недели, при што повторно имаше статистички сигнификантна разлика за присуството на АИ меѓу ИТБТ и МАД-групата ($p = 0,00013$) и беше сè уште присутна кај повеќе од половина од дилатираниите пациенти (54,55 %), како и разликата во времетраењето на аналната инконтиненција во полза на ИТБТ, која беше на граница на статистичка сигнификантност ($p = 0,053$). Имено, од ова произлегува дека ИТБТ и МАД имаат навистина сличен тераписки ефект, но несигнификантно послаб кај ИТБТ и по цена на сигнификантно почеста појава на АИ од потежок степен, па дури и мајорна анална инконтиненција кај МАД. Во поглед на санацијата, немаше статистички сигнификантна разлика меѓу ИТБТ и ЛНКЛ-групата ($p = 0,15$), што ботулинскиот токсинот го прави навидум само клинички малку подобар од терапијата со ЛНКЛ, но сепак гледано процентуално, оваа разлика воопшто не е за занемарување – 70,97 % vs 53,33 %, особено ако се има предвид

процентот на пациентите што на крај беа упатени на хируршко лекување во ИТБТ-групата во однос на ЛНКЛ-групата (25,81 % vs 43,33 %). На овој начин се потврди втората работна хипотеза дека кај конзервативните медикаментозни локални форми на терапија стапката на санација на ХАФ кај испитаниците третирани со ботулински токсин А е повисока во споредба со испитаниците третирани со ЛНКЛ. Во однос на упатувањето на хируршки третман, ако го имаме предвид како мерка за неуспех на терапијата, може да заклучиме дека најмала успешност при лекувањето на ХАФ е потврдена кај пациентите третирани локално со нифедипин во комбинација со лидокаин, при што разликата во распределбата на пациенти упатени/неупатени на хируршки третман меѓу пациентите од МАД и од ЛНКЛ-групата е на граница на статистичка сигнификантност ($p = 0,059$).

ЗАКЛУЧОЦИ

8. ЗАКЛУЧОЦИ

Резултатите од студијата за споредбата на успехот од терапијата со ботулински токсин А, со анална дилатација и со локален нифедипин во комбинација со лидокаин при третманот на примарните хронични анални фисури, спроведена на Клиниката за гастроентерохепатологија во Скопје, во која беа вклучени 94 пациенти поделени во три групи, покажа дека ИТБТ е поефикасен тераписки метод за лекување на хроничните анални фисури во споредба со МАД и со ЛНКЛ. Како процедура, не предизвикува сигнификантно почесто појава на инконтиненција во споредба со примената на локален нифедипин во комбинација со лидокаин. Воедно, високосигнификантно поретко предизвикува анална инконтиненција во споредба со аналната дилатација. Аналната инконтиненција кај ИТБТ се јавува ретко и секогаш е минорна и привремена.

Аналната дилатација како инвазивен метод не е супериорна во однос на инјекциската терапија со ботулински токсин А. Таа се одликува со несигнификантно повисока стапка на санација во споредба со инјекциската терапија со ботулински токсин А, а сигнификантно повисока стапка на санација во споредба со комбинацијата од локален нифедипин и лидокаин. Мануелната анална дилатација оценета само преку стапката на санација е сигнификантно супериорна во однос на локалната терапија со нифедипин во комбинација со лидокаин, но истовремено се одликува со високосигнификантно повисока стапка на анална инконтиненција која постинтервентно се манифестира како минорна и како мајорна. И покрај тоа што мануелната анална дилатација перзистира долго време и дава резултати што се однесува на санацијата на хроничните анални фисури, не е безбеден метод и се одликува со високосигнификантно поголеми стапки на морбидитет и на компликации. Поради овие причини треба да се избегнува секогаш кога тоа е можно.

Терапијата со локален нифедипин во комбинација со лидокаин сигнификантно почесто и побрзо од терапијата со ботулински токсин и со анална дилатација го намалува и го анулира крвавењето кај пациентите со хронични анални фисури.

Сигнификантно повисокото ниво на гликемија кај пациентите без постигната санација во трите групи, кои беа упатени на хируршко лекување, упатува на можноста дека недоволно регулираната гликемија може да биде причина за отежнат процес за санирање на хроничните анални фисури и претставува негативен предиктивен фактор во поглед на успешноста на сите три форми на терапија.

Демографските карактеристики на пациентите во моментот на поставувањето на дијагнозата не претставуваат фактор на ризик за успешноста од третманот на примарните хронични анални фисури и нивната подобра или полоша прогноза.

Времетраењето на болката пред отпочнувањето на лекувањето, кај пациентите третирани со ботулински токсин и кај пациентите третирани со анална дилатација, сигнификантно влијае на исходот од лекувањето и има конкретна предиктивна вредност во однос на подобрата или на полошата прогноза. Болката како фактор на прогноза директно укажува на долготрајноста на болеста и покажува статистички сигнификантна улога за негативен исход од интервенциите. Ваквите резултати ја потенцираат потребата пациентите веднаш по појавата на тегобите што порано и без одложување да се упатуваат на третман во соодветните институции.

Конечно, нашите резултати покажуваат дека инјекциската терапија со ботилински токсин А е безбедна и ефикасна форма на терапија при лекувањето на хроничните анални фисури и нуди можност да се избегнат поинвазивните форми на терапија, како што е мануелната анална дилатација, кај која ризикот за трајно оштетување на аналниот сфинктер и за анална инконтиненција е висок. Инјекциската терапија со ботулински токсин А може да се смета за прволиниска кај сите пациенти со хронични анални фисури кои нема да реагираат на локалните медикаментозни форми на терапија, во кои спаѓа и примената на локален нифедипин во комбинација со лидокаин.

9. РЕФЕРЕНЦИ

1. Lockhart-Mummery JP. Diseases of the rectum and colon and their surgical treatment. Toronto: MacMillan; 1934.
2. Nelson RL et al. Prevalence of benign anorectal disease in a randomly selected population. *Dis Colon Rectum* 1995; 38:341.
3. Goligher JC. Stretching of anal sphincters in treatment of fissure-in-ano. *Surgery of the Anus, Rectum & Colon*. 3rd Edition. London: Balliere & Tindall, 1975.
4. Wald A et al. ACG clinical guideline: management of benign anorectal disorders. *Am J Gastroenterol* 2014;109:1141-57. <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2014.190>.
5. Zaghiyan KN, Fleshner P: Anal fissure. *Clin Colon Rectal Surg* 2011, 24:22–30. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0031-1272820>.
6. Beaty JS, Shashidharan M. Anal Fissure. *Clin Colon Rectal Surg* 2016;29:30–37.
7. Madalinski MH. Identifying the best therapy for chronic anal fissure. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2011; 2:9.
8. Stewart DB Sr, Gaertner W, Glasgow S, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Anal Fissures. *Dis Colon Rectum* 2017; 60:7.
9. Etzioni DA. Current management of anal fissure. *Semin Colon Rectal Surg*. 2011; 22:2-8.
10. Corby H, Donnelly VS, O’Herlihy C, O’Connell PR. Anal canal pressures are low in women with postpartum anal fissure. *Br J Surg* 1997; 84: 86–8.
11. Nelson RL, Thomas K, Morgan J, Jones A. Non surgical therapy for anal fissure. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 2:CD003431.
12. Cross KLR, Massey EJD, Fowler AL, Monson JRT. The Management of Anal Fissure: ACPGBI Position Statement. *Colorectal Disease*. 2008; 10 (Suppl. 3): 1-7.
13. Schlichtemeier S et Engel A. Anal fissure. *Aust Prescr* 2016;39:14–7. <http://dx.doi.org/10.18773/austprescr.2016.007>
14. Mapel WD, Schum M and Worley AV. The epidemiology and treatment of anal fissures in a population-based cohort. *BMC Gastroenterology* 2014, 14:129 <http://www.biomedcentral.com/1471-230X/14/129>.
15. Hancock BD. The internal sphincter and anal fissure. *Br J Surg* 1977;64(2):92–95.
16. Gibbons CP, Read NW. Anal hypertonia in fissures: cause or effect? *Br J Surg* 1986; 73(6):443–445.

17. Schouten WR, Briel JW, Auwerda JJ. Relationship between anal pressure and anodermal blood flow. The vascular pathogenesis of anal fissures. *Dis Colon Rectum* 1994; 37:664.
18. Keck JO, Staniunas RJ, Collier JA, et al. Computer-generated profiles of the anal canal in patients with anal fissure. *Dis Colon Rectum* 1995; 38:72.
19. Farouk R, Duthie GS, MacGregor AB, Bartolo DC. Sustained internal sphincter hypertonia in patients with chronic anal fissure. *Dis Colon Rectum* 1994; 37:424.
20. Klosterhalfen B et al. Topography of the inferior rectal artery: a possible cause of chronic, primary anal fissure. *Dis Colon Rectum* 1989; 32(1):43–52
21. Schouten WR et al. Ischaemic nature of anal fissure. *Br J Surg* 1996;83(1):63–65.
22. Minguez M, Tomas-Ridocci M, Garcia A, et al. Pressure of the anal canal in patients with haemorrhoids or with anal fissure. Effect of the topical application of an anaesthetic gel. *Rev Esp Enferm Dig* 1992;81:103–107.
23. Jenkins JT, Urie A, Molloy RG. Anterior anal fissures are associated with occult sphincter injury and abnormal sphincter function. *Colorectal Dis* 2008;10(3):280–285.
24. Engel AF, Eijsbouts QA, Balk AG. Fissurectomy and isosorbide dinitrate for chronic fissure in ano not responding to conservative treatment. *Br J Surg* 2002;89:79-83.
<http://dx.doi.org/10.1046/j.0007-1323.2001.01958.x>.
25. Nelson RL. Anal fissure (chronic) meta-analysis. *BMJ Clinical Evidence* 2014;11:407.
26. Lund JN, Scholefield JH. Aetiology and treatment of anal fissure. *Br J Surg* 1996; 83:1335.
27. Gupta P. Randomized, controlled study comparing sitz-bath and no-sitz-bath treatments in patients with acute anal fissures. *ANZ J Surg* 2006; 76:718–21.
28. Workowski KA, Bolan GA, Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep* 2015; 64:1.
29. Rotholtz NA, Bun M, Mauri MV, et al. Long term assessment of fecal incontinence after lateral internal sphincterotomy. *Tech Coloproctol* 2005;9:115–118.
30. Demirbag S, Tander B, Atabek C, et al. Long-term results of topical glyceryl trinitrate ointment in children with anal fissure. *Ann Trop Paediatr* 2005;25:135–137.
31. Minguez M, Herreros B, Espi A, et al. Long-term follow-up (42 months) of chronic anal fissure after healing with botulinum toxin. *Gastroenterology* 2002;123:112–117.
32. Jonas M, Lund JN, Scholefield JH. Topical 0.2% glyceryl trinitrate ointment for anal fissures: long-term efficacy in routine clinical practice. *Colorectal Dis* 2002;4:317–320.

33. Graziano A, Svidler Lopez L, Lencinas S, et al. Long-term results of topical nitroglycerin in the treatment of chronic anal fissures are disappointing. *Tech Coloproctol* 2001; 5:143–147.
34. Dodi G, Bogoni F, Infantino A, et al. Hot or cold in anal pain? A study of the changes in internal anal sphincter pressure profiles. *Dis Colon Rectum* 1986; 29:248.
35. Notaras MJ. Lateral subcutaneous sphincterotomy for anal fissure – a new technique. *Proc R Soc Med* 1969; 62:713.
36. Lord PH. Approach to the treatment of anorectal disease, with special reference to hemorrhoids. *Surg Annu* 1977; 9: 195–211.
37. Lord PH. A new regime for the treatment of haemorrhoids. *Proc R Soc Med* 1968; 61: 935–936.
38. Garcia-Aguilar J, et al. Open vs Closed sphincterotomy for chronic anal fissure: long term results of randomised prospective trial. *Dis Colon Rectum* 1996; 39: 440–443.
39. Parellada C. Randomized, prospective trial comparing 0.2 percent isosorbide dinitrate ointment with sphincterotomy in treatment of chronic anal fissure: a two-year follow-up. *Dis Colon Rectum* 2004; 47:437.
40. Hyman NH, Cataldo PA. Nitroglycerin ointment for anal fissures: effective treatment or just a headache? *Dis Colon Rectum* 1999;42(3):383–385.
41. Dorfman G, Levitt M, Platell C. Treatment of chronic anal fissure with topical glyceryl trinitrate. *Dis Colon Rectum* 1999;42(8):1007–1010.
42. Cook TA, Humphreys MM, McC Mortensen NJ. Oral nifedipine reduces resting anal pressure and heals chronic anal fissure. *Br J Surg* 1999; 86:1269.
43. Wald A, Bharucha AE, Cosman BC, et al. ACG clinical guideline: Management of benign anorectal disorders. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 1141–1157; (quiz) 058.
44. Jost WH, Schimrigk K. Use of botulinum toxin in anal fissure. *Dis Colon Rectum* 1993; 36: 974.
45. Hallett M: One man's poison-clinical applications of botulinum toxin. *N Engl J Med* 1999, 341:118-120.
46. Jost WH. Ten years' experience with botulin toxin in anal fissure. *Int J Colorectal Dis* 2002; 17: 298–302.
47. Jones OM, Ramalingam T, Merrie A, Cunningham C, George BD, Mortensen NJ, Lindsey I. Randomized clinical trial of botulinum toxin plus glyceryl trinitrate vs. botulinum toxin alone for medically resistant chronic anal fissure: overall poor healing rates. *Dis Colon Rectum* 2006;49(10):1574–1580.

48. Barbeiro et al. Long-term outcomes of Botulinum toxin in the treatment of chronic anal fissure: 5 years of follow-up. *United European Gastroenterology Journal* 2017, Vol. 5(2) 293–297.
49. Maria G, Sganga G, Civello IM, Brisinda G. Botulinum neurotoxin and other treatments for fissure-in-ano and pelvic floor disorders. *Br J Surg* 2002; 89: 950–961.
50. Yiannakopoulou E. Botulinum toxin and anal fissure: Efficacy and safety systematic review. *Int J Colorectal Dis* 2012; 27: 1–9.
51. Perry WB, Dykes SL, Buie WD, Rafferty JF. Practice parameters for the management of anal fissures (3rd revision). *Dis Colon Rectum* 2010; 53: 1110-1115.
52. Madalinski M, Slawek J, Duzynski W, Zbytek B, Jagiello K, Adrich Z, Kryszewski A. Side effects of botulinum toxin injection for benign anal disorders. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14: 853-856.
53. Madalinski MH, Slawek J. Safety of botulinum toxin therapies. *Dis Colon Rectum* 2003; 46: 1719-1720.
54. Poh A, Tan KY, Seow-Choen F, et al. Innovations in chronic anal fissure treatment: a systematic review. *World J Gastrointest Surg* 2010; 2:231 – 41.
55. Garrido R, Lagos N, Lagos M et al. Treatment of chronic anal fissure by gonyautoxin. *Colorectal Dis* 2007; 9:619–24.
56. Tan KY, Seow-Choen F, Hai CH et al. Posterior perineal support as treatment for anal fissures-preliminary results with a new toilet seat device. *Tech Coloproctol* 2009; 13:11–5.
57. Carapeti EA, Kamm MA, Evans BK, Phillips RKS. Topical diltiazem and bethanechol decrease anal sphincter pressure without side effects. *Gut* 1999;45(5):719–722.
58. Eisenhammer S (1959) The evaluation of the internal anal sphincterotomy operation with special reference to anal fissure. *Surg Gynecol Obstet* 109:583–590.
59. Abcarian H. Surgical correction of chronic anal fissure: results of pateral internal sphincterotomy vs. fissurectomy - midline sphincterotomy. *Dis Colon & Rectum* 1980; 23:31–36.
60. Garcia-Aguilar J, Belmonte C, Wong D, Lowry AC, Madoff RD. Open vs Closed sphincterotomy for chronic anal fissure: long term results. *Dis Colon & Rectum* 1996; 39:440–443.
61. Andrea Cariati et al. Anal stretch for chronic anal fissure: an old operation that stood the test of time. *Langenbecks Arch Surg*, 2012.

62. Watts J.McK et al. Stretching of Anal Sphincters in Treatment of Fissure in ano. *Brit Med J*, 1964; 2: 342-343.
63. Nelson A, Anne B, Alan B, James B, et al. Primary Surgery: Volume One: Non-trauma. Chapter 12. Proctology. 8th DTC Symposium in Jena on 13th 11.1999.
64. Pérez-Miranda M et al. Endoscopic anal dilatation for fissure-in-ano: a new outpatient treatment modality. *Rev Esp Enferm Dig* 1996; 88(4): 265-72.
65. Renzi A et al. Clinical, manometric and ultrasonographic results of pneumatic balloon dilatation vs. Lateral internal sphincterotomy for chronic anal fissure: a prospective, randomized, controlled trial. *Dis Colon Rectum* 2007; 51:121–127.
66. Yucel T et al. Comparison of controlled-intermittent anal dilatation and lateral internal sphincterotomy in the treatment of chronic anal fissures: a prospective, randomized study. *Int J Surg*. 2009; 7(3): 228-31.
67. Pierpaolo S, et al. Conservative and Surgical Treatment of Chronic Anal Fissure: Prospective Longer Term Results. *J Gastrointest Surg* (2010) 14:773–780.
68. Nelson RL, Chattopadhyay A, Brooks W, et al. Operative procedures for fissure in ano (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 11: CD002199.
69. Huskisson EC. Measurement of pain. *J Rheumato* 1982; 19:768–769.
70. Clark TJ, Middleton LJ, Cooper AMN, et al. Results of visual analogue scale bleeding scores sensitivity analysis. *Health Technology Assessment*. Volume 19, Issue 61, July 2015.
71. Pescatori M, Anastasio G, Bottini C, Mentasti A. New grading and scoring for anal incontinence. Evaluation of 335 patients. *Dis Colon Rectum* 1992; 35:482–487.
72. Brisinda G, Maria G, Bentivoglio AR, Cassetta E, Gui D, Albanese A. A comparison of injections of botulinum toxin and topical nitroglycerin ointment for the treatment of chronic anal fissure. *N Engl J Med* 1999; 341: 65–69.
73. Brisinda D, Maria G, Fenici R, Civello IM, Brisinda G. Safety of botulinum neurotoxin treatment in patients with chronic anal fissure. *Dis Colon Rectum* 2003; 46: 419–420.
74. Tilney HS, Heriot AG, Cripps NP. Complication of botulinum toxin injections for anal fissure. *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 1721–1724.
75. Nielsen MB et al. Risk of sphincter damage and anal incontinence after anal dilatation for fissure-in-ano. An endosonographic study. *Dis Colon Rectum* 1993; 36:677–680.

76. Lacy BE, Weiser K, et Kennedy A. Botulinum Toxin and Gastrointestinal Tract Disorders: Panacea, Placebo, or Pathway to the Future? *Gastroenterol & Hepatol* April 2008; 4 (4): 283-295.
77. Brisinda G, Sivestrini N, Bianco G, and Maria G. Treatment of Gastrointestinal Sphincters Spasms with Botulinum Toxin A. *Toxins* 2015, 7, 1882-1916; doi:10.3390/toxins7061882.
78. Maria G, Brisinda G, Bentivoglio AR, Cassetta E, Gui D, Albanese A. Influence of botulinum toxin site of injections on healing rate in patients with chronic anal fissure. *Am J Surg* 2000;179(1):46–50.
79. Maria G, Cassetta E, Gui D, Brisinda G, Bentivoglio AR, Albanese A. A comparison of botulinum toxin and saline for the treatment of chronic anal fissure. *N Engl J Med*. 1998; 338:217-220.
80. Uwe Wollina. Pharmacological Sphincterotomy for Chronic Anal Fissures by Botulinum Toxin A. *Journal Cutan Aesthet Surgery*. 2008 Jul-Dec; 1(2):58-63.
81. Gui D, Rossi S, Runfola M, Magalini SC. Review article: botulinum toxin in the therapy of gastrointestinal motility disorders. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003; 18:1-16.
82. Bobkiewicz A, Francuzik W, Krokowicz L, Studniarek A, et al. Botulinum Toxin Injection for Treatment of Chronic Anal Fissure: Is There Any Dose-Dependent Efficiency? A Meta-Analysis. *World J Surg* (2016) 40:3064–3072.
83. Brisinda G, Cadeddu F, Brandara F, Marniga G, Maria G. Randomized clinical trial comparing botulinum toxin injections with 0.2 percent nitroglycerin ointment for chronic anal fissures. *Br J Surg*. 2007;94:162-167.
84. Jost WH, Schannes S, Mlitz H, Schimrigk K. Perianal thrombosis following injection therapy into the external sphincter using botulinum toxin. *Dis Colon Rectum*. 1995; 38:781.
85. Radwan MM, Ramdan K, Abu-Azab I, Abu-Zidan FM. Botulinum toxin treatment for anal fissure. *Afr Health Sci*. 2007;7: 14-7.
86. Witte ME, Klasse JM. Botulinum toxin Z injection in ISDN ointment-resistant chronic anal fissures. *Dig Surg*. 2007;24:197-201.
87. Jost WH, Schrank B. Repeat botulinum toxin injections in anal fissure: in patients with relapse and after insufficient effect of first treatment. *Dig Dis Sci*. 1999; 44:1588-1589.
88. Mehrotra Lt Col S. Beyond Beauty: Botulinum Toxin Use in Anal Fissure. *MJAFI* 2009; 65 : 213-215.
89. Vanella S et al. Botulinum toxin for chronic anal fissure after biliopancreatic diversion for morbid obesity. *World J Gastroenterol* 2012 March 14; 18(10): 1021-1027.

90. Giral A, Memisoğlu K, Gültekin Y, İmeryüz N, et al. Botulinum toxin injection versus lateral internal sphincterotomy in the treatment of chronic anal fissure: a non-randomized controlled trial. *BMC Gastroenterology* 2004, 4:7. <http://www.biomedcentral.com/1471-230X/4/7>.
91. Nasr M, Ezzat H, Elsebae M. Botulinum Toxin Injection Versus Lateral Internal Sphincterotomy in the Treatment of Chronic Anal Fissure: A Randomized Controlled Trial. *World J Surg* (2010) 34:2730–2734.
92. Sajid MS, Hunte S, Hippolyte S, Kiri VA, Maringe C, Baig MK. Comparison of surgical vs chemical sphincterotomy using botulinum toxin for the treatment of chronic anal fissure: A meta-analysis. *Colorectal Dis.*2008; 10:547-52.
93. Mentés, B.B.; Irkorucu, O.; Akin, M.; Leventoglu, S.; Tatlicioglu, E. Comparison of botulinum toxin injection and lateral internal sphincterotomy for the treatment of chronic anal fissure. *Dis. Colon Rectum* 2003, 46, 232–237.
94. Lysy J, Israelit-Yatzkan Y, Sestiery-Ittah M, Weksler-Zangen S, et al. Topical nitrates potentiate the effect of botulinum toxin in the treatment of patients with refractory anal fissure. *Gut* 2001;48:221–224.
95. Shao WJ, Li GC, Zhang ZK. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials comparing botulinum toxin injection with lateral internal sphincterotomy for chronic anal fissure. *Int J Colorectal Dis* 2009;24(9):995–1000.
96. Minguez M, Herreros B, Espi A, et al. Long-term follow-up (42 months) of chronic anal fissure after healing with botulinum toxin. *Gastroenterology* 2002;123(1):112–117.
97. Gandomkar H, Zeinoddini A, Heidari R, Amoli HA. Partial lateral internal sphincterotomy versus combined botulinum toxin A injection and topical diltiazem in the treatment of chronic anal fissure: a randomized clinical trial. *Dis Colon Rectum* 2015; 58 (2): 228–234.
98. Floyd ND, Kondylis L, Kondylis PD, Reilly JC. Chronic anal fissure: 1994 and a decade later—are we doing better? *Am J Surg* 2006;191:344-8.
99. Chrysos E, Xynos E, Tzovaras G, Zoras OJ, Tsiaoussis J, Vassilakis SJ. Effect of nifedipine on rectoanal motility. *Dis Colon Rectum* 1996; 39(2):212–216.
100. Perrotti P, Bove A, Antropoli C, Molino D, Antropoli M, Balzano A, et al. Topical nifedipine with lidocaine ointment vs. active control for treatment of chronic anal fissure: results of a prospective, randomized, double-blind study. *Dis Colon Rectum.* 2002; 45(11):1468–1475. doi: 10.1046/j.1365-2168.2001.01736.x.
101. Antropoli C, Perrotti P, Rubino M, et al. Nifedipine for local use in conservative treatment of anal fissures: preliminary results of a multicenter study. *Dis Colon Rectum* 1999;42: 1011–1015.

102. Jonas M, Speake W, Scholefield JH. Diltiazem heals trinitrate-resistant chronic anal fissures: a prospective study. *Dis Colon Rectum* 2002;45:1091–1095.
103. Khaledifar B, Mahmoudi MYA, et Mobasheri M. A Double-Blind Randomized Trial Comparing the Effectiveness and Safety of Nifedipine and Isosorbide Dinitrate in Chronic Anal Fissure. *Malays J Med Sci.* Sep-Oct 2015; 22(5): 42-49.
104. Knight JS, Birks M, Farouk R. Topical diltiazem ointment in the treatment of chronic anal fissure. *Br J Surg.* 2001;88(4):553–556. doi: 10.1046/j.1365-2168.2001.01736.x.
105. Golfam F, Golfam P, Khalaj A, Sayed Mortaz SS. The effect of topical nifedipine in treatment of chronic anal fissure. *Acta Med Iran.* 2010;48(5):295–299.
106. Katsinelos P, Papaziogas B, Koutelidakis I, Paroutoglou G, Dimiropoulos S, Souparis A, Atmatzidis K. Topical 0.5% nifedipine vs. lateral internal sphincterotomy for the treatment of chronic anal fissure: long-term follow-up. *Int J Colorectal Dis* 2006; 21: 179-183.
107. Bikash M, Ajay P, Sujata U, Deonis X, Yadav T. D., et Kaman L. Comparison of Observational and Controlled Clinical Trials of Diltiazem in the Treatment of Chronic Anal Fissure. *Indian J Surg* (November–December 2011) 73(6):427–431.
108. Farouk R. Sphincter-Preserving Therapy for Treating a Chronic Anal Fissure: Long-term Outcomes. *Ann Coloproctol* 2014;30(3):132-134.
<http://dx.doi.org/10.3393/ac.2014.30.3.132>.
109. Merenstein D, Rosenbaum D. Is topical nifedipine effective for chronic anal fissures? *J Fam Pract* 2000; 52:190–192.
110. Perrotti P, Dominici P, Grossi E, Cerutti R, et Antropoli C. Topical nifedipine with lidocaine ointment versus active control for pain after hemorrhoidectomy: results of a multicentre, prospective, randomized, double-blind study. *Can J Surg*, Vol. 53, No. 1, February 2010.
111. Golfam F, Golfam P, Golfam B and Pahlevani P. Comparison of Topical Nifedipine With Oral Nifedipine for Treatment of Anal Fissure: A Randomized Controlled Trial. *Iran Red Crescent Med J.* 2014;16(8):e13592.
112. Collins REC, Fell RH and Lord PH. Electrocardiography during Manual Dilatation of the Anus. *British Medical journal*, 1973, 2, 457-459.
113. MacIntyre IMC and Balfour TW. Age and Anorectal Dilatation. *Br Med J.* 1972 Jun 24; 2(5816): 768.
114. Patrick S. Experiences of Lord's Procedure for the Treatment of Hiemorrhoids. *Proc. roy. Soc. Med.* Volume 65 September 1972; 782-783.
115. Hancock BD. How do surgeons treat haemorrhoids? A study with special reference to Lord's procedure. *Annals of the Royal College of Surgeons of England* (1982) vol. 64; 397-401.

116. Jensen SL, Lund F, Nielsen OV, and Tange G. Lateral subcutaneous sphincterotomy versus anal dilatation in the treatment of fissure in ano in outpatients: a prospective randomised study. *Brit Med J* 1984; 289: 528-530.
117. Ram E, Vishne T, Lerner I, Dreznik Z. Anal dilatation versus left lateral sphincterotomy for chronic anal fissure: a prospective randomized study. *Tech Coloproctol* (2007). DOI 10.1007/s10151-007-0373-7.
118. Isbister WH and Prasad J. Fissure-in-Ano. *Aust N Z J Surg* 1995 Feb; 65(2): 107-108.
119. Khubchandani IT, Reed JF. Sequelae of internal sphincterotomy for chronic fissure in ano. *Br J Surg* 1989;76:431-4.
120. Tranqui P, Trottier DC, Charles Victor J, Freeman JB. Nonsurgical treatment of chronic anal fissure: nitroglycerin and dilatation versus nifedipine and botulinum toxin. *Can J Surg*, February 2006; 49(1):41-46.
121. Sohn N, Eisenberg MM, Weinstein MA, Lugo RN, Ader J. Precise anorectal sphincter dilatation — its role in the therapy of anal fissures. *Dis Colon Rectum* 1992;35:322-7.
122. Gaj F, Bivianob I, Candelorob L, Andreuccettic J. Anal self-massage in the treatment of acute anal fissure: a randomized prospective study. *Ann Gastroenterol* 2017; 30 (4): 438-441.
123. Nelson RL. Non surgical therapy for anal fissure. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (4): CD003431.
124. Di Visconte MS, Munegato G. Glyceryl trinitrate ointment (0.25%) and anal cryothermal dilators in the treatment of chronic anal fissures. *J Gastrointest Surg* 2009; 13: 1283-1291.
125. Algaithy Z.K. Botulinum toxin versus surgical sphincterotomy in females with chronic anal fissure. *Saudi Medical Journal* 2008;29(9):1260–63.
126. Johanson JF, Lafferty J. Epidemiology of fecal incontinence: the silent affliction. *Am J Gastroenterol* (1996); 91:33–36.
127. Poritz LS and Geibel J. Anal Fissure Workup. Updated: Dec 15, 2017. <https://emedicine.medscape.com/article/196297-workup>. Accessed online/22/06/2018.
128. Falanga V. Wound healing and its impairment in the diabetic foot. *Lancet*. 2005; 366:1736–1743.
129. Hananel N, Gordon PH. Re-examination of clinical manifestations and response to therapy of fissure-in-ano. *Dis Colon Rectum* 1997; 40(2):229–233.
130. Eshghi F. The efficacy of L-arginine gel for treatment of chronic anal fissure compared to surgical sphincterotomy. *Journal of Medical Sciences* 2007;7(3):481–484.
131. Kenny SE, Irvine T, Driver CP, Nunn AT, et al. Double blind randomised controlled trial of topical glycerol trinitrate in anal fissure. *Arch Dis Childhood* 2001;85:404–407.

132. Penninckx F, Lestar B, Kerremans R (1992). The internal anal sphincter: mechanisms of control and its role in maintaining anal continence. *Baillieres Clin Gastroenterol* 6:193–214.
133. Griffin N, Acheson AG, Tung P, Sheard C, Glazebrook C, Scholefield JH. Quality of life in patients with chronic anal fissure. *Colorectal Dis.* 2004 Jan;6(1):39-44.
134. Ortiz H, Marzo J, Armendáriz P, DeMiguel M and Blasi ML. Fissure-in-ano. Alterations in continence and quality of life during disease and at six months after lateral subcutaneous internal sphincterotomy. *Cir Esp.* 2005;77(2):91-5.
135. Tsunoda A, Kashiwagura Y, Hirose K-I, Sasaki T, Kano N. Quality of life in patients with chronic anal fissure after topical treatment with diltiazem. *World J Gastrointest Surg* 2012 November 27; 4(11): 251-255.
136. Lysy J, Israeli E, Levy S, Rozentzweig G, Strauss-Liviatan N, Goldin E. Long-term results of “chemical sphincterotomy” for chronic anal fissure: a prospective study. *Dis Colon Rectum* 2006;49:858-64.
137. Arroyo A, Perez F, Serrano P, Candela F, Lacueva J, Calpena R. Surgical versus chemical (botulinum toxin) sphincterotomy for chronic anal fissure: long-term results of a prospective randomized clinical and manometric study. *Am J Surg* 2005;189:429-34.