

ЗАХВОРЮВАННЯ АНОРЕКТАЛЬНОЇ ЗОНИ: ГЕМОРОЙ

Тетяна Носальська, Інна Довга, Віктор Казмірчук,
Вікторія Євсюкова, Артур Мартинов

Інститут мікробіології та імунології ім. І. І.
Мечникова Національної академії медичних наук
України

За даними медичної статистики біля 20% дорослого населення у світі страждають на проктологічні захворювання, зокрема гемороєм, який є найбільш поширеною патологією аноректальної зони. З кожним роком ця цифра неухильно зростає. Частіше на гемороєм страждають люди віком після 45 років, але

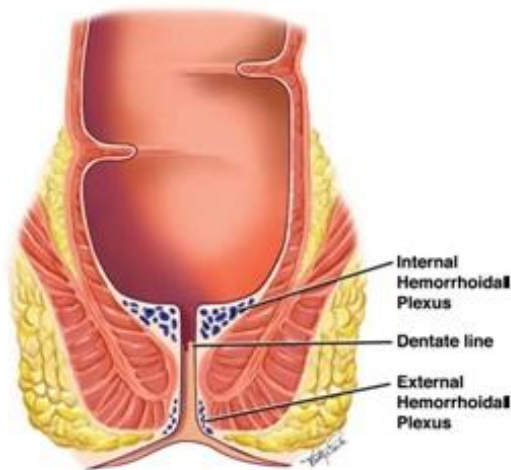


Рис. 1. Нормальна аноректальна зона

До етіологічних факторів гемороєм традиційно відносять:

- закреп (у тому числі при незбалансованому харчуванні та нестачі рослинної клітковини і екстрактивних речовин у раціоні);
- дисфункцію прямої кишки різного генезу, яка викликає спастичний стан сфінктеру прямої кишки і необхідність частого і тривалого натужування при дефекації (наприклад, при спаечній хворобі в порожнині малого тазу, психічно-емоційних порушеннях);
- перманентне порушення венозного кровообігу в нижній частині тіла (при тривалому стоянні на ногах, малорухомому способі життя, підйомі ваги, ожирінні, бронхіальній астмі);
- зловживання алкоголем, жирними стравами, а також прийом лікарських препаратів, які порушують портосистемний кровообіг. Цей стан, який призводить до уповільнення кровотоку в портальній системі, сприяє розвитку простого гемороєм, котрий необхідно відрізняти від варикозного розширення вен прямої

кишки, яке зустрічається більш ніж у 40% хворих з хронічною портальною гіпертензією різної етіології;

Гемороєм – це розширення і запалення вен анальної області, які виходять з гемороїдального сплетення.

Гемороєм поділяється на 2 види: внутрішній гемороєм і зовнішній гемороєм [3]. Зовнішній гемороєм спричинений кількома захворюваннями, тоді як внутрішній гемороєм спричинений декількома факторами як індивідуальними, соціальними, так і екологічними [4]. Однак точність захворюваності важко визначити, оскільки пацієнти схильні шукати самолікування замість медикаментозного лікування.

Поява гемороєм є наслідком порушеної гемодинаміки та запалення в судинах гемороїдальних сплетень, що часто супроводжується тромбозом, варикозним розширенням та склерозом вен, ускладнюється кровотечею.

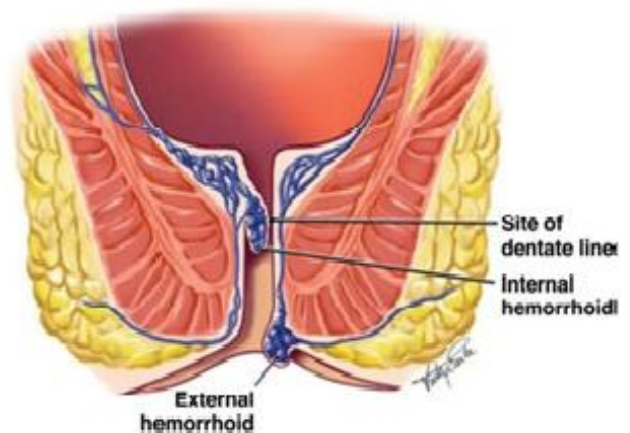


Рис. 2. Ілюстрація внутрішнього гемороєм, який починає пролабувати анальний канал і зовнішній гемороєм

кишки, яке зустрічається більш ніж у 40% хворих з хронічною портальною гіпертензією різної етіології;

- хронічні запальні захворювання аноректальної зони і органів малого тазу: бактерійний сальпінгофорит, простатит або цистит, які призводять до запалення судинних утворень, порушення гемодинаміки і лимфогенного розповсюдження інфекцій у гемороїдальні сплетення;

- вагітність - гострий гемороєм у жінок найчастіше розвивається при повторенні вагітності та в 2-3 триместрах [5-7].

Було розроблено чотири теорії щодо патофізіології гемороєм. По-перше, було показано, що теорія про варикозне розширення вен є хибною [8], оскільки зараз загальновизнано, що гемороєм не є варикозом [9]. Теорії про судинну гіперплазію (теорія про те, що гемороєм нагадує ерективну тканину статевого члена) і гіпертонус внутрішнього анального сфінктера частково правдиві, але їх не можна повністю прийняти [8,10,11]. Загальноприйнятою є теорія ковзного анального каналу, або теорія подушки, яка

постулює аномальне ковзання подушок через анальний канал як основну патофізіологічну подію [8].

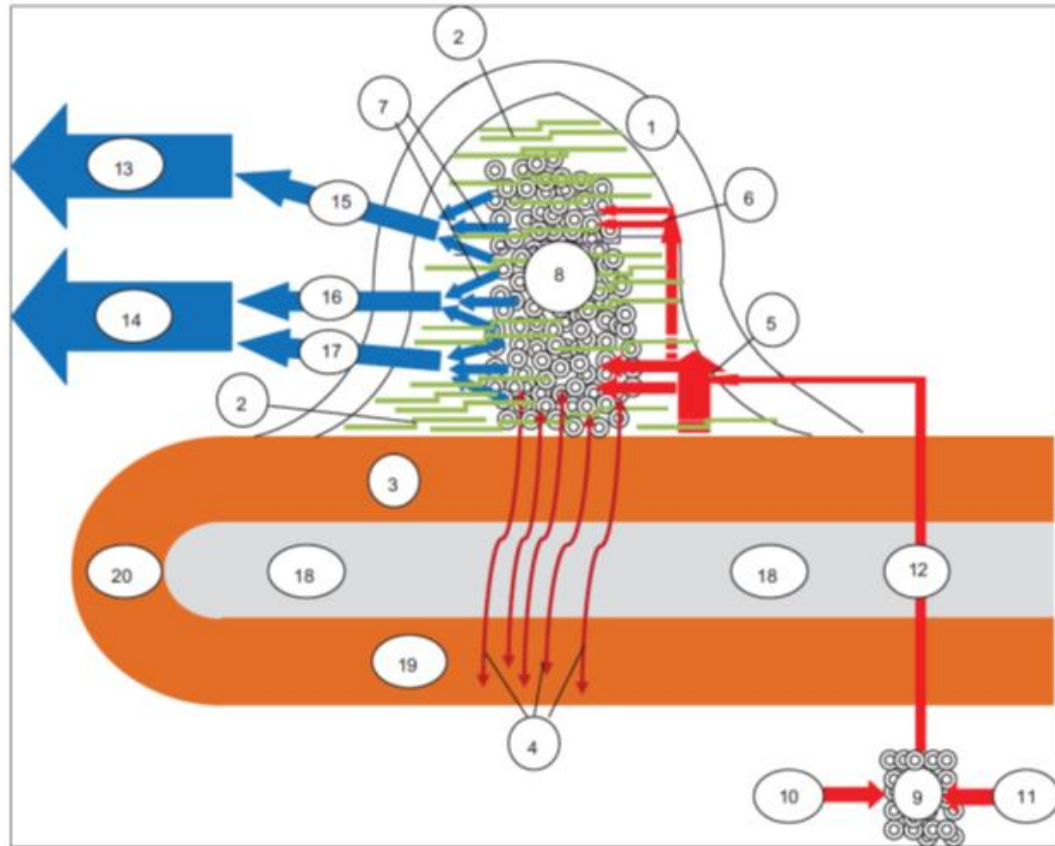


Рис. 3. Схематичне зображення анатомії анальної подушки.

Анальна подушка складається з несудинної частини (перехідний епітелій – 1, підслизова сполучна тканина – 2 і м'яз Трейтца, який має 2 елементи, анальний підслизовий м'яз – 3 і підвішувальна зв'язка слизової оболонки або зв'язка Парка – 4). і судинну частину (малі артеріоли - 5, дрібні артеріоли - 6, дрібні венули - 7 та прямі артеріоло-венулярні анастомози між артеріолами та венулами, які утворюють підшкірну губчасту мережу капілярів, синусоїди – 8). Артеріальна кров із реторектального сплетення - 9 (утвореного SRA -10 і MRA -11) постачає синусоїдальне сплетення через 3 кінцеві артеріальні гілки (тут показана одна з них - 12). Перш ніж перетворитися на синусоїди - 8, кінцева гілка у власній пластинці ділиться на дрібні - 5 і крихітні - 6 артеріоли. Ці маленькі та крихітні артеріоли є джерелом кровотечі, коли анальна подушка перетворюється на анальний вузлик. Синусоїдний дренаж здійснюється через крихітні венули - 7, які спрямовують венозну кров як у портальний кровотік - 13 (через SRV -15), так і в системний кровотік - 14 (переважно через MRV -16 і меншою мірою через IRV -17). Скупчення синусоїдів щільно фіксується до внутрішнього анального сфінктера -18 анальним підслизовим м'язом -3 і підслизовою сполучною тканиною - 2 (яка простягається між синусоїдальними анастомозами) і до сполученого поздовжнього м'яза -19 підвішувальною зв'язкою слизової оболонки-4. Анальний підслизовий м'яз -3 вважається безперервною з'єднаною поздовжньою м'язом -19;

останній, як вважають, утворює петлю -20 на нижньому кінці внутрішнього анального сфінктера.

IRV - нижня ректальна вена; MRA - середня прямокишкова артерія; MRV - середня ректальна вена; SRA - верхня прямокишкова артерія; SRV - верхня ректальна вена

Незалежно від точок ініціації, загальновизнаними є 4 основні патофізіологічні події: по-перше, процес ковзання анальних подушок; по-друге, руйнування сполучної тканини подушки; по-третє, зменшення венозного повернення від синусоїдів до верхньої (SRV) і середньої (MRV) вени прямої кишки під час дефекації; по-четверте, застій крові всередині розширеного сплетення.

Хронічне підвищення внутрішньочеревного тиску в поєднанні з відсутністю клапанів у венах прямої кишки може обмежити венозний дренаж із синусоїдів під час дефекації, що призводить до аномальної дилатації артеріоло-венулярних анастомозів внутрішнього гемороїдального сплетення [10,12]. Пряме положення людини, вагітність, ожиріння, асцит [12], напруження під час дефекації [8,13], надмірний час, проведений в туалеті [13], напружений підйом [8] і виснажливі фізичні вправи [9] можуть спричинити надмірне збільшення внутрішньочеревного тиску.

Багатьма клінічними дослідженнями встановлено, що найпоширенішими симптомами геморою – є кровотеча (близько 63%), біль (48%) і протрузія (39%) [10,14,15].

Лікування геморою включає медикаментозне лікування, не хірургічне амбулаторне лікування та хірургічне втручання [16]. Терапія першої лінії зазвичай включає зміну дієти з достатнім споживанням рідини та клітковини, а також уникнення напруження та обмеження тривалого часу на туалет [17]. Дані щодо клітковини були оцінені в систематичному огляді та мета-аналізі, який ідентифікував 7 досліджень лікування середньої якості. Досліджувалися харчові добавки з клітковиною, як правило, лушпиння іспагули (не харчові волокна) у пацієнтів із симптомами, виявлено, що симптоми геморою були покращені протягом короткого періоду за допомогою харчових волокон [18].

Основною метою медикаментозного лікування є контроль над гострими симптомами геморою, а не лікування основного геморою. Існує кілька сучасних препаратів і традиційної медицини, які доступні в різних форматах, включаючи таблетки, супозиторії, креми та серветки.

Для перорального застосування в лікуванні геморою найпоширенішими засобами є флеботоніки.

Флеботоніки – різномірний клас лікарських засобів рослинного походження, які, як вважається, покращують тонус вен, стабілізують проникність капілярів і підвищують лімфатичний дренаж. Існує ряд різних флеботоніків, які включають діосмін, троксерутин, гідроксиетилрутозид і добезилат кальцію.

Клінічні дослідження свідчать про користь використання флеботоніків при симптоматичному геморої. Порівняно з контрольною групою, флеботоніки зменшували кровотечу (співвідношення шансів [OR], 0,12; 95% ДІ, 0,06–0,58), свербіж (OR, 0,23; 95% ДІ, 0,07–0,79) і виділення або витік (BII, 0,12; 95% ДІ, 0,04–0,42). Побічними ефектами можуть бути легкі шлунково-кишкові розлади [19-21].

Амбулаторні втручання, призначені для облітерації геморою, включають лігування гумовою стрічкою, інфрачервону коагуляцію (IRC), біполярний зонд, зонд з нагрівачем, склеротерапію та кріотерапію. Ці форми терапії зазвичай призначені для пацієнтів з гемороєм I або II ступеня.

Зовнішній гемороїд часто лікують кремами та мазями для короткочасного полегшення. Внутрішній гемороїд добре реагує на ректальні супозиторії.

У людини пряма кишка складається з останніх 12-19 см товстої кишки, а епітелій прямої кишки утворений одним шаром стовпчастих або кубовидних клітин і келихоподібних клітин; площа його поверхні близько 200-400 см². Площа поглинаючої поверхні прямої кишки значно менша, ніж у тонкої кишки, оскільки в першій відсутні ворсинки та мікрворсинки. Однак епітелій у прямій кишці та верхніх відділах кишкового тракту гістологічно подібні, що дає їм порівнянну здатність поглинати ліки. Вени прямої кишки включають верхню гемороїдальну вену, яка впадає в нижню брижову і порталну систему, а також середню і нижню гемороїдальні вени, які входять в системний венозний кровообіг через внутрішні клубові вени. Однак маловідомий факт, що нижні та середні гемороїдальні вени обходять печінку і не піддаються метаболізму першого проходження. Тому

препарати, що надходять через супозиторії в нижні і середні гемороїдальні вени, всмоктуються швидко і ефективно. Пряма кишка є цікавою областю для всмоктування ліків, оскільки вона не буферизована і має нейтральний рН. Вона також має дуже низьку ферментативну активність, тому ферментативної деградації не відбувається. Ректальний слиз більш здатний переносити різноманітні подразнення, пов'язані з прийомом ліків, ніж слизова оболонка шлунка [22].

Аноректальна фізіологія забезпечує достатню площу поверхні для всмоктування ліків. Площа поверхні також проникна для неіонізованих препаратів. Рецептури супозиторіїв є досить ефективними на різних основах для збільшення всмоктування та зменшення ускладнень. Процес осмосу дозволяє препарату переходити з носія в супозиторіях через оболонку прямої кишки і в гемороїдальні вени. Чим вища концентрація та більша розчинність, тим ефективніша передача ліків [23]. Декілька місцевих факторів хазіяна можуть впливати на всмоктування в прямій кишці: шар слизу, змінний об'єм ректальної рідини, базальна клітинна мембрана, щільні з'єднання та внутрішньоклітинні компартменти можуть становити місцеві бар'єри для всмоктування ліків; в залежності від гістологічних факторів і від молекулярної структури введеного препарату.

Ректальні супозиторії для лікування геморою включають місцеві анестетики, кортикостероїди, вазоконстриктори, антисептики, кератолітики, засоби захисту (такі як мінеральні олії та какао-масло), в'язучі засоби (речовини, що викликають коагуляцію) і інші інгредієнти.

Дослідження асортименту лікарських засобів (ЛЗ) для ректального застосування за видом лікарської форми в Україні вказує на те, що він складається з мазей, кремів та супозиторіїв, переважають супозиторії – 55,9 % та мазі – 35,3%, креми займають 8,8 %. Порівняння асортименту ЛЗ для ректального застосування, що використовують для лікування геморою, дає можливість стверджувати, що на ринку України домінує фармацевтична продукція іноземного виробництва – 61,7 %, із них 29,4 % асортименту належить супозиторіям, мазям – 23,5 %, а кремам лише 8,8 %. Основну частину асортименту продукції для ректального застосування вітчизняних виробників займають супозиторії – 26,5 % та мазі – 11,8 % [24].

Виходячи з аналізу складу ЛЗ для ректального застосування, у разі консервативного лікування геморою використовують як моно-, так і комбіновані препарати, протимікробні (сульфаніламід), протизапальні, антисептичні (трибензид, гідрокортизон, преднізолону ацетат та преднізолону капронат, монохлоркарвакрол, іхтаммол, флуокортонупівалат, левоментол, камфора), місцеві знеболювальні (полідоканол), місцеві анестетики (лідокаїн, гідрохлорид, бензокаїн), альфа-адреноміметик (фенілефрин, гідрохлорид), препарати *E. coli*, ранозагоювальні (декспантенол, жир печінки акули, софори японської настойка, перстачу настойка, деревію настойка, прополісу настойка, карофілен) [25,26].

Аналіз фармацевтичного ринку України свідчить про відсутність препаратів місцевої дії, склад і дія яких відповідали б сучасним патогенетичним уявленням і підходам фармакотерапії проктологічних захворювань, зокрема комбінованих препаратів у формі супозиторіїв, що ефективно знижують запальні явища слизової оболонки прямої кишки та одночасно чинять протимікробну і знеболювальну дію.

Враховуючи багатокомпонентність клінічної картини проктологічних захворювань, для місцевої консервативної терапії доцільно вибирати лікарський препарат, що впливає відразу на кілька ланок процесу.

Для вирішення проблеми консервативного лікування цієї групи захворювань актуальною є розробка препаратів на основі рослинної сировини, які мають широкий спектр терапевтичної дії, у комбінації з синтетичними речовинами знеболювальної та протизапальної дії, що здатні чинити комплексний вплив на ключові ланки патогенезу їхнього розвитку та головні клінічні прояви.

В ДУ «ІМІ НАМН» України для лікування захворювань аноректальної зони, створено супозиторії, які містять 5% ефірної олії хмелю та диклофенак натрію.

В ефірній олії шишок хмелю виявлено 23 ароматичні сполуки, а також містяться сірковмісні сполуки. Фармакологічне дослідження ряду біологічно активних речовин хмелю (ефірної олії, натрію-лупулінату, екстракту хмелю) показало, що зі збільшенням їх дози відмічається посилення седативної дії, зменшення больових рефлексів, зниження порога больової чутливості.

При дослідженні седативної та гіпнотичної дії різних фракцій екстракту шишок хмелю та очищених індивідуальних сполук встановлено, що нейротропна активність засобів з хмелю обумовлена вмістом у них 2-метил-3-бутен-2-олу, який за структурою подібний до відомої синтетичної сполуки з гіпнотичною дією -

метилпентинолу. Відома протизапальна активність ефірної олії хмелю, яка в основному залежить від гумулону –потужного інгібітору експресії циклооксигенази-2 (ЦОГ-2) через взаємодію з NFκB, що призводить до вираженої протизапальної активності. Альфа-гумулен, який застосовувався або перорально, або у вигляді аерозолу, демонстрував помітні протизапальні властивості на мишачій моделі алергічного запалення дихальних шляхів, ефект, який, ймовірно, був опосередкований через зменшення медіаторів запалення, експресії молекули адгезії та активації факторів транскрипції.

Відомі антиоксидантні властивості ефірної олії та інших компонентів хмелю. Більшість поліфенолів хмелю виявляють нижчу або вищу активність. Антиоксидантні ефекти були підтверджені різними методами для монотерпенових вуглеводнів, що зустрічаються в хмелі, таких як β-пінен і γ-терпінен, які в концентраціях від 50 до 1000 мкг/мл, демонстрували різні ефекти при використанні аналізу β-каротин/ліноленова кислота та методу DPPH.

Антибактеріальна активність різних фракцій хмелю, переважно щодо грампозитивних бактерій, відома багато років і добре задокументована. Значний обсяг досліджень в основному вказує на високий антибактеріальний потенціал щодо грампозитивних бактерій, будь то екстракти хмелю, багаті на пренільовані цилфлороглюцини і халкони, або ефірна олія хмелю. Таким чином, біологічно активні речовини хмелю зумовлюють усю широту його фармакологічної активності [27].

Для збільшення протизапальної дії ефірної олії хмелю до складу допоміжних речовин лікарського засобу введено нестероїдний протизапальний засіб (НПЗЗ) – диклофенак натрію. Введення диклофенаку натрію обумовлено синергізмом між НПЗЗ і біологічно активними речовинами ефірної олії хмелю [28,29].



Рис. 4. Структурна формула диклофенаку натрію

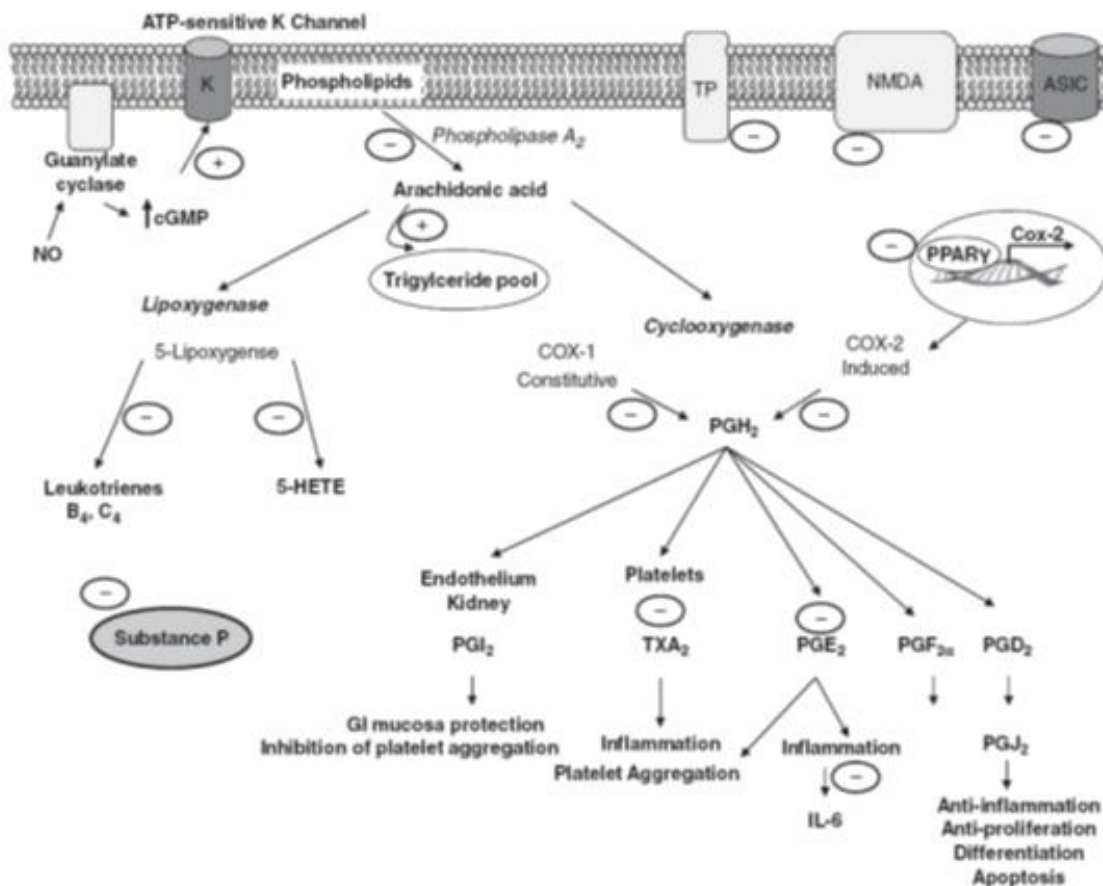
При застосуванні диклофенаку натрію зменшується вираженість обумовлених запальним процесом, болю, набряку та знижується температура

тіла. Крім цього, диклофенак натрію пригнічує агрегацію тромбоцитів, що індукується аденозиндифосфатом та колагеном. Широкий спектр фундаментальних наукових,

доклінічних та клінічних досліджень, проведених останніми роками, свідчить про те, що диклофенак натрію має фармакологічні та фармакодинамічні властивості, відмінні від інших НПЗП. Передбачається

наявність у диклофенаку натрію ширшого спектру фізіологічних ефектів, ніж вважалося раніше.

На мал. 5 представлений механізм дії диклофенаку натрію.



Мал. 5. Механізми дії диклофенаку натрію

Цікаві результати отримані при вивченні антибактеріальної активності диклофенаку натрію. Автори дослідили антимікробну дію 10 протизапальних препаратів проти 11 грампозитивних та грамнегативних бактерій. Більшість збудників виявилися чутливими (помірно- або високочутливими) до диклофенаку натрію. Відтак цей препарат протестували *in vitro* проти 397 бактерій, більшість з них пригнічувалася диклофенаком натрію у концентраціях 50-100 мкг/мл (проти *Escherichiacoli*, *Salmonellaspp.*, *Shigellaspp.*, *Vibriocholerae*, *Staphylococcusaureus*. Найнижчий показник MIC₅₀ проти *Brucella species* (16 мкг/мл) [30].

При вивченні протимікробної активності диклофенаку натрію, встановлено, що препарат продемонстрував пригнічення росту бактерій. Так, в концентрації 50 мкг/мл диклофенак показав 16 мм інгібування *Staphylococcus aureus* не продемонстрував жодного інгібуючого ефекту при концентрації 25 мкг/мл, 21 мм інгібування при 100 мкг/л. *Bacillus subtilis* продемонстрував 18 мм інгібування при 25 мкг/л, 16 мм інгібування при 50 мкг/мл, 19 мм

інгібування при 100 мкг/мл. *Pseudomonas aeruginosa* продемонструвала пригнічення 24 мм при 25 мкг/мл, 25 мм при 50 мкг/мл, 26 мм при 100 мкг/мл. *Salmonella typhi* продемонструвала інгібування 22 мм при 25 мкг/мл, 23 мм при 50 мкг/мл, 22 мм при 100 мкг/мл. *Escherischia coli* показала зону інгібування 24 мм при 25 мкг/мл, 25 мм при 50 мкг/мл, 25 мм при 100 мкг/мл.

Диклофенак натрію експонував *in vitro* інгібіторну дію проти 45 різних штамів бактерій при концентрації 10-25 мкг/мл [31,32]. Дослідження клінічних штамів *Escherischiacoli* в лікарнях показало, що диклофенак продемонстрував антибактеріальну активність проти багатьох штамів бактерій від (5 - 50) мкг/мл і був ефективним у лікуванні інфекцій сечовивідних шляхів [33]. Диклофенак був бактерицидним при 40 мкг/мл для *Mycobacterium tuberculosis* [34]. Диклофенак, який вводили самкам мишей проти *Listeria monocytogenes* у дозі 2,5 мкг/мл, зменшував кількість бактерій у печінці та селезінці. Він продемонстрував інгібіторну дію при 50 мкг/мл і бактерицидну дію при 100 г/мл на *Listeria monocytogenes* [35,36].

Таблиця. Середня зона пригнічення диклофенаком натрію деяких збудників хвороб людини

Препарат, доза	<i>Escherischia coli</i>	<i>Salmonella typhi</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
Зона затримки росту					
Diclofenac 25 мкг/мл	24 мм	22 мм	24 мм	18 мм	No activity
Diclofenac 50 мкг/мл	25 мм	23 мм	25 мм	16 мм	16 мм
Diclofenac 100 мкг/мл	25 мм	22 мм	26 мм	19 мм	21 мм

Диклофенак натрію виявив виражену антибактеріальну дію проти *E. faecalis* у концентраціях 50 мкг/мл і вище [37].

Таким чином, можна зробити висновок, що диклофенак має виражену антибактеріальну дію проти багатьох грамнегативних і грампозитивних мікроорганізмів. Введення цього НПЗЗ в склад супозиторіїв для лікування проктологічних захворювань, є доцільним і обґрунтованим.

Експериментальними дослідженнями встановлено, що комбіновані супозиторії, що містять ефірну олію хмелю і диклофенак натрію проявляють антимікробну, протизапальну, ранозагоювальну та мембранстабілізуючу дії, тобто їх застосування для лікування захворювань аноректальної зони є патогенетично обґрунтованим.

Diseases of the anorectal zone: hemorrhoids

Tetyana Nosalska, Inna Dovga, Viktor Kazmirschuk, Victoria Yevsyukova, Arthur Martynov

The article provides data on diseases of the anorectal zone, in particular hemorrhoids. The etiology, pathogenesis and methods of hemorrhoid treatment are described. The most common method of treating internal hemorrhoids is the use of suppositories. Rectal suppositories for the treatment of hemorrhoids include local anesthetics, corticosteroids, vasoconstrictors, antiseptics, keratolytics, protective agents (such as mineral oils and cocoa butter), astringents (substances that cause coagulation) and other ingredients. A study of the range of medicinal products for rectal use by type of dosage form in Ukraine indicates that it consists of ointments, creams and suppositories, suppositories prevail - 55.9% and ointments - 35.3%, creams occupy 8.8%. A comparison of the range of drugs for rectal use used to treat hemorrhoids allows us to state that the Ukrainian market is dominated by pharmaceutical products of foreign production - 61.7%, of which 29.4% of the range belongs to suppositories, 23.5% to ointments, and only 8.8% to creams. The main part of the range of products for rectal use of domestic manufacturers is occupied by suppositories - 26.5% and ointments - 11.8%. In the State Institution "Immunology and Microbiology of the NAMS" of Ukraine, suppositories containing 5% hop essential oil and diclofenac sodium have been created for the treatment of diseases of the anorectal zone. According to the literature, biologically active substances of hops, including essential oil, exhibit antimicrobial, anti-inflammatory, antioxidant, sedative, membrane-stabilizing effects. The antibacterial activity of various hop fractions, mainly against gram-positive bacteria, has

been known for many years and is well documented. A significant amount of research mainly indicates a high antibacterial potential against gram-positive bacteria, whether it is hop extracts rich in prenylated cyphloroglucins and chalcones, or hop essential oil. To increase the anti-inflammatory effect of hop essential oil, diclofenac sodium was introduced into the composition of the excipients of the drug. The introduction of diclofenac sodium is due to the synergism between NSAIDs and biologically active substances of hop essential oil. Experimental studies have shown that combined suppositories containing hop essential oil and diclofenac sodium exhibit antimicrobial, anti-inflammatory, wound healing and membrane-stabilizing effects, i.e. their use for the treatment of diseases of the anorectal zone is pathogenetically justified.

Keywords: hemorrhoids, human, treatment

References

1. Gami B. Hemorrhoids – a common ailment among adults, causes & treatment: a review. *Int J Pharm PharmSci*. 2011; 3(Suppl 5):5-12.
2. Lohsiriwat V. Treatment of hemorrhoids: A coloproctologist's view. *World J Gastroenterol*. 2015;21(31):9245–9252. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i31.9245>
3. Mott T., Latimer K., Edwards C. Hemorrhoids: diagnosis and treatment options. *Am. familyphysic*.2018; 97(3):172-179.
4. Octavia ZN, Suryaningtyasb W. Factors Affecting The Incidence of Hemorrhoids: A Literature Review. *IJRP*. 2024;140(1); 658-661. DOI: [10.47119/IJRP1001401120245918](https://doi.org/10.47119/IJRP1001401120245918)
5. Cirocco WC. Reprintof: Why are hemorrhoids symptomatic? The pathophysiology and etiology of hemorrhoids. In *Seminarsin Colonand Rectal Surgery*. 2018;29(4):160-166. <https://doi.org/10.1053/j.scrs.2018.11.002>
6. Ali SA, Shoeb MFR. Study of risk factors and clinical features of hemorrhoids. *Intern. Surg. J*. 2017;4(6);1936-1939. DOI: <https://doi.org/10.18203/2349-2902.isj20172051>
7. Lee JH, Kim HE, Kang JH, Shin JY, Song YM. Factors associated with hemorrhoids in korean adults: korean national health and nutrition examination survey. *Korean J. family med*. 2014; 35(5); 227-236. DOI: <https://doi.org/10.4082/kjfm.2014.35.5.227>
8. Sun Z, Migaly J. Review of hemorrhoid disease: presentation and management. *Clin Colon Rectal Surg*. 2016; 29: 22-29. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0035-1568144>

9. Nivatvongs S. Hemorrhoids. In Gordon P, Nivatvongs S (editors): Principles and practice of surgery for the colon, rectum and anus, 3rd edition. Informa healthcare, New York London. 2007:143-166.
10. Ganz RA. The evaluation and treatment of hemorrhoids: a guide for the gastroenterologist. Clin Gastroenterol Hepatol. 2013;6:593-603. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2012.12.020>
11. Lohsiriwat V. Hemorrhoids: from basic pathophysiology to clinical management. World J Gastroenterol. 2012;18:2009-2017. DOI: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v18.i17.2009>
12. Fox A., Tietze PH., Ramakrishnan K. Anorectal conditions: hemorrhoids. FP Essent. 2014;419:11-19.
13. Hall JF. Modern management of hemorrhoidal disease. Gastroenterol Clin North Am. 2013;42:759-772.
14. Mazier WP. Hemorrhoids, fissures, and pruritus ani. Surg Clin North Am. 1994;74: 1277-1292. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0039-6109\(16\)46480-7](https://doi.org/10.1016/s0039-6109(16)46480-7)
15. Idrees JJ, Clapp M, Brady JT, Stein SL, Reynolds HL, Steinhagen E. Evaluating the accuracy of hemorrhoids: comparison among specialties and symptoms. Dis. Colon Rectum. 2019; 62(7):867-871. DOI: <https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000001315>
16. Madoff RD, Fleshman JW. American gastroenterological association technical review on the diagnosis and treatment of hemorrhoids. Gastroenterol. 2004;126(5):1463-1473. DOI: [https://doi.org/10.1053/S0016-5085\(04\)00355-5](https://doi.org/10.1053/S0016-5085(04)00355-5)
17. Rivadeneira DE, Steele SR, Ternent C, Chalasani S, Buie WD, Rafferty JL. Practice parameters for the management of hemorrhoids (revised 2010). Dis. colonrectum. 2011;54(9):1059-1064. DOI: <https://doi.org/10.1097/DCR.0b013e318225513d>
18. Alonso-Coello P, Mills ED, Heels-Ansdell D, López-Yarto M, Zhou QI, Johanson JF, Guyatt G. Fiber for the treatment of hemorrhoids complications: asystematic review and meta-analysis. ACG. 2006;101(1):181-188. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00359.x>
19. Perera N, Liolitsa D, Iype S, Croxford A, Yassin M, Lang P, Vanissum C. Phlebotonics for haemorrhoids. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2012;8(1):1-55. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004322.pub3>
20. Chiaretti M, Fegatelli DA, Pappalardo G, Venti MDS, Chiaretti AI. Comparison of centella with flavonoids for treatment of symptoms in hemorrhoidal disease and after surgical intervention: a randomized clinical trial. Sci. Reports. 2020;10(1):1-14. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-64772-0>
21. Lohsiriwat V, Sheikh P, Bandolon R, Ren DL, Roslani AC, Schaible K, Godeberge P. Recurrence rates and pharmacological treatment for hemorrhoidal disease: A systematic review. Advances Ther. 2023;40(1):117-132. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12325-022-02351-7>
22. Gupta PJ. Suppositories in anal disorders: a review. Eur. ReviewMed. Pharmacol. Sci. 2007;11(3): 165-170.
23. Zakharash MP, Poida OI. Application of preparations relief ultra and relief advance in practice of coloproctological department. Klin Khir. 2005;10: 9-12.
24. Glushchenko OM. Anactment - estimarials for rectal use, which is useful for the treatment of proctological diseases, in Ukraine. Pharma. magazine. 2023;78(1):14-24.
25. Oliynyk IM, Fedenko SM, Fedorovskaya MI. Analysis of the domestic pharmaceutical market of rectal drugs used for the treatment of proctological diseases. Pharmaz. J. 2018;1:81 - 86.
26. Compendium of medicines. Access mode: <https://compendium.com.ua>
27. Nosalska T, Dovha I, Martynov A, Kazmirschuk V, Batrak O. Pharmacological properties of biologically active substances of hops (*Humulus lupulus*). Annals of Mechnikov's Inst. 2023;(4):19-25. DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.10257400>
28. Erofeevskaya N. Essential oil made of hop cones: use in cosmetology. URL: :<https://sunmag.me/sovety/14-01-2014-efirnoe-maslo-iz-shishek-khmelya-primenenie-v-kosmetologii.html>.
29. Pérez GS, Zavala SM, Arias GL, Ramos M. Anti-inflammatory activity of some essential oils. J. Essential Oil Res. 2011;23(5): 38-44. DOI: <https://doi.org/10.1080/10412905.2011.9700480>
30. Annadurai S, Basu S, Ray S, Dastidar SG, Chakrabarty AN. Antibacterial activity of the antiinflammatory agent diclofenac sodium. Ind. J Exptl Biol. 1998;36(1):86-90.
31. Padma R, Yalavarthy PD. Screening of diclofenac for antibacterial activity against pathogenic microorganisms. Int J Adv Pharm Biol Chem. 2015;4(3):554-558.
32. Dutta NK, Kumar KA, Mazumdar K, Dastidar SG. In vitro and in vivo antimycobacterial activity of antiinflammatory drug, diclofenac sodium. Indian J Exp Biol. 2004;42(9): 922-927.
33. Dutta NK, Dastidar SG, Motohashi N, Shirataki Y. Diclofenac in the Management of E. coli Urinary Tract Infections. In Vivo. 2006;20(5): 613-619.
34. Dutta NK, Annadurai S, Mazumdar K, Dastidar SG, Kristiansen JE, Molnar J, Amaral L. Potential management of resistant microbial infections with a novel non-antibiotic: the anti-inflammatory drug diclofenac sodium. Int J Antimicrob Agents. 2007;30(3):242-249. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2007.04.018>
35. Dutta NK, Mazumdar K, Baek MW, Kim DJ, Na YR, Park SH, Park JH. In vitro efficacy of diclofenac against *Listeria monocytogenes*. Eur. J.Clin.Microbiol. Infect. Dis. 2008;27: 315-319. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10096-007-0439-5>
36. Dutta NK, Mazumdar K, Seok SH, Park JH. The anti-inflammatory drug diclofenac retains anti-listerial activity in vivo. Lett. Appl. Microbiol. 2008;47(2):106-111. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1472-765X.2008.02391.x>
37. Salem-Milani A, Balaei-Gajan E, Rahimi S, Moosavi Z, Abdollahi A, Zakeri-Milani P, Bolourian M. Antibacterial effect of diclofenac sodium on *Enterococcus faecalis*. J. dentistry (Tehran, Iran). 2013;10(1):16-22.