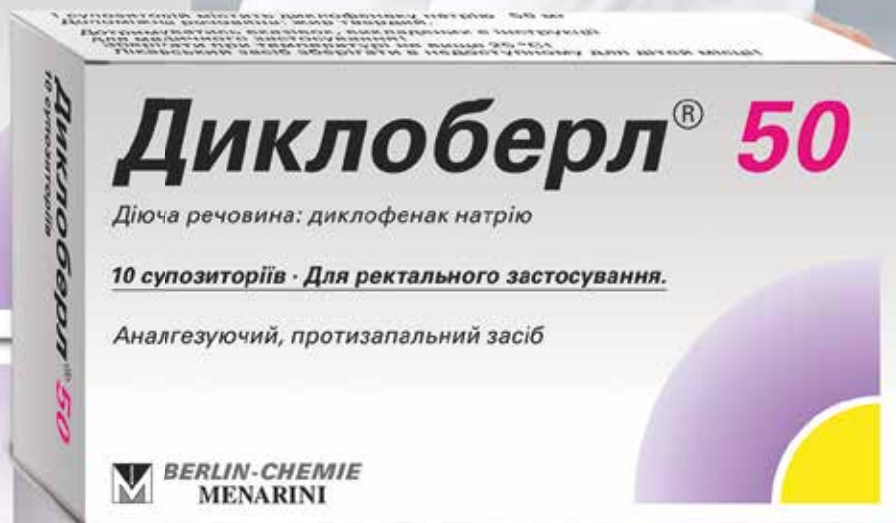
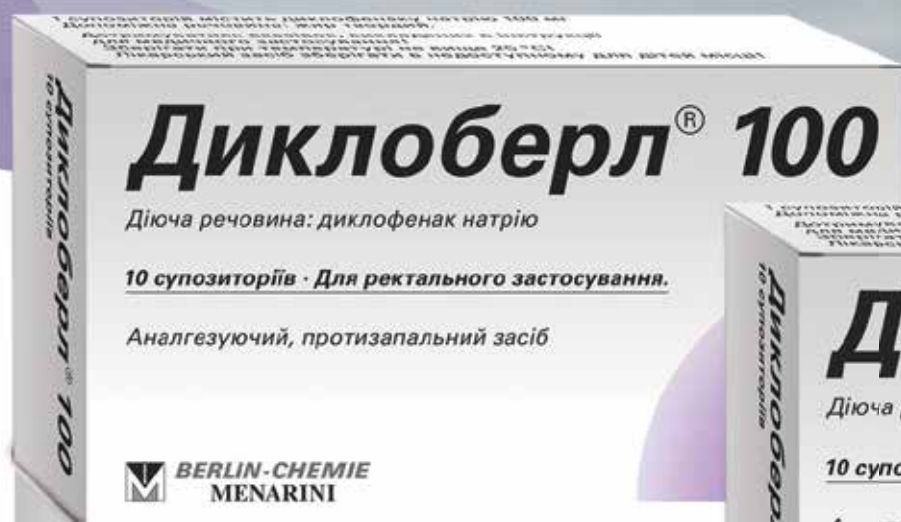


Диклоберл® diclofenac sodium

ДИКЛОФЕНАК № 1 В УКРАЇНІ¹



✓ «ЗОЛОТИЙ» СТАНДАРТ
ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ²

✓ ТОРПЕДОПОДІБНІ
СУПОЗИТОРІЇ³

Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я.

Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТХ M01A B05. **Склад:** Супозиторіїв: 1 супозиторій містить диклофенаку натрію 100 мг або 50 мг.

Показання. Запальні і дегенеративні форми ревматизму: ревматоїдний артрит, анкілозуючий спондиліт, остеоартрит, включаючи спондилоартрит. Больові синдроми з боку хребта. Ревматичні захворювання позасуглобових м'яких тканин. Посттравматичні і післяопераційні больові синдроми, що супроводжуються запаленням і набряком, зокрема після стоматологічних та ортопедичних операцій. Гінекологічні захворювання, які супроводжуються больовим синдромом і запаленням, наприклад, первинна дисменорея та аднексит. Напади мігрені. Гострі напади подагри. Як допоміжний засіб при тяжких запальних захворюваннях ЛОР-органів, які супроводжуються болісним відчуттям, наприклад, при фарингиті, отиті.

Протипоказання. Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини лікарського засобу, що перелічені у розділі «Склад». Активна форма виразкової хвороби/кровотечі або рецидивуюча виразкова хвороба/кровотеча в анамнезі (два або більше окремих епізоди діагностованої виразки або кровотечі). Кровотеча або перфорація шлунково-кишкового тракту в анамнезі, що пов'язані з попереднім лікуванням НПЗП. Гостра виразка шлунка або кишечника, кровотеча або перфорація. Тяжкі порушення функції печінки або нирок, печінкова недостатність, ниркова недостатність. Застійна серцева недостатність (NYHA II-IV); ішемічна хвороба серця у пацієнтів, які мають стенокардію, перенесли інфаркт міокарда; захворювання периферичних артерій та/або цереброваскулярні захворювання у пацієнтів, які перенесли інсульт або мають епізоди транзиторних ішемічних атак. Проктит. **Спосіб застосування та дози.**

Диклоберл® супозиторії 50 та 100 мг. Небажані ефекти можна мінімізувати шляхом застосування найнижчої ефективної дози впродовж найкоротшого періоду часу, необхідної для контролю симптомів. Не застосовувати внутрішньо, тільки для ректального введення. Супозиторії потрібно вводити у звичайну кишку якомога глибше, бажано після очищення кишечника. Початкова доза зазвичай становить 100-150 мг на добу. При невиражених симптомах, а також при тривалій терапії достатньо дози 75-100 мг/добу. Добову дозу розподілити на 2-3 прийоми. Для уникнення нічного болю або ранкової скутості до застосування препарату вдень призначати Диклоберл® 100 у вигляді ректальних супозиторіїв перед сном (добова доза препарату не повинна перевищувати 150 мг). При первинній дисменореї добову дозу підбирати індивідуально, зазвичай вона становить 50-150 мг/добу. Початкова доза може бути 50-100 мг/добу, але у разі необхідності її можна збільшити впродовж кількох менструальних циклів до максимальної, що становить 150 мг/добу. Застосування препарату слід починати після виникнення перших больових симптомів та продовжувати декілька днів, залежно від динаміки регресії симптомів.

Побічні реакції. Біль у грудях, набряк, інфаркт міокарда, інсульт, порушення кровотворення (анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, панцитопенія, агранулоцитоз), головний біль, сонливість, розлад зору та диплопія, дзвін у вухах, нудота, блювання, діарея, диспепсія, виразки шлунка і кишечника, що супроводжуються або не супроводжуються кровотечею, гастрит, стоматит, запор, панкреатит, екзантема, екзема, еритема, реакції підвищеної чутливості, такі як висипання на шкірі та свербіж, алергічний васкуліт, астма, підвищення рівня трансаміназ у крові, психотичні розлади, депресія, відчуття тривоги, безсоння, нічні жахіття та інше.

За повною детальною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування лікарського засобу, затвердженою наказом МОЗ (Диклоберл® супозиторії 100 мг від 04.02.2020 № 236 та 50 мг від 04.02.2020 № 236). Перед призначенням обов'яз-

ково уважно прочитайте інструкцію для медичного застосування лікарського засобу. **Виробник.** Диклоберл® супозиторії 50 мг та 100 мг: Берлін-Хемі АГ, Глінкер Бер 125, 12489 Берлін, Німеччина. № UA/9701/02/02, № UA/9701/02/02

Для особистого використання для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Матеріал для ознайомлення спеціалістів у галузі охорони здоров'я під час проведення конференцій, семінарів.

За додатковою інформацією про лікарський засіб звертайтеся за адресою:

Представництво «Берлін-Хемі/А. Менаріні Україна ГмбХ» в Україні, 02098, м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044)494-33-88, факс: (044) 494-33-89.

1. За результатами роздільного продажу лікарських засобів у грошовому вираженні в АТС-групі M01A B05 «Диклофенак» за січень 2019 – січень 2020 р., за даними аналітичної системи дослідження ринку «PharmXplorer»/«Фармстандарт» компанії «Proxima Research».

2. Pavelka K. A comparison of the therapeutic efficacy of diclofenac in osteoarthritis: a systematic review of randomised controlled trials. Current Medical Research and Opinion. 2012 Jan;28(1):163-78 Jan;28(1):163-788.

3. Інструкції для медичного застосування препарату (Диклоберл® супозиторії 100 мг від 04.02.2020 № 236 та 50 мг від 04.02.2020 № 236).

UA-DIC-02-2020-V1-Visual. Затверджено 03.03.2020



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Застосування диклофенаку натрію: сучасні дослідження, діючі протоколи та новітні аспекти

Безперервний пошук переконливих аргументів на користь використання того чи іншого препарату – це щоденна робота практикуючого лікаря. В умовах складної ситуації, спричиненої пандемією, цей пошук йде додатково з поправкою на зовнішні фактори, що наразі змінюються. У статті представлені сучасні підходи щодо застосування нестероїдних протизапальних препаратів у хворих урологічного профілю, зокрема диклофенаку натрію, при синдромі хронічного тазового болю та інших патологічних станах. Ключові слова: НПЗП, диклофенак натрію, Диклоберл®, ректальні супозиторії, урологічний синдром хронічного тазового болю, запальні захворювання органів малого таза, дисменорея, COVID-19.

Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), понад 30 млн людей у світі щодня приймають нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП). Відомо, що протизапальні препарати широко призначаються лікарями урологами та гінекологами у якості засобів для ефективної терапії болювого синдрому, який супроводжує цілу низку захворювань (тазовий біль, ниркова колька, абдоміналія, травматичні ураження органів, дисменорея тощо). Окрім того, додатковою протизапальною терапією потребують пацієнти при гострому циститі та пієлонефриті, загостренні простатиту, аднекситі, ендометриті. Доведена ефективність призначення та рівень безпеки препарату при нагальній ситуації з COVID-19 – сьогодні найбільш вагомими аргументами для кожного практикуючого лікаря.

НПЗП та виклик, пов'язаний із пандемією COVID-19

Глобальний надзвичайний стан, викликаний COVID-19, змусив лікарів ще більш виважено підходити до питання призначення препаратів, оцінюючи їх з точки зору не лише ефективності й безпеки, а й можливого впливу на прогресування симптомів у пацієнтів із COVID-19. НПЗП часто застосовують як терапію урологічних та гінекологічних захворювань і складову періопераційного ведення пацієнтів. Адаптувавши до доказової медицини НПЗП залишаються найбільш оптимальними засобами лікування запальних захворювань, які супроводжуються болювим синдромом. Аналіз статистичних даних дозволив встановити, що з понад 30 млн людей у світі, які щодня приймають НПЗП, близько 20% – стаціонарні хворі (Kowalski M. et al., 2015). Є підстави вважати, що НПЗП можуть бути потенційними інгібуєчими факторами для реплікації SARS-CoV, нуклеотидна послідовність якого на 99,8% гомологічна SARS-CoV2 (Fung S.Y. et al., 2020). Отже, НПЗП можуть мати як протизапальну, так і протівірусну активність (Amici C. et al., 2006). Однак справжня роль інгібіторів циклооксигенази (ЦОГ) у цитокіновому штормі та піроптозі, які спостерігаються при високопатогенному коронавірусі, досі не досліджена.

У 2020 році була опублікована наукова стаття «Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in urological practice in the COVID-19 era: Is “safe better than sorry”?» (Pradère V. et al., 2020), присвячена аспектам безпечності застосування НПЗП в урологічній практиці в епоху пандемії. На думку експертів Європейського агентства з лікарських засобів (The European Medicines Agency) та ВООЗ, при урологічній патології НПЗП мають додаткові переваги, яких не мають інші препарати. Це стосується позитивного впливу НПЗП, зокрема, на клубочкову фільтрацію, тиск у нирковій місці, перистальтику сечоводу та зменшення набряку останнього при лікуванні ниркової кольки. Спираючись на результати проведених досліджень, світові експерти дійшли єдиної думки, що використання НПЗП при урологічних захворюваннях в епоху COVID-19 має, як і раніше, здійснюватися за встановленими показаннями.

Прогнозований ефект за мінімального ризику побічних явищ

ВООЗ зазначає, що загалом майже 20% населення світу приймає НПЗП (Gómez-Acebo I. et al., 2018). Одним із найбільш вивчених та широко застосовуваних (зокрема, у хворих урологічного та гінекологічного профілю) препаратів цієї групи вважається диклофенак натрію. Результати численних досліджень довели, що він має оптимальні ефекти з точки зору протизапальної властивості, оскільки є одним із найпотужніших інгібіторів синтезу простагландинів серед усіх нестероїдних засобів (Селюк М.Н. та співавт., 2013).

Висока ефективність диклофенаку зумовлена механізми його дії. Висновки нещодавно опублікованого дослідження R.A. Alfaro et al. (2021) свідчать, що диклофенак блокує вироблення тромбоксанів, переважно тромбоксану В2 (ТХВ2), і є одним із найефективніших інгібіторів продукції (синтезу) простагландину Е2 (PGE2).

Диклофенак інгібує ЦОГ-1 і ЦОГ-2 відносно однаково, хоча дані деяких досліджень доводять, що він здатний до селективного інгібування ЦОГ-2, що приблизно у 4 рази перевищує інгібування ЦОГ-1 під час експериментів in vitro (Altman R. et al., 2015). Активність диклофенаку науковці порівнюють з активністю цефекоксибу (Altman R. et al., 2015), однак ступінь інгібування ЦОГ-2 у диклофенаку нижча, ніж у еторікоксибу та рофекоксибу, що зумовлює зменшення ризику серцево-судинних ускладнень. Отже,

можна впевнено стверджувати, що диклофенак має оптимальне співвідношення «ефективність/безпеку».

Урологічний синдром хронічного тазового болю: коли призначення НПЗП є найбільш доцільним?

За даними світової статистики, частота хронічного тазового болю серед жінок фертильного віку варіює від 14 до 32%, а серед жіночого населення загалом – від 2,1 до 24% (Augiyants I.R. et al., 2020). У контексті невітної статистики варто відзначити частий розвиток у таких хворих сексуальних розладів (до 70%), переважно у вигляді диспареунії (до 50%).

Урологічний синдром хронічного тазового болю (СХТБ), який включає інтерстиціальний цистит/синдром болю у сечовому міхурі (ІЦ/СБСМ) та хронічний простатит (ХП)/СХТБ, є поширеною проблемою серед населення, яка провокує порушення психоемоційного стану, спричиняє значне погіршення якості життя пацієнтів, аж до втрати працездатності. При цьому поширеність ХП/СХТБ серед чоловіків віком до 50 років становить 11,5% (Clemens J.Q. et al., 2019).

Вищезазначене свідчить про необхідність ґрунтовного розгляду питання застосування НПЗП у пацієнтів з урологічним СХТБ. До того ж ця патологія, як правило, супроводжується підвищеним рівнем прозапальних цитокінів (Paulis G. et al., 2003), що впливає на перебіг захворювання. У гайдлайні Європейської асоціації урології 2021 року (EAU Guidelines, 2021) НПЗП визначають як незамінний компонент комплексної терапії ХП/СХТБ (рівень доказовості ІА). Водночас результати дослідження І.І. Горпинченка та співавт. (2021) підтвердили ефективність диклофенаку у зменшенні запальних змін еякуляту, полегшенні симптомів простатиту та, що не менш важливо, послабленні депресії та тривог у пацієнтів із ХП/СХТБ. Однак для виключення можливих побічних ефектів при застосуванні НПЗП рекомендовано віддавати перевагу протизапальним препаратам у формі супозиторіїв (Hua S. et al., 2019).

Щодо застосування при ІЦ/СБСМ, то, згідно з даними дослідження Р.М. Nappo et al. (2014), ефективне й безпечне знеболення рекомендоване на всіх етапах лікування цієї патології. Саме завдяки доведеному терапевтичному ефекту, зокрема потужній анальгетичній дії, НПЗП включені до міжнародних протоколів лікування пацієнтів з урологічними захворюваннями, а також є невід'ємною складовою передопераційної терапії в урологічній практиці (American Urological Association – AUA Position statement: Opioid use, 2019).

Ефективність диклофенаку у терапії гінекологічних захворювань, доведена на практиці

Однією з головних проблем у гінекології вже багато років є запальні захворювання органів малого таза (ЗЗОМТ). Варто зазначити, що наразі спостерігається тенденція до зростання частоти хронічних уповільнених форм ЗЗОМТ, які провокують розвиток тазових гангліоневритів зі стійким болювим синдромом. Цей стан потребує невідкладного призначення раціональної терапії. Відповідно до сучасних протоколів та результатів досліджень диклофенак ефективно застосовується для лікування гінекологічних захворювань, які супроводжуються болювим синдромом та запаленням, зокрема первинної дисменореї та аднекситу.

Проаналізувавши результати клінічного дослідження, у якому вивчалась ефективність диклофенаку натрію (Диклоберл®) у лікуванні хронічних форм ЗЗОМТ неспецифічної етіології, можна з впевненістю стверджувати, що застосування препарату Диклоберл® у пацієнтів із ЗЗОМТ забезпечує терапевтичний ефект у 95,3% випадків, сприяючи інактивації медіаторів запалення та відновленню місцевого імунітету (Прилуцький О.І. та співавт., 2011). Про виражений анальгетичний ефект Диклоберлу свідчило статистично значуще зменшення тазового болю за шкалою ВАШ. Анальгетичний ефект НПЗП також широко використовується для лікування первинної дисменореї. Згідно з протоколом, НПЗП рекомендовані як терапія першої лінії для усунення болю (рівень доказовості ІА).

Переваги ректальних супозиторіїв та подвійна сила впливу на біль

Безумовними перевагами диклофенаку натрію (Диклоберл®) є доведений високий протизапальний та антиноцицептивний потенціал у поєднанні з високим профілем безпеки. Ці переваги зумовлюють оптимальне співвідно-

шення «ефективність/безпеку». До того ж можливість індивідуального підбору дози та доступність різних форм випуску (ректальні супозиторії, таблетки у кишковорозчинній оболонці, капсули пролонгованої дії, розчин для внутрішньом'язових ін'єкцій) дозволяють досягти високого рівня прихильності пацієнта до лікування. У контексті вибору оптимальної форми випуску препарату з точки зору швидкого та ефективного усунення болювого синдрому варто зазначити, що застосування ректальних супозиторіїв Диклоберл® сприяє досягненню максимальної концентрації діючої речовини у плазмі (C_{max}) вже через 30 хв (Диклоберл® 100 мг), забезпечуючи у такий спосіб швидке полегшення болю.

Окрім активної речовини (диклофенак натрію) до складу ректальних супозиторіїв Диклоберл® також входить пропілгалат – ефір галової кислоти з доведеними протизапальними (Singh M.P. et al., 2018), протимікробними (Borges A. et al., 2013), антиоксидантними (Usha T. et al., 2014), антидепресивними (Chhillar R. et al., 2013) та протипухлинними (Hsun et al., 2010) властивостями. Синергічна дія активної та допоміжної речовин чинить ще більший вплив на основні ланки одного патологічного процесу – запалення та біль.

Ректальний спосіб введення препарату має певні беззаперечні переваги порівняно з пероральним прийомом. По-перше, зменшується «ефект першого проходження», тобто препарат не піддається значному печінковому метаболізму при проходженні через ферментну систему CYP450, а отже, знижується ризик лікарських взаємодій. По-друге, за наявності дискомфорту у шлунку, нудоти чи блювання, у разі порушення свідомості або наявності протипоказань до проведення пероральної терапії ректальні супозиторії є незамінною лікарською формою (Ромелашвілі О.С. та співавт., 2008). По-третє, є можливість комбінування різних лікарських форм із метою досягнення більшого анальгетичного та протизапального ефекту. Ще однією важливою перевагою є те, що диклофенак у формі ректальних супозиторіїв меншою мірою екскретується у грудне молоко, тому його застосування безпечно під час грудного вигодовування.

Окремо слід відзначити унікальну торпедоподібну форму супозиторію, завдяки якій введення лікарського засобу у пряму кишку не потребує додаткового пальцевого проникнення. Ця властивість супозиторіїв робить їх застосування максимально комфортним для пацієнта, позбавляючи неприємних відчуттів.

Результати багатьох досліджень доводять високий анальгетичний ефект ректальних супозиторіїв Диклоберл®, зокрема у складі комплексної терапії пацієнтів із ХП/СХТБ (Мігов В.Г. та співавт., 2013). Дані дослідження В.В. Спіридоненка та співавт. (2017) свідчать, що застосування супозиторіїв Диклоберл® у пацієнтів із ХП/СХТБ, які отримували екстракорпоральну ударно-хвильову терапію, сприяло достовірному зменшенню болю за шкалою NIN-CPSI у 30-денний термін лікування на 48,4±1,8% (p<0,05) та демонструвало високий комплаєнс (за даними пацієнта – 77,7%, за даними лікаря – 81,4%). Дослідження Ю.Н. Гурженка та співавт. (2011) підтверджує ефективність ректальної форми препарату Диклоберл® у пацієнтів із ХП/СХТБ, зокрема його застосування сприяло зменшенню інтенсивності болювого синдрому у 81,8% чоловіків із ХП/СХТБ на 34-й день лікування.

На сьогодні існує достатньо даних на користь вираженої протизапальної дії ректальної форми диклофенаку під час виконання інвазивних методів дослідження в урологічній практиці. Так, Н. Naswir et al. (2008) довели, що ефект від застосування супозиторіїв диклофенаку натрію 100 мг порівнянний із дією, що чинить пероральний опіоїдний анальгетик морфін сульфат 10 мг, у зменшенні болю під час проведення трансректальної біопсії передміхурової залози під ультразвуковим контролем. Наукова робота М. Nadeem et al. (2012) містить вказівку на застосування супозиторіїв диклофенаку як превентивної анальгезії, що значно знижує інтенсивність болю при проведенні гнучкої цистоскопії.

Таким чином, можна впевнено стверджувати, що з точки зору раціональності й ефективності диклофенак натрію є препаратом вибору для терапії запалення та болювого синдрому в урологічній і гінекологічній практиці. В епоху доказової медицини висновки численних міжнародних досліджень свідчать про те, що диклофенак натрію (Диклоберл®) має оптимальне співвідношення «ефективність/безпеку». Крім того, призначення його у формі супозиторіїв, доступних у декількох варіантах дозування з можливістю комбінування з іншими формами препарату, дозволяє підвищити комплаєнс, мінімізувати ризик побічних ефектів та якнайшвидше досягти результату лікування.

Підготувала Дарина Чернікова