

# Диклоберл® diclofenac sodium

**ДИКЛОФЕНАК  
№ 1 В УКРАЇНІ**  
за призначеннями лікарів<sup>1</sup>



✓ **Показаний для лікування гінекологічних захворювань, які супроводжуються больовим синдромом і запаленням<sup>2</sup>**

✓ **Торпедоподібні супозиторії для ректального застосування<sup>2</sup>**

Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я. Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу Диклоберл 50, 100.

**Склад:** Супозиторії: 1 супозиторій містить диклофенаку натрію 100 мг або 50 мг.  
**Фармакотерапевтична група.** Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу Диклоберл 50, 100. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТХ M01A B05.

**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 пряму 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 скрутості до застосування препарату вдень призначати Диклоберл® 100 у вигляді ректальних супозиторіїв перед сном (добова доза препарату не повинна перевищувати 150 мг). При первинній дисменорей 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, набряки, 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 лікар-

ського засобу, затверджено наказом МОЗ (Диклоберл® супозиторії 100 мг №657 від 07.04.2023 та 50 мг №498 від 16.03.2023). Перед призначенням обов'язково уважно прочитайте інструкцію для медичного застосування лікарського засобу.  
**Виробник.** Диклоберл® супозиторії 50 мг та 100 мг: Берлін-Хемі АГ, Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина. № UA/9701/02/02, № UA/9701/02/01 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.

1. За результатами призначень лікарів лікарських засобів в АТС-групі M01A B05 «Диклофенак» за період квартал 1 2022 - 1 квартал 2023 рр., за даними бази даних «PharmExplorer» ТОВ «Проксіма Рісерч», 2009-2023.  
2. Інструкції для медичного застосування препарату (Диклоберл® супозиторії 100 мг №657 від 07.04.2023 та 50 мг №498 від 16.03.2023).

UA-DIC-01-2024-V1-Print. Дата затвердження 07.02.2024.



**BERLIN-CHEMIE  
MENARINI**

# Лікування ХП/СХТБ: фокус на антиноцицептивні та протизапальні механізми дії диклофенаку натрію

**За визначенням робочої групи Міжнародного товариства з проблем утримання сечі (ICS), у чоловіків термін «урологічний синдром хронічного тазового болю (СХТБ)» включає хронічний простатит (ХП) або СХТБ (ХП/СХТБ). Серед пацієнтів, які перебувають під амбулаторним спостереженням із приводу простатиту, понад 90% осіб мають діагноз ХП/СХТБ, що свідчить про високу поширеність цього урологічного захворювання в загальній структурі (Yang C.C. et al., 2018). Саме з наявністю ХП пов'язують підвищений ризик розвитку нетримання сечі, доброякісної гіперплазії передміхурової залози (ДГПЗ), запальних процесів сечостатевої системи, утворення каменів, кіст у ПЗ та виникнення раку ПЗ (РПЗ). Адже відомо, що в генезі останнього відіграють роль різні фактори, зокрема ампліфікація та мутація генів, що кодують гени-супресори пухлини, онкогени, а також фактори росту та цитокіни [1, 2]. Учені довели, що інгібування запалення, у тому числі за допомогою нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), може зменшувати прогресування ХП та опосередковано впливати на зменшення ризику виникнення РПЗ. Водночас потужні анальгетичні властивості НПЗП дозволяють ефективно усувати хронічний тазовий біль та асоційовані з ним симптоми.**

**Ключові слова:** хронічний простатит, синдром хронічного тазового болю, запалення, рак передміхурової залози, нестероїдні протизапальні препарати, диклофенак натрію, Диклоберл®.

## Сучасне уявлення про природу хронічного тазового болю

Європейська асоціація урології (EAU, 2022) визначає хронічний тазовий біль як постійний або рецидивуючий епізодичний біль в ділянці таза, який часто асоціюється з негативними когнітивними, поведінковими, сексуальними або емоційними реакціями, а також із симптомами нижніх сечових шляхів (СНСШ) та проявами сексуальної дисфункції.

Термін «хронічний простатит» продовжують ототожнювати із синдромом первинного простатичного болю. Однак Консенсус Національного інституту охорони здоров'я США (NIH) [3] рекомендує розглядати простатит I-II категорій не як синдром первинного простатичного болю, а як специфічний тазовий біль, пов'язаний із захворюванням.

Популяційна поширеність симптомів простатиту коливається від 1 до 14,2% [4]. У різних континентах частота ХП/СХТБ варіюється в діапазоні від 8,4 до 25%, за даними Habermacher et al. (2006), Liang et al. (2009), Zhang et al. (2019). Повідомляється, що 35-50% чоловічого населення протягом життя, ймовірно, страждають від симптомів, асоційованих із ХП (McNaughton Collins et al., 2001; Pavone-Macaluso, 2007; Krieger et al., 2008; Gao et al., 2015). Ризик розвитку захворювання зростає з віком (чоловіки віком 50-59 років мають у 3,1 раза більший ризик, ніж молоді люди 20-39 років).

Серед ключових механізмів, які можуть спричинити СХТБ, виділяють такі:

- механізми персистуючого гострого болю (наприклад, пов'язані із запаленням або інфекцією), у яких можуть бути задіяні соматичні або вісцеральні тканини [5];
- механізми хронічного болю із залученням центральної нервової системи [6];
- емоційні, когнітивні, поведінкові та сексуальні реакції [7];
- зміна нейромоторних зв'язків у стані спокою [8].

## Діагностика та особливості менеджменту ХП/СХТБ

На сьогодні у клінічній практиці використовується класифікація, запропонована NIH, відповідно до якої ХП поділяється на чотири категорії [3].

**Категорія I.** Гострий бактеріальний простатит – із дизурією, лихоманкою, погіршенням загального самопочуття, вираженим болем ПЗ при пальпації.

**Категорія II.** Хронічний бактеріальний простатит – із менш вираженими клінічними проявами, ніж при гострій формі, без системних проявів та піурії.

**Категорія III.** Хронічний абактеріальний простатит – із запаленням, але без лабораторного підтвердження наявності мікроорганізмів у секреті ПЗ, бактеріоспермії та бактеріурії (ІІА) або незапальна

форма/СХТБ за відсутності збільшення концентрації лейкоцитів у секреті ПЗ, спермі та сечі (ІІВ).

**Категорія IV.** Безсимптомний перебіг запалення ПЗ – зі збільшенням концентрації лейкоцитів у секреті простати, спермі й/або сечі чи за умови гістологічно діагностованого запалення в ПЗ без клінічних проявів.

Більшість пацієнтів із ХП, окрім скарг на больові відчуття у малому тазі, відмічають порушення з боку сечовидільної системи (ніктурія, полакіурія, слабкий струмінь сечі при сечовипусканні), статевої системи (передчасна еякуляція, виникнення спонтанної ерекції), біль у зовнішніх статевих органах, промежині та поперековій частині хребта. Клінічний поліморфізм, зумовлений уростатевими, психологічними, імунологічними, неврологічними симптомами, вимагає особливих підходів до діагностики й лікування ХП/СХТБ.

Визначення тяжкості больового синдрому слід завжди проводити при зверненні пацієнта з метою оцінки прогресування ХП та відповіді на лікування. Крім цього, чоловік може вести щоденник самотійно, із зазначенням інтенсивності больових проявів, особливостей сечовипускання, статевої активності та використання анальгетиків. Якість життя у цієї категорії пацієнтів може бути дуже низькою порівняно з іншими хронічними захворюваннями [9]. Біль при ХП змушує чоловіків перериватися на відпочинок під час звичної повсякденної діяльності, що значно погіршує працездатність (виміряну за шкалою самооцінки), викликаючи депресивний стан та відчуття безпорадності [10]. Тому основним результатом лікування хворих на ХП/СХТБ є полегшення больових відчуттів.

Метааналіз Nickel et al. (2003) та Zhao et al. (2009) продемонстрував, що НПЗП на 80% є більш ефективними порівняно з плацебо в лікуванні хворих із ХП/СХТБ [11, 12]. НПЗП усувають (у 66% випадків) або частково полегшують (17%) дизурічні симптоми, сприяють зменшенню ознак запалення (54%) [13], що значно поліпшує якість життя у чоловіків із ХП [11]. Загалом, дані літератури вказують на те, що терапія із застосуванням НПЗП може мати багато переваг у таких пацієнтів [14].

## Диклофенак натрію в лікуванні хронічного тазового болю: огляд даних наукових досліджень

Менеджмент хронічного тазового болю потребує цілісного підходу з урахуванням його біологічних, психологічних та соціальних компонентів. Враховуючи складну етіологію ХП/СХТБ, кращим підходом у таких хворих є індивідуалізована мультимодальна терапія, яка обов'язково має включати, крім  $\alpha_2$ -блокаторів, протизапальні й/або знеболювальні засоби (анальгетики й/або нейромодулятори) [15].

EAU (2022) рекомендує призначення НПЗП (зважаючи на застереження та протипоказання) пацієнтам із ХП/СХТБ із метою анальгезії та зменшення симптомів захворювання (рівень доказовості 1A).

Відповідно до висновків Кокранівського систематичного огляду (Franco et al., 2020), НПЗП є однією з найефективніших груп препаратів для зменшення симптомів ХП/СХТБ [16]. Автори проаналізували п'ять досліджень (n=369), у яких порівнювалася ефективність НПЗП і плацебо в полегшенні больового синдрому. Було встановлено, що загалом середня різниця за шкалою оцінки симптомів ХП NIH-CPSI становила -2,56 із 95% довірчим інтервалом [ДІ] від -4,5 до -0,62 (p=0,001).

Диклофенак натрію є одним із найбільш широко застосовуваних НПЗП у хворих урологічного профілю. Препарат має оптимальні антиноцицептивні та протизапальні властивості. Диклофенак блокує вироблення тромбоксанів, переважно тромбоксану B2 (TXB2), і є одним із найефективніших інгібіторів синтезу простагландину E2 (PGE2). Крім того, він пригнічує субстанцію P та  $\gamma$ -рецептори, що активуються проліфератором пероксисом (PPAR- $\gamma$ ), блокують кислоточутливі іонні канали, а також інгібують N-метил-D-аспаратат-рецептори гіпералгезії (Gan T. J. et al., 2010).

Диклофенак має найнижчий  $T_{1/2}$  і найвищий середній коефіцієнт розподілу у м'язах тазового дна (1,9 год та  $0,85 \pm 0,53$  відповідно) порівняно з іншими НПЗП, що дозволяє розглядати його як препарат вибору для полегшення хронічного тазового болю [17]. Bristol Urology Associates рекомендують диклофенак для контролю запального болю у пацієнтів із ХП [18].

I. Gorynchenko et al. (2019) встановили, що прийом диклофенаку в дозі 100 мг/добу у складі комбінованої терапії хронічного абактеріального простатиту сприяє підвищенню рівня імунорегуляторного цитокіну інтерлейкіну (IL) 10, зниженню запального цитокіну фактора некрозу пухлини  $\alpha$ , а також зменшенню симптомів дизурії та болю (за шкалою NIH-CPSI та показниками урофлоуметрії) [19]. Ефективність диклофенаку в комплексній терапії пацієнтів із середньо-тяжкими і тяжкими симптомами ХП/СХТБ була також доведена у більш пізньому дослідженні I. Gorynchenko et al. (2021). Оцінка впливу даного лікування на динаміку рівнів цитокінів в еякуляті показала достовірне зниження концентрації прозапального IL-1 $\beta$  та підвищення протизапального IL-10, що свідчило про зменшення запалення ПЗ [20].

Ефективність і безпечність диклофенаку в дозі 100 мг/добу була проаналізована при лікуванні хворих на хронічний абактеріальний простатит, який супроводжувався інтенсивним больовим синдромом [21]. Після 15-20-денного застосування в режимі монотерапії пацієнти відзначали суттєве

зниження вираженості болювого синдрому (середня оцінка вираженості болю за шкалою NIN у модифікації О.Б. Лорана і А.С. Сегала знизилася від  $13,05 \pm 0,27$  до  $2,94 \pm 0,04$  бала), водночас у 58,9% хворих біль усувався до закінчення курсу лікування. Разом із тим диклофенак продемонстрував ефективність у покращенні якості життя ( $2,15 \pm 0,03$  бала порівняно з  $10,96 \pm 0,09$  бала до початку терапії), а також у поліпшенні васкуляризації ПЗ. Зареєстровані небажані ефекти були рідкими й статистично незначущими.

В.В. Спиридоненко та співавт. (2017) встановили, що застосування диклофенаку натрію у формі ректальних супозиторіїв у пацієнтів із ХП/СХТБ після проведеної екстракорпоральної ударно-хвильової терапії сприяло достовірному купіруванню болю за шкалою NIN-CPSI на  $48,4 \pm 1,8\%$  ( $p < 0,05$ ) впродовж 30 діб. Крім того, терапія диклофенаком характеризувалася високим комплаєнсом (за даними пацієнта – 77,7%, за даними лікаря – 81,4%) [22].

### Клінічно доведений профіль безпеки НПЗП

Безпека є чи не найголовнішим аспектом при виборі лікарських засобів. Високий профіль безпеки НПЗП як протизапального та знеболювального компонента терапії ХП/СХТБ був доведений у численних дослідженнях. За даними Національного дослідження здоров'я та харчування США (NHANES), оцінка великої репрезентативної когорти чоловіків 20-80 років у США продемонструвала, що регулярне та постійне застосування НПЗП не було пов'язане зі змінами сироваткового рівня тестостерону, співвідношення рівнів тестостерону й антимюллерового гормону або компенсованим гіпогонадизмом. Ці дані надають впевненості клініцистам і пацієнтам щодо безпечності використання НПЗП в аспекті змін гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної осі [23].

У дослідженні M.R. Ebadzadeh et al. (2019) застосування 100 мг диклофенаку натрію у формі ректальних супозиторіїв упродовж 30 днів сприяло статистично значущому зменшенню розміру ПЗ – з  $41,65 \pm 14,59$  мл до  $38,69 \pm 14,50$  мл, а також купіруванню ноктурії у пацієнтів із доброякісною гіперплазією ПЗ та СНСШ. При цьому жодних серйозних побічних ефектів зареєстровано не було [24].

За даними обсерваційного когортного дослідження за участю 446 пацієнтів, жоден з них не повідомив про серйозні серцево-судинні побічні реакції під час прийому терапевтичних доз диклофенаку впродовж 19 днів спостереження [25]. Систематичний огляд рандомізованих досліджень, проведених із метою вивчення печінкової токсичності НПЗП, виявив, що застосування диклофенаку не було асоційоване з підвищенням частоти серйозних побічних ефектів, пов'язаних із печінкою дисфункцією, госпіталізацій або летальних випадків [26].

### Значимість протизапального ефекту НПЗП при лікуванні ХП та ризик РПЗ

Відомо, що запалення, яке виникає внаслідок різноманітних фізіологічних порушень, є основною причиною та промотором РПЗ [27]. Запалення ПЗ пов'язане з індукцією цитокінів, хемокінів, факторів росту та активацією циклооксигенази 2 (ЦОГ-2), яка також надмірно експресується при РПЗ [28]. Хронічне запалення асоціюється з вищим ризиком розвитку раку порівняно з гострим запаленням.

Метааналіз L.K. Dennis et al. (2002), до якого увійшло 11 досліджень 1971-1996 років, надав статистичні докази того, що простатит є значним фактором ризику РПЗ [29]. Цей висновок узгоджується з багатьма попередніми біологічними та епідеміологічними дослідженнями [30, 31], які вказують на те, що медіатори запалення можуть сприяти канцерогенезу в ПЗ за рахунок багатьох сигнальних шляхів, які включають інгібування апоптозу, сприяння клітинній проліферації та індукцію втрати гена-супресора пухлини. Протизапальний агент диклофенак in vitro та in vivo продемонстрував здатність впливати на клітинні механізми онкогенезу.

E.D. Arisan et al. (2019) провели одне з найважливіших досліджень, у ході якого була доведена протипухлинна дія диклофенаку. Учені повідомили, що диклофенак здатний призупиняти клітинний цикл на рівні G2/M, індукувати апоптоз шляхом підвищення регуляції експресії гену Fas, каспази 3 та каспази 9,

а також генів-супресорів пухлини (Bax, Bak та Puma) [32]. Adamson et al. (2002) досліджували альтернативну мішень для НПЗП – PPAR- $\gamma$ -рецептор, активація якого зменшує проліферацію ракових клітин. Було показано, що диклофенак зв'язує цей рецептор у клінічно значущих концентраціях, що має виключне значення для лікування РПЗ [33]. Доведено, що диклофенак виявляє протипухлинну дію на клітинну лінію PC3, зменшуючи експресію фактора транскрипції MYC, який бере участь у клітинному рості та диференціації клітин. При цьому інгібується метаболізм глюкози в пухлинних клітинах через пригнічення ключових генів, таких як транспортер глюкози 1 (GLUT-1), лактатдегідрогеназа А (LDHA) і монокарбоксилатний транспортер 1 (MCT-1), оскільки вищі концентрації лактату були пов'язані з прогресуванням пухлини [34].

В експериментальних дослідженнях встановлено, що диклофенак посилює дію променевої терапії на клітини РПЗ, які експресують ЦОГ-2, а отже, є потенційним радіосенсибілізатором при лікуванні даної онкопатології [35].

### Диклофенак у формі ректальних супозиторіїв: ефективність, безпека та комфорт

Для досягнення швидкого та тривалого терапевтичного ефекту за мінімального ризику побічних явищ експерти рекомендують віддавати перевагу лікарським засобам у формі ректальних супозиторіїв (Hua S. et al., 2019). Висока біодоступність діючої речовини, порівнянна із такою при ін'єкційному введенні, мінімізація побічних ефектів із боку шлунково-кишкового тракту, зручність і безболісність введення диклофенаку натрію у формі ректальних супозиторіїв Диклоберл® (виробництво «Берлін-Хемі») є опцією вибору для лікування пацієнтів із ХП/СХТБ.

При введенні диклофенаку per rectum абсорбція діючої речовини відбувається через нижні гемороїдальні вени, завдяки чому вона швидко проникає у системний кровотік, оминаючи печінку. За такого способу застосування забезпечується надходження в організм діючої речовини в повному обсязі, незалежно від прийому їжі та супутньої фармакологічної терапії, зокрема антацидами.

Супозиторіям диклофенаку натрію властиве швидше досягнення його максимальної концентрації у крові з рівнем біодоступності 126% порівняно з кишковорозчинними таблетками (Гребенева Л.С., 1997). Окремо варто зазначити, що унікальна торпедоподібна форма супозиторіїв Диклоберл® позбавляє необхідності додаткового пальцевого проникнення при введенні свічки, мінімізуючи тим самим неприємні відчуття та підвищуючи комплаєнс пацієнтів. Основа супозиторіїв Диклоберл® забезпечує зберігання лікарського засобу при кімнатній температурі та запобігає подразненню слизової прямої кишки при введенні. Наявність декількох варіантів дозування дозволяє легко підбирати дозу препарату та коригувати її за необхідності.

**Урологічний СХТБ є серйозним чинником погіршення якості життя та зниження працездатності чоловіків у всьому світі. Враховуючи безпосередній ризик РПЗ, асоційований із ХП, фармакотерапія цього захворювання має бути спрямована на усунення болювого синдрому та зниження дії канцерогенних медіаторів запалення. Завдяки вираженому анальгетичному й протизапальному ефекту диклофенаку натрію (Диклоберл®) успішно застосовується при лікуванні ХП/СХТБ. Висока ефективність та доведений профіль безпеки препарату дозволяють розглядати його як ключовий компонент знеболювальної терапії в урологічній практиці.**

### Література

- Schrecengost R., Knudsen K.E. Molecular pathogenesis and progression of prostate cancer. *Seminars in Oncology*. 2013;40(3):244-258.
- Penna G., Mondaini N., Amuchastegui S. et al. Seminal plasma cytokines and chemokines in prostate inflammation: interleukin 8 as a predictive biomarker in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and benign prostatic hyperplasia. *European Urology*. 2007;51(2):524-533.
- Krieger J.N. et al. NIH consensus definition and classification of prostatitis. *JAMA*. 1999. 282:236.
- Krieger J.N. et al. Epidemiology of prostatitis. *Int J Antimicrob Agents*. 2008. 31 Suppl 1: S85.

- Linley J.E. et al. Understanding inflammatory pain: ion channels contributing to acute and chronic nociception. *Pflugers Arch*. 2010. 459:657.
- McMahon S.B. et al. Visceral pain. *Br J Anaesth*. 1995. 75:132
- Nickel J.C. et al. Prevalence and impact of bacteriuria and/or urinary tract infection in interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Urology*. 2010. 76: 799.
- Kutch J.J. et al. Altered resting state neuromotor connectivity in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: A MAPP: Research Network Neuroimaging Study. *Neuroimage Clin*. 2015. 8:493.
- McNaughton Collins M. et al. Quality of life is impaired in men with chronic prostatitis: the Chronic Prostatitis Collaborative Research Network. *J Gen Intern Med*. 2001. 16:656.
- Tripp D.A. et al. Catastrophizing and pain-contingent rest predict patient adjustment in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *J Pain*. 2006. 7: 697.
- Nickel J.C. et al. A randomized, placebo controlled, multicenter study to evaluate the safety and efficacy of rofecoxib in the treatment of chronic nonbacterial prostatitis. *J Urol*. 2003. 169: 1401.
- Zhao W.P. et al. Celecoxib reduces symptoms in men with difficult chronic pelvic pain syndrome (Category IIIA). *Braz J Med Biol Res*. 2009. 42: 963.
- Canale D., Scabicabarozzi I., Giorgi P., Turchi P., Ducci M., Menchini-Fabris G.F. Use of a novel non-steroidal anti-inflammatory drug, nimesulide, in the treatment of abacterial prostatovesiculitis. *Andrologia*. 1993;25(3):163-166.
- Ishiguro H., Kawahara T. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and prostatic diseases. *Biomed Res Int*. 2014;2014:436123. doi: 10.1155/2014/436123. Epub 2014 May 12. PMID: 24900965; PMCID: PMC4036408.
- Nickel J.C., Touma N.  $\alpha$ -Blockers for the Treatment of Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome: An Update on Current Clinical Evidence. *Rev Urol*. 2012;14(3-4):56-64. PMID: 23526487; PMCID: PMC3602728.
- Franco J.V.A., Turk T., Jung J.H. et al. Pharmacological interventions for treating chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a Cochrane systematic review. *BJU Int*. 2020;125:490-496.
- Chin H.Y., Changchien E., Lin M.F., Chiang C.H., Wang C.J. Concentration of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the pelvic floor muscles: an experimental comparative rat model. *Yonsei Med J*. 2014 Jul;55(4):1095-100. doi: 10.3349/ymj.2014.55.4.1095. PMID: 24954342; PMCID: PMC4075372.
- Prostatitis – Bristol Urology Associates <https://www.bristolurology.com/prostatitis/#1557731455253-61ae136f-02e4>.
- Impact of Triple Drug Therapy for Chronic Abacterial Prostatitis on Immune and Symptom Parameters. Gorypynchenko I. et al. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, Volume 143, Issue 2, AB68.
- Gorypynchenko I., Nurimanov K., Poroshina T., Savchenko V., Dranik G., Shulyak A. Antibiotic therapy effectiveness as an outcome predictor of complex treatment in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Cent European J Urol*. 2021;74(2):241-248.
- Ткачук В.Н. Хронический простатит. – М.: МДВ, 2006. – 112 с.
- Спиридоненко В.В. Синдром хронической тазовой боли у пациентов с калькулезным простатитом: поиск оптимальной терапии // *Здоровье мужчины*. 2017, № 1 (60), с. 74-78.
- Halpern J.A., Fantus R.J., Chang C., Keeter M.K., Helfand B., Bennett N.E., Brannigan R.E. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) use upon male gonadal function: A national, population-based study. *Andrologia*. 2020 May;52(4): e13542. doi: 10.1111/and.13542. Epub 2020 Feb 18. PMID: 32072663.
- Ebadzadeh M.R., Sharifian Amiri R., Jalili A., Sarrafinejad A., Zanganeh H., Ketabchi A.A. The Effect of Diclofenac Sodium on Nocturia Caused by Benign Prostatic Hyperplasia. *Journal of Kerman University of Medical Sciences*. 2019; 26 (4): 289-296.
- Hasford J., Moore N., Hoye K. Safety and usage pattern of low-dose diclofenac when used as an over-the-counter medication: results of an observational cohort study in a community based pharmacy setting. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2004 Aug;42(8).
- Rostom A., Goldkind L., Laine L. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and hepatic toxicity: a systematic review of randomized controlled trials in arthritis patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005 May;3(5):489-98.
- Kashiwagi E., Shiota M., Yokomizo A. et al. Prostaglandin receptor EP3 mediates growth inhibitory effect of aspirin through androgen receptor and contributes to castration resistance in prostate cancer cells. *Endocrine-Related Cancer*. 2013;20(3):431-441.
- Gupta S., Srivastava M., Ahmad N., Bostwick D.G., Mukhtar H. Overexpression of cyclooxygenase-2 in human prostate adenocarcinoma. *The Prostate*. 2000;42(1):73-78.
- Dennis L.K., Lynch C.F., Torner J.C. (2002) Epidemiologic association between prostatitis and prostate cancer. *Urology* 60: 78-83. doi: 10.1016/S0090-4295(02)01637-0.
- Demaria M., Poli V. (2012) Pro-malignant properties of STAT3 during chronic inflammation. *Oncotarget* 3: 359-360.
- Schetter A.J., Heegaard N.H., Harris C.C. (2010) Inflammation and cancer: interweaving microRNA, free radical, cytokine and p53 pathways. *Carcinogenesis* 31: 37-49. doi:10.1093/carcin/bgp272.
- Arisan E.D., Akar R.O., Rencuzogullari O., Yerlikaya P.O., Gurkan A.C., Ak n B., Dener E., Kayhan E., Unsal N.P. The molecular targets of diclofenac differs from ibuprofen to induce apoptosis and epithelial mesenchymal transition due to alternation on oxidative stress management p53 independently in PC3 prostate cancer cells. *Prostate Int*. 2019, 7, 156-165.
- Adamson D.J., Frew D., Tatoud R., Wolf C.R., Palmer C.N. Diclofenac antagonizes peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  signaling. *Mol. Pharmacol*. 2002, 61, 7-12.
- Gottfried E., Lang S.A., Renner K., Bosserhoff A., Gronwald W., Rehli M., Einhell S., Gedig I., Singer K., Seilbeck A. et al. New aspects of an old drug-diclofenac targets MYC and glucose metabolism in tumor cells. *PLoS ONE* 2013, 8, e66987.
- Inoue T., Anai S., Onishi S. et al. Inhibition of COX-2 expression by topical diclofenac enhanced radiation sensitivity via enhancement of TRAIL in human prostate adenocarcinoma xenograft model. *BMC Urology*. 2013;13, article 1.

Підготувала Дарина Чернікова