

Застосування диклофенаку в акушерсько-гінекологічній практиці

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) широко використовують у лікуванні різних патологічних станів в акушерстві та гінекології. Властивості цих препаратів роблять їх незамінними у ситуаціях, коли біль корелює з інтенсивністю запального процесу. Обираючи НПЗП для лікування жінок, слід віддавати перевагу препаратам із найвищою ефективністю та оптимальною переносимістю. Завдяки унікальним фармакологічним властивостям і комплексному механізму дії диклофенаку, який є золотим стандартом серед НПЗП, його застосування дає змогу збалансувати ефективність і безпеку терапії. Результати клінічних досліджень свідчать на користь широкого використання цього препарату у лікуванні болю та запалення в акушерсько-гінекологічній практиці.

Клінічна ефективність та безпека

Більшість випадків мігрені у жінок пов'язані з менструальним циклом. НПЗП часто використовують як першу лінію терапії мігрені, а також із метою профілактики менструальної мігрені. Ефективність диклофенаку в лікуванні мігрені підтверджено в Кокранівському огляді 5 досліджень за участю 1356 пацієнтів (S. Derry et al., 2012). Окрім значного анальгетичного ефекту, диклофенак також покращував функціональні можливості у 80-97% пацієнтів із головним болем помірного чи тяжкого ступеня порівняно з плацебо.

У патогенезі первинної дисменореї важливу роль відіграють простагландини. Ці запальні медіатори стимулюють скорочення міометрія, індукують ішемію та периферичну сенситизацію нервових закінчень. Зазначені механізми є причиною болю. Крім того, простагландини, що потрапляють у системний кровоток, зумовлюють цілу низку інших проявів дисменореї, таких як нудота, патологічна втома, лихоманка і головний біль. Саме дією маткових простагландинів, переважно PGF_{2α}, пояснюється більшість симптомів первинної дисменореї, що робить доцільним застосування диклофенаку при цьому стані. Кокранівський огляд рандомізованих досліджень за період з 1966 до 2006 року підтвердив ефективність НПЗП, зокрема диклофенаку, у полегшенні болю при дисменореї порівняно з плацебо.

Гінекологічні операції на органах малого таза, як правило, спричиняють помірний або інтенсивний післяопераційний біль. Застосування неопіоїдних анальгетиків у післяопераційній анальгезії є стандартною практикою в усьому світі, оскільки при цьому знижується частота опіоїд-індукованих побічних ефектів. Результати дослідження A. Pal та співавт. (2014) свідчать про те, що у пацієнток, яким були проведені гінекологічні хірургічні операції на органах малого таза, диклофенак для внутрішньом'язового введення був значно ефективніший відносно знеболення та опіоїд-зберігаючого ефекту за парацетамол для внутрішньовенного введення. На думку авторів, в акушерсько-гінекологічній практиці диклофенак можна вважати неопіоїдним анальгетиком вибору за відсутності абсолютних протипоказань для його призначення.

Постнатальний біль у промежині виникає внаслідок надригів, запальної реакції, набряку прилеглих тканин, скорочення m. levator ani та інших м'язів промежини. Ця проблема часто спостерігається після епізіотомії та вагінальних пологів і найчастіше — у найближчому післяпологовому періоді. Інтенсивність болю залежить від способу розродження, ступеня травми, типу шовного матеріалу і техніки відновлення цілісності промежини. Біль негативно впливає на соматичні та психологічні функції, у тому числі грудне вигодовування. Соматичні ефекти, пов'язані з болем, включають обмеження рухової активності, сексуальну дисфункцію, нетримання сечі та калу.

У дослідженні S. Naz та співавт. (2016) продемонстровано високу ефективність диклофенаку в полегшенні післяпологового болю у промежині. Диклофенак у формі супозиторіїв 100 мг значно зменшував такий біль у найближчому постнатальному періоді (в межах 24 год після пологів), при цьому адекватний знеболювальний ефект зберігався упродовж 24 год. Контроль болю за допомогою цього препарату дав змогу жінкам нормально пересуватися, сидіти та звільняти кишечник. Більшість пацієнток високо оцінили ефективність знеболення і вказали ректальний спосіб застосування диклофенаку у післяпологовому періоді як найбільш прийнятний порівняно з пероральним. Побічних реакцій, потенційно пов'язаних із застосуванням препарату у формі ректальних супозиторіїв, зареєстровано не було.

S. Tamang та співавт. (2013) здійснили оцінку ефективності та безпеки диклофенаку натрію у формі ректальних супозиторіїв, який застосовували для знеболення у жінок, котрі перенесли перинеорафію після розриву промежини під час пологів. Через 12 год після призначення препарату у жінок групи диклофенаку біль був цілком відсутнім, натомість у жінок контрольної групи було зафіксовано наростання інтенсивності болю. Зменшення болю під дією диклофенаку супроводжувалося значним зниженням потреби у додатковій анальгезії як у перші 12 год, так і на момент виписки з клініки. Диклофенак у формі ректальних супозиторіїв має хорошу переносимість, про що свідчить відсутність побічних ефектів.

Аналогічні результати були отримані у Кокранівському метааналізі, проведеному H. Heuvelink та співавт. (2003), згідно з яким не описано жодного випадку побічних ефектів після ректального застосування диклофенаку у веденні болю.

Searles та співавт. (1998) спостерігали 45 жінок, які перенесли епізіотомію та отримували диклофенак 100 мг у формі ректальних супозиторіїв. Статистичну різницю в ефективності купірування болю у промежині у жінок виявили через 24, 48 і 72 год після пологів.

Схожі результати отримали J.M. Dodde та співавт. (2004) у дослідженні, в якому диклофенак у формі супозиторіїв показав високий потенціал у зменшенні болю у промежині у жінок через 24 і 48 год після пологів. Крім того, диклофенак чинив сприятливий вплив на функціональні можливості (ходьба, сидіння), нормалізацію сечовипускання й дефекації. У дослідженні J.M. Dodde також продемонстровано, що більшість жінок віддають перевагу ректальному шляху введення препарату.

Запальні захворювання органів малого таза (ЗЗОМТ) є однією з головних проблем у гінекології, що має велику медико-соціальну значимість, пов'язану з високою частотою цієї патології, серйозністю наслідків, а також складністю лікування. Унаслідок хронічного запалення відбуваються фібротизація та склерозування тканин, у процес залучаються нервові ганглії та розвиваються тазові гангліоневрити, що зумовлює стійкий больовий синдром різного характеру та ступеня інтенсивності.

У клінічному дослідженні вивчали ефективність диклофенаку (Диклоберл®) у лікуванні хронічних форм ЗЗОМТ неспецифічної етіології (O.I. Прилуцький, A.B. Прилуцька, 2011). Диклоберл застосовували спочатку внутрішньом'язово по 1 мл (75 мг) двічі на добу протягом 3 днів, після чого переходили на ректальне застосування супозиторіїв по 100 мг 1 р/добу протягом 10 днів. Клінічний моніторинг показав, що вже протягом перших трьох днів лікування у 46,5% жінок зменшилися клінічні прояви запального процесу в органах малого таза: 41,9% пацієнток відзначили зменшення больового синдрому, 23,3% — покращення загального самопочуття; 27,9% — зменшення кількості виділень із піхви. На тлі лікування препаратом Диклоберл® у пацієнток відзначено виражені зміни місцевого імунітету, зокрема відновлення рівня sIgA (p<0,05), який наблизився до показника у здорових жінок (p>0,05), що, на думку авторів, стало ключовим фактором у посиленні захисних механізмів слизової оболонки від умовно-патогенної флори. Клініко-лабораторне обстеження пацієнток після завершення курсу лікування показало позитивний ефект у 43 (95,3%) жінок, поліпшення — у 2 (4,7%).

На підставі отриманих результатів автори дійшли висновку, що додаткове застосування препарату Диклоберл® у пацієнток із хронічною формою ЗЗОМТ сприяє зменшенню ексудативного прояву запального процесу, інактивації медіаторів запалення, відновленню місцевого імунітету і забезпечує терапевтичний ефект у 95,3% випадків, що дозволяє рекомендувати цей препарат для широкого використання в лікуванні пацієнток із хронічною формою ЗЗОМТ.

Унікальні властивості диклофенаку як НПЗП

Основним механізмом знеболювальної та протизапальної дії НПЗП є пригнічення синтезу простагландинів шляхом інгібування циклооксигенази (ЦОГ). Диклофенак збалансовано пригнічує обидва ізоферменти ЦОГ, завдяки чому досі є золотим стандартом серед НПЗП не тільки щодо ефективності, а й безпеки. Саме диклофенак максимально пригнічує синтез PGF-2, який є основним медіатором запалення.

Додатковим ефектом диклофенаку є блокування не тільки ЦОГ, а й 5-ЛОГ (5-ліпооксигенази), що відповідає за продукцію прозапальних лейкотрієнів. На сьогодні відомо, що серед НПЗП тільки диклофенак та німесулід чинять подвійну дію на ЦОГ та 5-ЛОГ. Ймовірно, саме ця відмінність зумовлює вищу безпеку застосування цих двох молекул порівняно з іншими препаратами цієї групи. Адже зараз саме із субстратною активацією 5-ЛОГ пов'язують органотоксичність НПЗП. Тому препарати, які блокують 5-ЛОГ, позбавлені вказаних ризиків.

Окрім інгібування ЦОГ та 5-ЛОГ, виявлено й інші механізми дії диклофенаку, які можуть пояснити його потужну знеболювальну і протизапальну ефективність у пацієнток з акушерсько-гінекологічною патологією. В експериментальних дослідженнях доведено, що диклофенак натрію може перешкоджати міграції лейкоцитів у вогнище запалення. Певною мірою препарат може впливати й на баланс цитокінів, знижуючи концентрацію інтерлейкіну 6 (IL 6) і підвищуючи рівень інтерлейкіну 10 (IL 10). Така зміна співвідношення IL 6 та IL 10 сприяє уповільненню секреції протизапальних факторів. Зменшення виділення вільних кисневих радикалів, яке відбувається під впливом диклофенаку натрію, також сприяє зниженню активності запального процесу та зменшенню інтенсивності болю.

Вибір препарату диклофенаку

Серед препаратів диклофенаку на особливу увагу заслуговує диклофенак натрію компанії Berlin-Chemie (Німеччина) — Диклоберл®, перевагами якого є:

- наявність різних форм випуску (таблетки, ретардні капсули, ректальні супозиторії, розчин для внутрішньом'язових ін'єкцій);
- швидке настання протизапального та знеболювального ефектів;
- можливість комбінування пероральних форм із ректальними супозиторіями та ін'єкціями для досягнення адекватних терапевтичних доз та індивідуалізації терапії.

Ректальний спосіб введення препарату має цілу низку переваг і особливо показаний у пацієнток за наявності дискомфорту в шлунку, нудоти, блювання, при порушеннях свідомості або неможливості проведення пероральної терапії. Важливою перевагою ректальних лікарських форм є те, що препарати всмоктуються у прямій кишці, мінаючи печінку, завдяки чому не піддаються такому значному печінковому метаболізму при першому проходженні, як при пероральному прийомі. Унаслідок цього досягається швидке і пролонговане полегшення болю і зменшення запалення. Окрім цього, важливим є те, що диклофенак у формі ректальних супозиторіїв меншою мірою екскретується у грудне молоко, тому його застосування є безпечним при грудному вигодовуванні.

Диклофенак (Диклоберл®) широко використовують в акушерстві та гінекології. Спектр дії препарату охоплює не лише купірування больового синдрому та зменшення запалення при інфекціях чи у післяопераційному періоді. Дослідження останніх років доводять ефективність диклофенаку у лікуванні таких станів, як дисменорея, передменструальна мігрень та інші специфічні гінекологічні патології.

Різноманітність лікарських форм препарату Диклоберл® збільшує зручність застосування препарату. Зокрема, у гінекологічній практиці, з огляду на анатомічні особливості жіночих статевих органів, часто використовують ректальні супозиторії Диклоберл®.

Підготував Михайло Корінчук



Диклоберл®

diclofenac sodium

ВАШ
ВИБІР⁶

93,9%*

**„Золотий” стандарт
протизапальної терапії!¹**



- Збалансований інгібітор ЦОГ^{2**}
- Більша ефективність, ніж у селективного інгібітора ЦОГ-2 мелоксикама³
- Показує однакову переносимість в порівнянні з селективним інгібітором ЦОГ-2 мелоксикамом⁴
- Не впливає на метаболізм хряща^{5**}
- Можливість індивідуального підбору дози⁶
- Наявність ін'єкційної форми, ретардних капсул та ректальних свічок⁶
- В комбінації з кардіопротекторними дозами АСК диклофенак показує менший ризик гастроінтестинальних ускладнень у порівнянні з іншими НПЗП (в тому числі селективними інгібіторами ЦОГ-2)⁷

*** інгібування простагландину E₂⁸**

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:
Супозиторії: 1 супозиторій містить диклофенаку натрію 100 мг або 50 мг;
Ампули: 1 мл розчину для ін'єкцій містить 25 мг (1 ампула містить 3 мл розчину для ін'єкцій, що дорівнює 75 мг диклофенаку натрію);
Капсули: 1 капсула тверда пролонгованої дії містить диклофенаку натрію 100 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 (супозиторії 100, 50 мг). Гострі напади подагри. Як допоміжний засіб при тяжких запальних захворюваннях ЛОР-органів, які супроводжуються болісним відчуттям, наприклад, при фарингиті, отиті (крім Диклоберлу ретард та Диклоберлу N75). Ниркова та білярна колики, біль та набряк після травми і операцій (Диклоберл® N 75).

Протипоказання. Кровотеча або перфорація шлунково-кишкового тракту в анамнезі, пов'язана з попереднім лікуванням нестероїдними протизапальними засобами (НПЗП). Активна форма виразкової хвороби/кровотечі або рецидивна виразкова хвороба/кровотеча в анамнезі (два або більше окремих епізодів астенічної виразки або кровотечі). Гостра пептична виразка, а також загострення виразкової хвороби або шлунково-кишкової кровотечі в анамнезі. Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якого іншого компонента препарату. Високий ризик розвитку післяопераційних кровотеч, незгортання крові, порушення гемостазу, гемопоетичних порушень чи цереброваскулярних кровотеч. Пенісна недостатність. Ниркова недостатність. Застійна серцева недостатність (NYHA II-IV). Ішемічна хвороба серця у пацієнтів, які мають стенокардію, перенесений інфаркт міокарда.

Проктит (для форми Диклоберл® супозиторії 50 та 100 мг).

Спосіб застосування та дози. Початкова доза зазвичай становить 100-150 мг на добу. При невиражених симптомах, а також при тривалій терапії достатньо дози 75-100 мг/добу (Диклоберл® лігули, супозиторії та ретард). Добову дозу розподіляти на 2-3 прийоми (таблетки, супозиторії). Препарат Диклоберл® N 75, розчин для ін'єкцій, не застосовують більше ніж 2 дні. У разі необхідності лікування можна продовжити таблетками або супозиторіями Диклоберл®. У тяжких випадках (наприклад колки) дозову дозу можна збільшити до двох ін'єкцій по 75 мг, між якими дотримуватися інтервалу у кілька годин (по одній ін'єкції в кожну одиницю). Як альтернативу 75 мг розчину для ін'єкцій можна комбінувати з іншими лікарськими формами препарату Диклоберл® (наприклад супозиторіями) до максимальної сумарної добової дози 150 мг диклофенаку натрію. В умовах нападу мігрені загальна добова доза диклофенаку не має перевищувати 175 мг для Диклоберлу N75 та 200 мг для Диклоберлу супозиторії. Для лікування первинної дисменореї сумарна добова доза для Диклоберлу супозиторії не має перевищувати 200 мг/добу.

Побічні реакції. Біль у грудях, набряки, інфаркт міокарда, інсульт, порушення кровотворення (анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, панцитопенія, агранулоцитоз), головний біль, сонливість, нечіткість зору та диплопія, шум у вухах, нудота, блювання, діарея, незначні кровотечі, диспепсія, метеоризм, спазми шлунку, утворення виразок, гастрит, стоматит, запор, панкреатит, екзантема, екзема, еритема, реакції гіперчутливості, такі як шкірний висип та свербіж, алергичний васкуліт, астма, підвищення рівня трансаміназ у крові, психотичні реакції, депресія, тривожність, нічні жахливі сновидіння, безсоння.

За повною детальною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування, затвердженої наказом МОЗ (Диклоберл® N75 від 10.07.2014 № 483; Диклоберл® супозиторії 100 мг від 18.02.2015 № 76 та 50 мг від 18.02.2015 № 76; Диклоберл® ретард 100 мг від 03.03.2015 № 105). Перед призначенням обов'язково уважно прочитайте цю інструкцію.

Виробник Диклоберл® супозиторії 50 мг та 100 мг, Диклоберл® ретард 100 мг: Берлін-Хемі АГ, Глінкер Вег-125, 12499 Берлін, Німеччина.

Виробник Диклоберл® N 75: А. Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.л., Віа Сете Санні 3, 50131 Флоренція (ФІ), Італія.

¹ 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.

² Warner TD, Giuliano F, Vojnovic I, Buksa A, Mitchell JA and Vane JR. Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: A full in vitro analysis. Proc. Natl. Acad. Sci. USA Vol. 96, pp. 7563-7568, June 1999, Pharmacology.

³ Hawkey C, Kahari A, Steinbruck K, Alegre C, Baumelou E, Begaud B, Dequeker J, Isomaki H, Littlejohn G, Mau J, Papazoglou S. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. International MELISSA Study Group. Meloxicam Large-scale International Study Safety Assessment. Br J Rheumatol. 1998 Oct;37(10):1142.

⁴ Dreiser RL, Le Parc JM, Velicitat P and Lleo PK. Oral meloxicam is effective in acute sciatica: two randomised, double-blind trials versus placebo or diclofenac. Inflamm Res. 50, Supplement 1 (2001), S17-S23.

⁵ Biot L, Marcelis A, Devogelaer J-P, Manicourt D-H. Effects of diclofenac, aceclofenac and meloxicam on the metabolism of proteoglycans and hyaluronan in osteoarthritic human cartilage. British Journal of Pharmacology (2000) 131: 1413-1421.

⁶ Інструкція для медичного застосування препарату (Диклоберл® N75 від 10.07.2014 № 483; Диклоберл® супозиторії 100 мг від 18.02.2015 № 76 та 50 мг від 18.02.2015 № 76; Диклоберл® ретард 100 мг від 03.03.2015 № 105).

⁷ Lanas A, Garcia-Rodriguez LA, Arroyo MT, Gomollon F, Feu F, Gonzalez-Perez A, Zapata E, Bastida G, Rodrigo L, Santolaria S, Guell M, de Arriba CM, Quintero E, Borda F, Plaue JM and on behalf of the Investigators of the Asociación Española de Gastroenterología (AEG). Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. Gut 2006; 55: 1731-1738.

⁸ A Van Hecke, JI Schwartz, M Dapin, I De Lepitiere, A Dallub, W Tanaka, K Wynants, A Buntink, J Annot, PH Wong, DL Ebel, BJ Gertz and RJ De Schepper J. Comparative inhibitory activity of rofecoxib, meloxicam, diclofenac, ibuprofen, and naproxen on COX-2 versus COX-1 in healthy volunteers. Clin. Pharmacol. 2000; 40: 1109.

^{**} Дослідження "in-vitro".



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**