

Знеболення при гострих ураженнях кістково-м'язової системи: усвідомлений вибір препарату та шляху його введення

Швидке й ефективне знеболення є одним із клінічних пріоритетів у практиці невідкладної медицини, й насамперед це стосується надання медичної допомоги пацієнтам із гострими травматичними ураженнями кістково-м'язової системи. Протягом останніх років спостерігається очевидний зсув парадигми знеболення в бік ширшого застосування неопіоїдних аналгетиків, таких як нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) і парацетамол, які позбавлені ризику розвитку залежності та низки інших характерних для опіоїдів небажаних явищ (Todd K.H., 2017; Casamayor M. et al., 2018).

Серед НПЗП, що найчастіше використовуються з метою невідкладного знеболення при гострих ураженнях кістково-м'язової системи, безумовне лідерство належить диклофенаку, котрий характеризується вираженою знеболювальною, протизапальною та жарознижувальною дією. Саме до цього препарату, який за три десятиліття успішного застосування у світовій клінічній практиці здобув статус золотого стандарту симптоматичного лікування хронічних запальних і дегенеративних захворювань опорно-рухового апарату (передусім остеоартриту, остеохондрозу та ревматоїдного артриту), сьогодні прикута увага як до потужного аналгетичного ефекту, так і до потенційних ризиків. Нині диклофенак призначається також із метою усунення гострого болювого синдрому після травм та операцій, при міалгіях і невралгіях, подагрі, мігрені, дисменореї тощо.

Важливою перевагою диклофенаку є добре відомий і досконально вивчений механізм його дії. Протизапальна дія диклофенаку реалізується шляхом інгібування циклооксигенази (ЦОГ): він пригнічує обидві ізоформи цього ферменту (ЦОГ-1 і ЦОГ-2), зменшуючи синтез простагландинів (найперше PGE_2) та тромбоксану. При цьому встановлено, що диклофенак у 4 рази більш селективний щодо ЦОГ-2, ніж інші НПЗП. Однак, як зазначено в роботі T.D. Warner і співавт. (1999), його терапевтичні концентрації (тобто IC_{50}) також інгібують 70% ЦОГ-1, що може пояснювати збалансований ефект стосовно ризику кардіоваскулярних небажаних явищ (Atzeni F. et al., 2018). Остання обставина є особливо важливою, оскільки саме питання кардіоваскулярної безпеки тривалого застосування селективних інгібіторів ЦОГ-2 останніми роками викликає істотне занепокоєння фахівців. Окрім блокади ЦОГ, диклофенак також блокує 5-ліпоксигеназу, зменшуючи продукцію прозапальних лейкотрієнів. Отже, диклофенак ефективно пригнічує активність як циклооксигеназного, так і ліпоксигеназного шляху метаболізму арахідонової кислоти, завдяки чому швидко знижуючи інтенсивність запалення.

На додачу до вираженого впливу на запалення диклофенаку натрію притаманний потужний аналгетичний ефект, який і зумовлює дедалі ширше застосування цього НПЗП з метою купірування гострих болювих синдромів. Антиноцицептивна дія диклофенаку реалізується як через центральні, так і через периферичні механізми, не пов'язані з його впливом на запалення (рис.).

Периферичні механізми знеболювальної дії диклофенаку, крім потужного інгібування активності ЦОГ у тканинах, включають зменшення кількості сенситизованих периферичних болювих рецепторів завдяки стимуляції сигнального шляху L-аргінін – оксид азоту (NO) – циклічний гуанозинмонофосфат (цГМФ) (Tonussi C.R., Ferreira S.H., 1994) та активації відкриття АТФ-чутливих калієвих каналів (Alves D.P. et al., 2004). Центральні механізми реалізації аналгетичної активності диклофенаку включають збільшення концентрації β -ендорфіну (Martini A. et al., 1984) та послаблення гіпералгезії, опосередкованої NMDA-рецепторами (Dong X.D., 2009). Крім того, наукові дослідження останнього десятиріччя виявили низку раніше невідомих механізмів реалізації терапевтичних ефектів диклофенаку. До них насамперед належать здатність зменшувати продукцію субстанції P (запальний нейропептид), інгібувати γ -рецептори, що активуються проліфератором пероксисом (PPAR- γ), блокувати кислотн-чутливі іонні канали (ASIC3 та ASIC1a), зменшувати синтез інтерлейкіну-6 (Gan T.J., 2010). Ці нові дані свідчать про мультимодальний характер фармакологічної дії диклофенаку, котрий може сприятливо

позначатися на профілі його безпеки при застосуванні в реальній клінічній практиці.

Вибір препарату диклофенаку

Диклофенак – надзвичайно популярний препарат як серед лікарів, так і серед пацієнтів. Обсяги його щорічної реалізації з урахуванням усіх лікарських форм істотно перевищують такі будь-яких інших НПЗП. На фармацевтичному ринку України наразі зареєстрована величезна кількість (близько 140) генеричних препаратів диклофенаку в різних лікарських формах. Цілком зрозуміло, що далеко не всі вони мають доведену еквівалентність оригінальному препарату й апріорно високу якість фармацевтичної сировини. Крім того, при порівнянні складу різних препаратів диклофенаку звертають на себе увагу відмінності в якісному складі допоміжних речовин, котрі, як відомо, можуть істотно впливати на показники фармакокінетики діючої речовини (наприклад, на швидкість вивільнення в шлунково-кишковому тракті, швидкість і повноту абсорбції тощо). Чи може лікар-практик самостійно об'єктивно оцінити якість кожного з цих 140 препаратів – питання риторичне. Саме тому, обираючи доступні за ціною генерики диклофенаку, варто зважати на репутацію виробника та наявність цього препарату на європейському фармацевтичному ринку, вимоги до реєстрації лікарських засобів на якому є суворішими. Серед високоякісних препаратів диклофенаку, що здобули довіру європейських та українських лікарів, на особливу увагу заслуговує диклофенак натрію компанії Berlin-Chemie (Німеччина) – він представлений у різних лікарських формах і дозуваннях під торговою маркою Диклоберл®. Беззаперечними перевагами препаратів лінійки Диклоберл® є:

1. Наявність різних лікарських форм випуску та дозувань:
 - Диклоберл® N 75 – розчин для ін'єкцій 75 мг / 3 мл;
 - Диклоберл® ретард – капсули тверді пролонгованої дії 100 мг;
 - Диклоберл® 100 – супозиторії 100 мг.
 - Диклоберл® 50 – супозиторії 50 мг.
2. Швидке настання протизапального та знеболювального ефектів.
3. Значна тривалість дії (при застосуванні пролонгованих форм).
4. Можливість комбінування пероральних форм із ректальними супозиторіями й ін'єкціями для максимальної індивідуалізації терапії.

Диклоберл® N 75 (диклофенак у формі ін'єкцій) переважно застосовують тоді, коли на перший план виходить потреба в швидкому настанні знеболювального ефекту, тобто при гострих болювих синдромах. Ретардна форма диклофенаку натрію (капсули Диклоберл® ретард) забезпечує пролонговану дію та застосовується 1 раз на добу, покращуючи комплаєнс. Окрім власне фармакологічних властивостей диклофенаку, перевагою капсул Диклоберл® ретард є раціонально підібраний склад допоміжних речовин їхньої оболонки. Зокрема, амонійно-метакрилатний сополімер (тип А) «покриває» диклофенак і забезпечує його всмоктування саме в тонкій кишці, де цей процес є найактивнішим. Вказана речовина починає розчинятися при тих значеннях pH, які характерні для тонкої кишки. При цьому амонійно-метакрилатний сополімер є хімічно інертним і виводиться природним шляхом у первинному, неметаболізованому вигляді, не чинячи негативного впливу на організм людини.

Лікарська форма диклофенаку у вигляді супозиторіїв (Диклоберл® 100 та Диклоберл® 50) дає змогу уникнути ефекту першого проходження через печінку, забезпечує швидку й незалежну від прийому їжі абсорбцію препарату та може застосовуватися в пацієнтів, які внаслідок тих чи інших причин не можуть приймати препарат перорально. При застосуванні ректальних супозиторіїв Диклоберл® максимальна концентрація диклофенаку в плазмі крові досягається швидше (через 1 год), аніж при прийомі капсул пролонгованої дії (2-3 год). Отже, їх використання може мати переваги саме при гострому болювому синдромі (наприклад, у післяопераційний період, при дисменореї, нападі подагри, мігрені). Наявність двох дозувань препарату у формі ректальних супозиторіїв (100 та 50 мг) дозволяє легко підібрати оптимальну добову дозу та режим застосування в залежності від інтенсивності болювого синдрому й запланованої тривалості лікування (загальна добова доза диклофенаку – 150 мг).

Застосування різних лікарських форм диклофенаку при гострих ураженнях кістково-м'язової системи: дані нового дослідження

Найчастішими шляхами введення диклофенаку в реальній клінічній практиці залишається пероральний і внутрішньом'язовий – саме вони

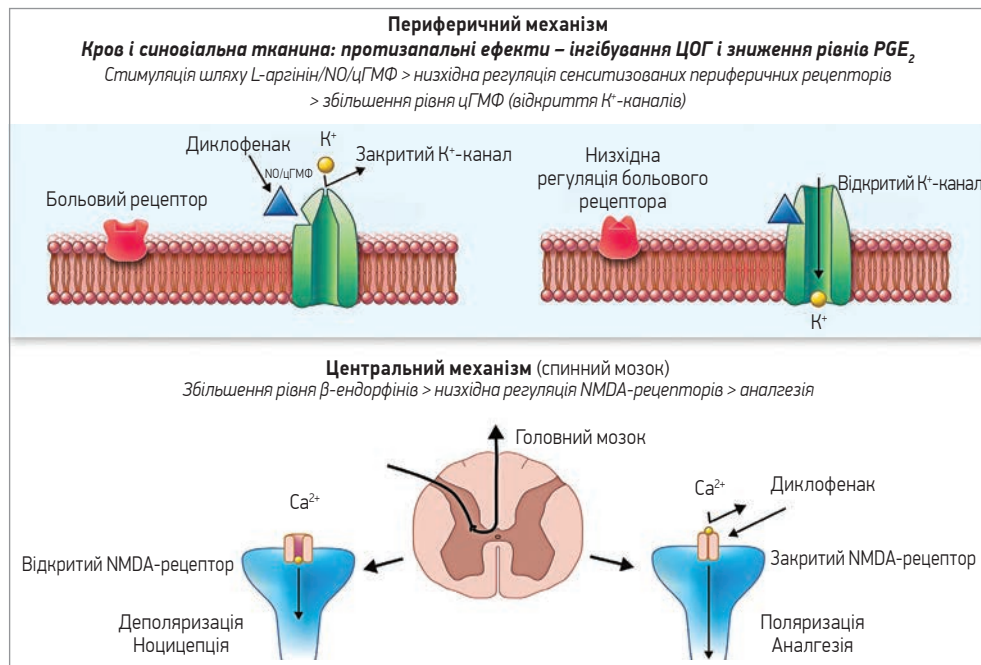
є оптимальними в практиці невідкладної медицини при гострих ураженнях кістково-м'язової системи. Хоча висока аналгетична та протизапальна ефективність диклофенаку вже давно не викликає в лікарів жодних сумнівів, питання про необхідність її прямого порівняння при застосуванні препарату в різних лікарських формах у рамках відповідно спланованих великих рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) донедавна залишалось відкритим. Відповідь на нього більшою мірою стосувалася «мистецтва лікування», ніж доказової медицини, оскільки таких досліджень із застосуванням одного й того самого НПЗП було вкрай недостатньо. Попередні дослідження, котрі порівнювали різні шляхи введення НПЗП, вказували на те, що пероральний прийом цих препаратів не поступається внутрішньом'язовому введенню стосовно досягнення ефективної аналгезії. Проте в цих дослідженнях використовувалися два різні типи НПЗП.

У цьому контексті значну зацікавленість фахівців закономірно викликали результати проспективного подвійного сліпого РКД із подвійним маскуванням, у ході якого порівнювали ефективність купірування гострого болювого синдрому в дорослих із травматичними пошкодженнями кістково-м'язової системи за допомогою парентерального введення диклофенаку натрію чи його перорального прийому. Зовсім нещодавно вони були надруковані на сторінках авторитетного фахового видання Emergency Medicine Journal міжнародною групою вчених (Qureshi I. et al., 2019). Загалом у дослідження було включено 300 осіб віком від 18 до 65 років, які були госпіталізовані у відділення невідкладної терапії протягом перших 24 год від моменту настання гострого ушкодження кістково-м'язової тканини. Вони були рандомізовані в 2 рівні групи: одні (n=150) з метою знеболення отримували внутрішньом'язову ін'єкцію диклофенаку (75 мг) і плацебо перорально, а інші (n=150) – диклофенак перорально (100 мг) у поєднанні з внутрішньом'язовим введенням розчину плацебо. Як первинна кінцева точка розглядалася частка учасників у кожній групі, в яких на тлі призначеного лікування вдавалось досягти зменшення інтенсивності болювого синдрому щонайменше на 50% через 30 хв після отримання диклофенаку в призначеній їм лікарській формі. Ця первинна кінцева точка була досягнута в 99,3% пацієнтів (95% ДІ від 96,3 до 100) у групі внутрішньом'язового введення диклофенаку й у 86,7% пацієнтів (95% ДІ від 80,2 до 91,7) у групі перорального прийому. З точки зору оцінки безпеки важливо, що в жодній групі не було зареєстровано небажаних явищ.

Таким чином, у цьому РКД було виконане порівняння раннього постмедикаційного ефекту диклофенаку при його внутрішньом'язовому та пероральному введенні. Отримані результати засвідчили, що внутрішньом'язове введення асоційоване з більшою ймовірністю досягнення успіху за критерієм зменшення інтенсивності болю на 50% від початкової, а також із більшою загальною ефективністю в перші 30 хв після введення (різниця абсолютного ризику – 12,7%). Проте автори дослідження зазначають, що в певних клінічних обставинах (ураховуючи час на приготування до виконання ін'єкції та наявність відповідного персоналу) перевагу можна віддавати й пероральному прийому диклофенаку.

Отже, зважаючи на складний етіопатогенез гострого болювого синдрому при ураженнях кістково-м'язової системи, що включає периферичні та центральні механізми формування відчуття болю, мультимодальний механізм антиноцицептивної та протизапальної дії диклофенаку є особливо затребуваним в умовах надання невідкладної медичної допомоги. Вибір препарату диклофенаку, який має максимально широкий діапазон лікарських форм (наприклад, препаратів лінійки Диклоберл®), дає лікарю змогу продемонструвати «мистецтво лікування» та на практиці реалізувати індивідуальний підхід до ведення кожного пацієнта.

Підготувала Анжела Томічева



Диклоберл®

diclofenac sodium

93,9%* «Золотий» стандарт
протизапальної терапії!¹

**ВАШ
ВИБІР⁶**



- 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 свічок⁷

*** інгібування простагландину E₂⁷**

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'язів тканини 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, перивина 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, титі (крім Диклоберлу ретард та Диклоберлу N75). Ниркова та біліарна коліки, біль та набряк після травм і операцій (Диклоберл N75).

Протипоказання. Кровотеча або перфорація шлунково-кишкового тракту в анамнезі, пов'язана з попереднім лікуванням не стероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ). Активна форма виразкової хвороби/кровотечі або рецидивна виразкова хвороба/кровотеча в анамнезі (два або більше окремих епізоди встановленої виразки або кровотечі). Гостра печінкова 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. Печінкова недостатність, Ниркова недостатність, Застійна серцева недостатність (NYHA II-IV). Ішемічна хвороба серця у пацієнтів, які мають стенокардію, перенесений інфаркт міокарда та інше. Проктит (для форми Диклоберлу ретард 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 на добу (Диклоберл® супозиторії та ретард). Добову дозу розподіляти на 2-3 прийоми (супозиторії). Препарат Диклоберл® N 75, розчин для ін'єкцій, не застосовують більше ніж 2 дні. У разі необхідності лікування можна продовжити капсулами ретард або супозиторіями Диклоберл®. У тяжких випадках (наприклад, коліки) дозову дозу можна збільшити до двох ін'єкцій по 75 мг, між якими дотримуються інтервалу у кілька годин (по одній ін'єкції в кожну сідницю). 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.

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, алергічний васкуліт, астма, підвищення рівня трансаміназ у крові, психотичні реакції, депресія, тривожність, нічні жахливі сновидіння, безсоння та інші.

За повною детальною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування, затвердженої наказом МОЗ (Диклоберл® N75 №1554 від 05.07.2019, 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 інструкцію для медичного застосування лікарського засобу.

Виробник Диклоберл® супозиторії 50 мг та 100 мг, Диклоберл® ретард 100 мг: Берлін-Хемі АГ, Глінікер Бер 125, 12489 Берлін, Німеччина.

Виробник Диклоберл® N 75: А.Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л. Віа Сете Санті 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 AE, Vojnovic J, Bukasa 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, Kahan A, Steinbruck K, Alegre C, Baumlou E, Begaud B, Dequeker J, Isomaki H, Littlejohn G, Mau J, Papazoglou S. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients: International MELUSSA Study Group. Meloxicam Large-scale International Study Safety Assessment. Br J Rheumatol 1998 Oct;37(10): 1142.

⁴ Dreiser RL, Le Parc JM, Velicet P and Lieu 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 Blot 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 Інструкції для медичного застосування препарату (Диклоберл® N75 №1554 від 05.07.2019, 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). Широкий вибір лікарських форм та дозувань.

⁷ A Van Hecken, J Schwartz, M Depe, I De Lepeleire, A Dalob, W Tanaka, K Wyllants, A Burlin, J Amout, 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».