

Застосування нестероїдних протизапальних препаратів у формі ректальних супозиторіїв в урологічній практиці: фокус на диклофенак натрію

У статті представлено переваги застосування ректальних супозиторіїв диклофенаку натрію у складі комплексної терапії урологічних захворювань. Результати численних досліджень свідчать, що порівняно з багатьма іншими нестероїдними протизапальними препаратами диклофенак має краще поєднання анальгезуючого та протизапального ефектів і володіє оптимальним співвідношенням «ефективність/безпека», особливо у формі ректальних супозиторіїв.

Ключові слова: захворювання сечостатевої системи, запалення сечовивідних шляхів, больовий синдром, диклофенак натрію, ректальні супозиторії.

Диклофенак натрію в урологічній практиці

Застосування НПЗП в урологічній практиці, зокрема диклофенаку, є невід’ємним компонентом комплексного лікування захворювань сечостатевої системи. Диклофенак натрію має високу доведену клінічну ефективність у комплексному лікуванні запальних захворювань сечовивідних шляхів. Це пояснюється передусім його здатністю інгібувати ЦОГ-2 та утворення простагландинів, надмірна секреція яких супроводжує запальні процеси сечового міхура (Lecsi A. et al., 2000). Простагландини викликають подразнення капсаїцин-чутливих первинних аферентних нервових закінчень, спричиняючи цим детрузорну гіперрефлексію й, як наслідок, розлади сечовипускання. З огляду на це призначення НПЗП, зокрема диклофенаку, дозволяє зменшити негативні ефекти ЦОГ-2, відповідно, полегшити основні симптоми запальних захворювань органів сечостатевої системи. Відомо також, що основні властивості диклофенаку виходять за рамки інгібування ізоферментів ЦОГ і включають мультимодальну активність, а в деяких випадках — навіть нові механізми дії. До останніх, зокрема, належать пригнічення субстанції P та гамма-рецепторів, які активуються проліфератором пероксисом (PPAR-γ); блокування кислоточутливих іонних каналів; порушення продукції інтерлейкіну 6, а також пригнічення NMDA-рецепторів гіпералгезії (Gan T.J. et al., 2010).

Слід також підкреслити властивість диклофенаку підвищувати активність протимікробної терапії. Так, його застосування продемонструвало потенціюючий антибактеріальний ефект стосовно поширених бактеріальних штамів, зокрема *Escherichia coli* — одного з основних збудників неускладнених інфекцій сечовивідних шляхів (Mazumdar K. et al., 2006). До того ж у нещодавньому дослідженні A. Kronenberg et al. (2017) виявлено ймовірну здатність диклофенаку зменшувати потребу в застосуванні антибіотиків та знижувати ризик розвитку антибіотикорезистентності в пацієнтів із неускладненими інфекціями сечовивідних шляхів.

Не менш високу ефективність диклофенак продемонстрував при веденні хворих із розладами системи сечовиділення. Результати одного плацебо-контрольованого дослідження показали, що його застосування в пацієнтів із нічною поліурією достовірно знижувало середню частоту нічних сечовипускань та частку нічного діурезу, при цьому зміни об’єму добового діурезу відзначено не було (Giles C., 2006). Крім того, Y. Xu et al. (2013) встановили властивість диклофенаку зменшувати скорочення детрузора сечового міхура як *in vitro*, так й *in vivo*, що свідчить про потенційну ефективність застосування диклофенаку у хворих із гіперактивністю сечового міхура. Таким чином, широкий спектр фармакологічної дії диклофенаку зумовлений його здатністю впливати на різноманітні рівні та ланки патогенезу больового синдрому, що проявляється у його більш вираженому анальгетичному ефекті порівняно з іншими нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП). Крім того, збалансований вплив диклофенаку на ЦОГ-1 і ЦОГ-2 забезпечує сприятливий профіль безпечності, а саме порівняно нижчий ризик ulcerогенної дії та серцево-судинних ускладнень.

Отже, призначення диклофенаку може значно полегшити больові та дизуричні симптоми, а також потенціювати дію антибактеріальних засобів в осіб із гострими та хронічними захворюваннями сечостатевої системи.

Переваги застосування диклофенаку після оперативних втручань на органах сечостатевої системи

Рациональний менеджмент гострого післяопераційного болю забезпечує швидке функціональне відновлення пацієнтів, знижує ризик післяопераційних ускладнень та запобігає розвитку стійкого хронічного больового синдрому. Одним із основних завдань адекватної післяопераційної анальгезії є забезпечення якнайшвидшого зниження дози опіоїдів, що може бути досягнуто шляхом поєднаного використання знеболювальних лікарських засобів із різних фармакологічних груп. У даному випадку застосування препаратів групи НПЗП, наприклад диклофенаку, є безпечною та ефективною альтернативою, що зумовлено його вираженими опіоїдзберігаючими властивостями. Цей факт підтверджує дослідження M. Nikooseresht et al. (2016), яке продемонструвало явні переваги застосування фентанілу в комбінації з диклофенаком для купірування больового синдрому в післяопераційному періоді.

Згідно з результатами дослідження, зазначена схема терапії забезпечувала більш адекватне післяопераційне знеболення, а також зменшувала потребу у використанні опіоїдних анальгетиків.

Попри доведену ефективність НПЗП при лікуванні післяопераційного болю, їх застосування дуже часто пов’язано з підвищеним ризиком післяопераційних кровотеч, що становить серйозну проблему хірургічного лікування урологічних захворювань. Незважаючи на це результати дослідження показали, що знеболювальна терапія диклофенаком у післяопераційному періоді виявилася безпечною в осіб урологічного профілю (Kara C. et al., 2010).

Таким чином, результати вищенаведених досліджень свідчать, що застосування диклофенаку натрію після оперативних втручань на органах сечостатевої системи забезпечує оптимальний контроль болю та зменшує потребу в опіоїдних анальгетиках. При цьому така терапія характеризується низькою частотою побічних реакцій, що значно підвищує прихильність пацієнтів до лікування й, відповідно, забезпечує швидке одужання.

Лікарські засоби у формі ректальних супозиторіїв: переваги застосування

НПЗП, у тому числі й диклофенак, можна застосовувати у різних формах, проте деякі з них, а саме ректальні супозиторії, мають очевидні переваги.

Супозиторії — це дозовані лікарські форми, що мають тверду консистенцію при кімнатній температурі й розплавляються або розчиняються при температурі тіла. Для досягнення необхідного терапевтичного ефекту супозиторії повинні мати певні фізичні та хімічні властивості.

Якими ж є переваги застосування НПЗП у формі ректальних супозиторіїв? Насамперед їх введення забезпечує високу біодоступність діючих речовин (що порівнянна із такою при ін’єкційному введенні), запобігає розвитку багатьох побічних явищ, є зручним та безболісним, надає можливість вводити комбінацію декількох несумісних лікарських речовин.

Серед ключових компонентів супозиторіїв виділяють: діючу речовину та ліпофільну або гідрофільну основу, якість якої має не менш важливе значення, ніж якість діючої речовини. Адже якщо основа буде подразнювати слизову оболонку прямої кишки, це може викликати відповідну реакцію товстої кишки у вигляді спорожнення кишечника, що унеможливить перспективу повного вивільнення й абсорбції лікарського засобу.

Геометрична форма супозиторію також має дуже важливе значення, адже від неї залежить швидкість та зручність його введення. Ректальні супозиторії можуть мати форму конуса, циліндра із загостреним кінцем та торпеди, тобто тіла із загостреним кінцем і стовщенням посередині. При введенні у пряму кишку супозиторій має здолати рефлекторний опір сфінктера, що закриває анальний отвір. Якщо супозиторій має конічну форму, то по мірі його введення опір сфінктера збільшується й діє на свічку до моменту повного її занурювання, що потребує додаткового пальцевого проникнення у кишку. Супозиторій циліндричної форми зустрічає протидію м’язів лише при входженні загостреної його частини, оскільки має однаковий діаметр по всій довжині. Натомість при введенні торпедоподібного супозиторію опір відчувається до моменту введення найширшої частини, після чого завдяки рефлекторному стисканню й силі інерції свічка швидко сама входить у пряму кишку, що не потребує додаткового пальцевого проникнення, а отже, завдає меншого дискомфорту пацієнту та збільшує його прихильність до лікування. Тобто можна дійти висновку, що найбільш раціональною ректальною формою є форма торпеди. Використання ректальних супозиторіїв стає особливо актуальним, коли інші шляхи введення препарату неприйнятні (за наявності захворювань верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, протипоказань до використання ін’єкцій, за високої температури, неприємного стану тощо), і супозиторії залишаються одним із засобів доставки препарату в організм пацієнта (Ромелашвілі О.С. та співавт., 2008). Крім того, нижні гемороїдальні вени, що оточують товсту кишку, абсорбують діючу речовину та ініціюють її циркуляцію по всьому організму, при цьому оминаючи печінку.

Терапевтична ефективність НПЗП у даній лікарській формі підтверджена численними дослідженнями. Зокрема, для супозиторіїв із диклофенаком натрію визначено швидке

досягнення максимальної концентрації лікарської речовини у крові, біодоступність якої складає 126% (Anderson B.J. et al., 2004).

Отже, введення лікарських засобів у формі супозиторіїв має низку переваг, зокрема завдяки зручності, безболісності їх застосування та високій біодоступності лікарського засобу, тобто як найбільш раціональна ректальна форма.

Переваги застосування диклофенаку у формі ректальних супозиторіїв у практиці лікаря-уролога

До ключових переваг диклофенаку натрію (Диклоберл®) виробництва компанії «Берлін-Хемі» належить велике різноманіття його лікарських форм — він представлений у вигляді таблеток, капсул, розчинів для ін’єкцій та ректальних супозиторіїв. Це дає змогу індивідуально підібрати дозу та оптимальний спосіб введення диклофенаку. Крім того, можливість комбінування різних лікарських форм препарату посилює знеболювальний ефект і знижує ризик розвитку побічних реакцій.

З-поміж усіх форм випуску диклофенаку слід виокремити переваги його використання у вигляді ректальних супозиторіїв. Так, введення препарату *per rectum* дозволяє уникнути небажаних наслідків, які можливі при парентеральному застосуванні (зокрема, розвитку м’язових некрозів, інфільтратів та нагноєнь у місці ін’єкції), й у такий спосіб значно підвищити прихильність пацієнтів до лікування. Крім того, при ректальному введенні препарату знижується ризик ураження слизової шлунково-кишкового тракту, що також є суттєвою перевагою над пероральними формами.

Варто також відзначити, що застосування супозиторіїв диклофенаку в комбінації з іншими формами цього препарату дозволяє досягти кращого терапевтичного ефекту завдяки більш рівномірній та тривалій підтримці концентрації активної речовини у крові.

Натепер зібрано велику кількість даних, що підтверджують ефективність ректальних супозиторіїв Диклоберл® у лікуванні запальних захворювань сечостатевої системи. Зокрема, результати вітчизняного дослідження В.Г. Мігова (2013) свідчать про доцільність застосування диклофенаку в супозиторіях при комплексній терапії пацієнтів із хронічним калькульозним простатитом із метою зниження інтенсивності больового синдрому.

Доведено також виражену протибольову дію ректальної форми диклофенаку під час здійснення деяких урологічних інвазивних методів дослідження. Так, M. Nadeem et al. (2012) виявили, що супозиторії диклофенаку як превентивна анальгезія значно знижували інтенсивність болю при проведенні гнучкої цистоскопії. Крім того, застосування цієї форми препарату в поєднанні з лідокаїном у формі гелю *per rectum* забезпечувало достатній знеболювальний ефект під час проведення трансректальної біопсії простати (Iger B. et al., 2005).

Диклофенак натрію у формі ректальних супозиторіїв (Диклоберл®) зарекомендував себе як високоефективний та зручний у використанні препарат із гарантованою німецькою якістю. Супозиторії Диклоберл® мають унікальну торпедоподібну форму, що зберігається при кімнатній температурі та у процесі введення у пряму кишку. Це робить їх застосування максимально простим і комфортним для пацієнта без будь-яких неприємних відчуттів та необхідності пальцевого проникнення, що значно сприяє підвищенню прихильності до лікування. До того ж різноманітність дозування супозиторіїв Диклоберл® (50 та 100 мг) дозволяє легко підібрати необхідну дозу препарату й коригувати її під час терапії. Добова доза супозиторіїв Диклоберл® становить 100–150 мг і залежить від вираженості больового синдрому та інтенсивності запальних процесів. При цьому з метою досягнення адекватного знеболювального ефекту слід враховувати можливість комбінування препарату з іншими його формами.

Отже, результати численних досліджень свідчать, що застосування диклофенаку забезпечує адекватний контроль больового синдрому та знижує інтенсивність запальних процесів, безпосередньо пов’язаних з урологічними захворюваннями. Саме такими властивостями повною мірою володіє препарат Диклоберл® у формі супозиторіїв, що дозволяє рекомендувати його для широкого застосування при веденні пацієнтів урологічного профілю.

Література

1. Pruthi R.S., Kouba E. et al. Cyclooxygenase-2 inhibitors and other NSAIDs in urology: Current peril or future promise. J. Urology. June 2006.
2. Bader P., Echtle D. et al. Guidelines on pain management in urology. March 2009.
3. Горячев Д.В. Возможности использования ректальных супозиториев с НПВП. — РМЖ. — 2003. — № 7.
4. Cengiz K. et al. Analgesic efficacy and safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs after transurethral resection of prostate. Int. braz j urol. Jan./Feb. 2010.
5. Pontari M.A. Inflammation and anti-inflammatory therapy in chronic prostatitis. Urology, 2002, 60 (6), 29–33. doi:10.1016/s0090-4295 (02) 02381-6.

Підготувала **Лілія Нестеровська**

Диклоберл® diclofenac sodium

ДИКЛОФЕНАК № 1 В УКРАЇНІ¹



✓ «ЗОЛОТИЙ» СТАНДАРТ
ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ²

✓ СЕРЕДНЯ МАКСИМАЛЬНА
КОНЦЕНТРАЦІЯ У ПЛАЗМІ
ДОСЯГАЄТЬСЯ ЧЕРЕЗ
20 ХВИЛИН ПІСЛЯ ІН'ЄКЦІЇ³*

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:** Ампули: 1 мл розчину для ін'єкції містить 25 мг диклофенаку натрію (1 ампула містить 3 мл розчину для ін'єкції, що дорівнює 75 мг диклофенаку натрію); Капсули: 1 капсула тверда пролонгованої дії містить диклофенаку натрію 100 мг.

Показання. Диклоберл® N75

Препарат при внутрішньом'язовому введенні призначений для лікування: запальних та дегенеративних форм ревматизму, ревматоїдного артриту, анкілозуючого спонділіту, остеоартриту, спонділоартриту, вертебрального болювого синдрому, несуплового ревматизму; гострих нападів подагри; ниркової та білірної колики; болю та набряку після травми та операції; тяжких нападів мігрені.

Диклоберл Ретард

Поліпшення болю та зменшення запалення різного ступеня при різних станах, включаючи: патологію суглобів: ревматоїдний артрит, анкілозуючий спонділіт, остеоартрит, гострі напади подагри; гострі м'язово-скелетні заворовання, такі як періартрит (наприклад, плечоподовий періартрит), теніт, тендовагіт, бурсит; інші патологічні стани, спричинені травмами, у тому числі переломи, біль у попереку, розтягнення, вивихи, ортопедичні, стоматологічні та інші незначні оперативні втручання.

Протипоказання. Кровотеча або перфорація шлунково-кишкового тракту в анамнезі, пов'язана з попереднім лікуванням нестероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ). Активна форма виразкової хвороби/кровотечі або рецидивуюча виразкова хвороба/кровотеча в анамнезі (два або більше окремих епізодів діагностованої виразки або кровотечі). Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якого іншого компонента препарату. Високий ризик розвитку гіперчутливості: кроветоч, незгогнані крові, порушення гемостазу, гемоколітичних 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.

Спосіб застосування та дози.

Диклоберл® N 75. Небажані ефекти можна мінімізувати шляхом застосування мінімальної ефектної дози протягом найкоротшого терміну, достатнього для контролю симптомів. **Дорослі.** Лікування Диклоберлом® N75 слід здійснювати у вигляді однократної ін'єкції. У разі необхідності лікування можна продовжити, застосовуючи лікарські форми для перорального або ректального введення. Загальна доза не повинна перевищувати 150 мг, навіть у день ін'єкції. **Діти.** Диклоберл® N75 у лікарській формі розчину для ін'єкції протипоказаний для застосування дітям.

Диклоберл® ретард. Дозу слід підбирати індивідуально, починаючи з мінімальної ефектної дози, та слід застосовувати впродовж найкоротшого терміну. Рекомендована початкова доза диклофенаку для дорослих становить 75-150 мг на добу (1 капсула Диклоберл® ретард 100 мг) залежно від вираженості симптомів захворювання. При тривалій терапії, як правило, достатнім є застосування 1 капсули Диклоберл® ретард 100 мг на добу. Якщо симптоми захворювання найбільш виражені впродовж ночі або вранці, Диклоберл® ретард необхідно застосовувати ввечері. Добова доза препарату не повинна перевищувати 150 мг. Капсули слід ковтати цілими, не розжовуючи, запивати рідиною, бажано під час їжі. **Діти.** Диклоберл® ретард 100 мг не рекомендований для застосування дітям.

Побічні реакції. Біль у грудях, набригання, інфаркт міокарда, інсульт, порушення кровотворення (анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, панцитопенія, агранулоцитоз), головний біль, сонливість, розлад зору та диплопія, звін у вухах, нудота, блювання, діарея, також незначні шлунково-кишкові кровотечі, диспепсія, метеоризм, виразки шлунка або кишечника з кровотечею або без неї, гастрит, стоматит, запор, панкреатит, екзантема, екзема, еритема, реакції гіперчутливості, такі як шкірний висип та свербіж, алергічний васкуліт, астма, підвищення рівня трансаміназ у крові, психотичні розлади, депресія, тривожність, нічні кошмари, безсоння та інше.

За повною детальною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування лікарського засобу, затвердженої наказом МОЗ (Диклоберл® N75 №1562 від 08/07/2020, Диклоберл® ретард 100 мг від 06.03.2020 №630). Перед застосуванням, будь ласка, уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування, повним переліком побічних реакцій, протипоказань, особливостей застосування препарату.

Виробник. Диклоберл® ретард 100 мг: Берлін-Хемі АГ, Гінклер Бер 125, 12489 Берлін, Німеччина, № UA/9701/04/01. Диклоберл® N75: А.Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.л. Біа Сете Канті 3, 50131 Флоренція (ФІ), Італія. РП №UA/9701/01/01.

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

1. За результатами розробного продажу лікарських засобів у грошовому вираженні в АТС-групі M01A B05 «Диклофенак» за січень 2019 – січень 2020 рр., за даними аналітичної системи дослідження ринку «PharmXplorer»/«Фармстандарт» компанії «Proxima Research» 2. Paveika K. A comparison of the therapeutic effect 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® N75 №1562 від 08/07/2020).

* Фармакологічні властивості.

UA-DIC-07-2020-VI-Visual. Затверджено 24.07.2020.



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**