

# Диклоберл® diclofenac sodium

**ДИКЛОФЕНАК  
№1 В УКРАЇНІ**  
ЗА РЕКОМЕНДАЦІЯМИ ЛІКАРІВ<sup>1</sup>



## Диклоберл® N 75

Розчин для ін'єкцій, 75 мг/3мл  
диклофенаку натрію

1 ампула по 3 мл містить  
диклофенаку натрію 75 мг.

Допоміжні речовини: пропіленгліколь, спирт бензиловий,  
ацетилцистеїн, маніт (Е 421), натрію гідроксид, вода для ін'єкцій.

Дотримуватись вказівок, викладених в інструкції  
для медичного застосування.

Зберігати при температурі не вище 30 °С!

Для захисту від дії світла ампули зберігати  
в оригінальній упаковці.

Лікарський засіб зберігати  
в недоступному для дітей місці.

**BERLIN-CHEMIE  
MENARINI**

**МЕНУВІЛ  
BERLIN-CHEMIE**

Відомості про лікарський засіб  
застосовувати за інструкцією

**АМПУЛИ СИСТЕМИ ОРС (ONE-POINT**



**CUT) – НАДПИЛЮВАННЯ АМПУЛИ НЕ  
ПОТРІБНЕ!<sup>2</sup>**

**В СЕРЕДНЬОМУ МАКСИМАЛЬНА**



**КОНЦЕНТРАЦІЯ У ПЛАЗМІ ЧЕРЕЗ  
20 ХВИЛИН ПІСЛЯ ІН'ЄКЦІЇ<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 N75.

**Склад:** Ампули: 1 мл розчину для ін'єкцій містить 25 мг диклофенаку натрію (1 ампула містить 3 мл розчину для ін'єкцій, що дорівнює 75 мг диклофенаку натрію). **Фармакотерапевтична група.** Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТХ M01A B05.

**Показання. Диклоберл® N75**

Препарат при внутрішньом'язовому введенні призначений для лікування: запальних та дегенеративних форм ревматизму, ревматоїдного артриту, анкілозуючого спондиліту, остеоартриту, спондилоартриту, вертебрального болювого синдрому, несуплобового ревматизму; гострих нападів подагри; ниркової та білярної колики; болю та набряку після травм і операцій; тяжких нападів мігрені.

**Протипоказання.** Кровотеча або перфорація шлунково-кишкового тракту в анамнезі, пов'язана з попереднім лікуванням нестероїдними протизапальними засобами (НПЗС). Активна форма виразкової хвороби/кровотечі або рецидивуюча виразкова хвороба/кровотеча в анамнезі (два або більше окремих епізоди діагностованої виразки або кровотечі). Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якого іншого компонента препарату. Високий ризик розвитку післяопераційних кровотеч, незгорання крові, порушення гемостазу, гемопоетичних порушень чи цереброваскулярних кровотеч. Печінкова недостатність. Ниркова недостатність. Застійна серцева недостатність (NYHA II-IV).

Шлемична 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 ефективної дози протягом найменшого можливого 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'єкцій протипоказаний для застосування дітям.

**Побічні реакції.** Біль у грудях, набряки, інфаркт міокарда, інсульт, порушення кровотоку (анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, панцитопенія, агранулоцитоз), головний біль, сонливість, розлад зору та диплопія, дзвін у вухах, нудота, блювання, діарея, також незначні шлунково-кишкові кровотечі, диспепсія, метеоризм, виразки шлунка або кишечниці 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 реакції, депресія, тривожність, нічні кошмари, безсоння та інше.

За повною детальною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування лікарського засобу, затвердженою наказом МОЗ (Диклоберл® N75 №657 від 07.04.2023). Перед призначенням обов'язково уважно прочитайте повну інструкцію для медичного застосування лікарського

засобу, а саме повний перелік побічних ефектів, особливостей застосування, спосіб застосування та дози.

**Виробник.** Диклоберл® N75: А.Менаріні Мануфактурінг Лорістік енд Сервісес С.р.л. Віа Сете Санті 3, 50131 Флоренція (ФІ), Італія. РП №УА/9701/01/01.

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 призначення серед лікарів лікарських засобів в АТС-групі M01A B05 «Диклофенак» за період квартал 1 2022 – 1 квартал 2023 рр., за даними аналітичної системи дослідження ринку "PharmIntel" / "Фармстандарт" компанії "Pharma Research". 2. Інструкція для медичного застосування препарату Диклоберл® N75 №1562 від 08.07.2020).

\* Фармакологічні властивості. Після введення 75 мг диклофенаку шляхом внутрішньом'язової ін'єкції  
UA-DIC-02-2023-V1-Print. Затверджено 09/05/2023



**BERLIN-CHEMIE  
MENARINI**

# Біль у практиці ревматолога: основні ключові точки

**Біль – ознака гострих захворювань, травм і хронічної патології, що суттєво знижує якість життя, працездатність і соціальну активність пацієнтів. Лікування болю належить до першочергових завдань медичної допомоги та посідає важливе місце в роботі представників медичної галузі. Неодмінним супутником ревматологічних захворювань також є біль, іноді нетипової локалізації та характеру, тож лікарі мають бути обізнаними щодо ефективних і безпечних засобів його усунення. Про особливості ведення пацієнтів, зокрема ревматологічного профілю, із больовим синдромом розповіла керівниця навчального центру «Інститут ревматології», д.мед.н., професорка Єлизавета Давидівна Єгудіна.**



Є.Д. Єгудіна

## Біль у животі: вихід за звичайні межі

Чи може бути біль у животі ознакою ревматологічного захворювання? Так, за цієї умови точками дотику ревматології та гастроентерології є рутинні ситуації, пов'язані з гастропатіями, індукованими прийманням нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), лікарськими гепатитами та метотрексат-індукованими диспепсіями, а також дебюти ревматологічних захворювань або їх нетипові прояви.

Зокрема, 2-4% пацієнтів із псоріатичним артритом і 4-10% із спондилоартритом (СпА) мають запальні захворювання кишечника (ЗЗК), що належать до класифікаційних критеріїв як аксіального, так і периферичного СпА (Rudawel et al., 2011).

Своєю чергою, за системного червоного вовчака (СЧВ) може розвиватись васкуліт кишечника – від легкого запалення з набряком до небезпечних для життя ускладнень (ішемія, інфаркт, перфорація кишки). Вовчаковий ентерит, васкуліт тонкої кишки, запальний або тромботичний, виникає у 9,7% пацієнтів із СЧВ. Серед характерних ознак, притаманних вовчаковому ентериту, – дифузне потовщення стінки з підслизовим набряком усієї тонкої кишки, що за магнітно-резонансної томографії (МРТ) візуалізується як «подвійний ореол», або «мішені». У пацієнтів з активним СЧВ це свідчить про наявність запалення або набряку, спричиненого васкулітом тонкої кишки. Крім того, 65% випадків гострого живота в пацієнтів із СЧВ можуть бути спричинені ентеропатією зі втратою білка. Також може розвиватись гострий панкреатит (0,7-4%) як ускладнення захворювання або як вторинний ефект застосування глюкокортикоїдів (ГК) та азатиоприну, із летальністю до 20%. Наявність анти-Ro-антитіл пов'язана з більш раннім початком панкреатиту (Frittoli et al., 2021).

Досить часто за системної склеродермії (ССД) до патологічного процесу залучається шлунково-кишковий тракт (ШКТ), найчастіше (у 90% випадків) – стравохід. Як правило, такі пацієнти скаржаться на дисфагію, одиофагію, печію, регургітацію, біль за грудниною, хронічний кашель та охриплість голосу. Ранньою клінічною ознакою є гастроєзофагеальний рефлюкс.

За ураження стравоходу при ССД відбувається атрофія гладеньких м'язів, відкладення колагену, розвивається фіброз з ураженням нервово-судинних структур, через що пацієнти нарікають на дисфагію / одиофагію. Тоді як за рефлюксу та гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби збільшується ризик розвитку стравоходу Барретта та езофагеальної аденокарциноми, натомість кислотний і некислотний рефлюкс у легені може призводити до хронічного запалення та інтерстиційної хвороби легень.

У разі ССД можливе ураження нижніх відділів ШКТ. Затримка спорожнення шлунка, біль у животі, нудота, блювання та передчасне насичення можуть турбувати близько 50% пацієнтів. Порушення моторики тонкого кишечника та дивертикули через фіброз м'язів, часте застосування антибіотиків та інгібіторів протонної помпи (ІПП) можуть провокувати в пацієнтів із ССД біль у животі, здуття, нудоту, блювання та закреп із подальшим розвитком хронічної кишкової псевдообструкції або кістозного пневматозу кишечника.

Симптоми з боку ШКТ можуть бути наявними в пацієнтів із синдромом Шегрена (дисфагія, диспепсія, хронічний атрофічний гастрит, дискомфорт у шлунку тощо). Як зазначила пані Єгудіна, у разі ЗЗК поширеність синдрому Шегрена становить 4,2-5,7% (діагностують у середньому через 6 років після встановлення діагнозу ЗЗК). Це захворювання у пацієнтів із синдромом Шегрена асоціюється з кишковою псевдонепрохідністю, раком товстої кишки та кістозним пневматозом кишечника. Кріоглобулінемічний васкуліт, що може виникати в таких пацієнтів, асоціюється з ішемією або інфарктом кишечника.

Варто пам'ятати, що IgG4-асоційоване захворювання (рідкісна імунітопосередкована фіброзно-запальна патологія) може супроводжуватись залученням практично будь-якого органа. Частими ознаками є збільшення слинних і слізних залоз, ураження орбіт, а також підшлункової залози. Для цього захворювання характерні лімфоцитарні інфільтрати з високим відсотком IgG4-плазматичних клітин у них, вираженим сторіформним фіброзом, облітеруючим флебітом та частою еозинофілією тканин.

Залучення ШКТ може відбуватися в разі вузликів поліартеріїту. У цих хворих біль у животі фіксується у 70% випадків, частіше – за вірусу гепатиту В. Біль у животі, вторинний до васкуліту, може бути першою його ознакою. Крім того, можуть виникати діарея, крововиливи в кишечнику, перфорації, перитоніт і відхилення в результатах дослідження ферментів печінки. Проте залучення печінки клінічно не поширене, за винятком випадків, пов'язаних з інфікуванням вірусом гепатиту В. Це одна з найсерйозніших ознак вузликового поліартеріїту, що корелює із несприятливим прогнозом перебігу захворювання.

Ураження ШКТ може супроводжувати перебіг ANCA-асоційованого васкуліту, який здатний спричинювати локальні або дифузні патологічні зміни, наприклад ішемію брижі, кровотечу,

набряк підслизової оболонки, виразки, непрохідність кишечника та перфорацію.

Зокрема, як зауважила професорка, варто також пам'ятати про ускладнення з боку ШКТ, пов'язані з прийманням НПЗП. Блокада циклооксигенази-1 (ЦОГ-1) і пригнічення синтезу простагландинів у слизовій оболонці ШКТ, зменшення її захисного потенціалу, а також ушкодження кислим вмістом шлункового соку можуть призводити до розвитку НПЗП-гастропатій, клінічними ознаками яких є виразка шлунка та дванадцятипалої кишки, кровотеча, перфорації, стриктура верхніх відділів ШКТ.

Своєю чергою, контактна дія НПЗП, а також підвищення проникності слизової оболонки для іонів водню може спричинити НПЗП-асоційовану диспепсію, що асоціюється з болем у шлунку, нудотою, тяжкістю в епігастрії після застосування згаданих препаратів.

Зрештою, блокада ЦОГ-1, пригнічення синтезу простагландинів і підвищення проникності слизової оболонки кишки, а також розвиток запалення, пов'язаного з транслокацією бактерій, може провокувати розвиток НПЗП-асоційованих ентеропатій, клінічними ознаками яких є поєднання залізодефіцитної анемії та гіпоальбумінемії без ознак НПЗП-гастропатії.

Як зазначила пані Єгудіна, якщо в пацієнта в анамнезі є виразкова хвороба, але він потребує швидкого пригнічення запалення та зменшення болю, пов'язаного зі СпА, можна застосувати препарат диклофенаку Диклоберл під протекцією ІПП. У пацієнтів зі СпА Диклоберл можна приймати досить тривало як базисну терапію. Зменшення кількості побічних ефектів досягається завдяки тому, що вивільнення препарату починається у дванадцятипалій кишці, при цьому повна доза препарату вивільнюється протягом тривалого часу. Також можна застосувати Німесил (німесулід), який дуже швидко працює та є препаратом вибору в разі гострого болю. Препарат дуже швидко всмоктується в ШКТ, тому наявність їжі в шлунку не зменшує абсорбції. Його фармакологічний профіль не залежить від віку пацієнта, препарат добре переносять літні пацієнти. Німесил не спричиняє утворення виразок ШКТ, оскільки не містить фрагменту карбонової кислоти (Kress et al., 2016).

## Біль у нижній частині спини: «червоні прапорці» та менеджмент неспецифічного болю у попереку

У розвинених країнах упродовж року в 50% дорослих пацієнтів розвивається епізод болю у спині, а протягом життя його відчувають до 60-80% осіб. Біль у спині стабільно посідає перше місце серед причин непрацездатності (Chiodo et al., 2020).

Частка радикулопатій у структурі больових синдромів у спині становить 10-15%, серед яких 1-5% – це специфічний біль, зумовлений серйозною патологією. Здебільшого (80-85%) біль у спині є неспецифічним. Водночас джерелом болю можуть бути м'язи, фасції, зв'язки. Тривожним аспектом є наявність у пацієнта спінального стенозу, зумовленого або випинанням, або грижею дисків, гіпертрофією фасеткових суглобів, епідуральним ліпоматозом чи гіпертрофією жовтої зв'язки. Крім того, може виникати радикулопатія внаслідок дегенеративних змін хребців, протрузії диска та інших причин, грижа міжхребцевого диска, а також спондилоз (дегенеративний артрит, що вражає хребет).

Більшість пацієнтів (>85%) мають неспецифічний біль у попереку, тобто відчувають фізичне страждання без певного основного захворювання, яке можливо ідентифікувати. Як правило, біль у попереку диференціюють із механічним болем у попереку (розтягнення, грижа, остеопороз, перелом, важкий кіфоз тощо), немеханічними захворюваннями хребта (множинна мієлома, заочеревинні пухлини, остеоїеліт, епідуральний абсцес, запальний артрит тощо), вісцеральними захворюваннями (простатит, ендометріоз, пієлонефрит, панкреатит тощо).

У разі виникнення болю у спині так звані «червоні прапорці» можливих серйозних захворювань є синдром кінського хвоста (затримка сечі, нетримання калу, зміна тону прямої кишки, прогресуючий дефіцит нижніх кінцівок), інфекція (лихоманка, імуносупресія тощо), перелом (остеопороз в анамнезі, хронічне застосування ГК, вік  $\geq 75$  років), рак (в анамнезі, незрозуміла втрата ваги, брак поліпшення стану і зменшення больового синдрому через місяць лікування, вік  $> 50$  років, наявність кількох чинників ризику), грижа диска (корінцевий біль у спині, дизестезія або парестезія нижніх кінцівок), стеноз хребта (корінцевий біль у спині (наприклад, ішіас), нейрогенна кульгавість, тяжкий / прогресуючий неврологічний дефіцит нижніх кінцівок, брак поліпшення стану і зменшення болю через місяць лікування, старший вік), запальний біль у нижній частині спини (ранкова сутіть, поліпшення стану за допомогою фізичних вправ, перемінний біль у сідниці, пробудження через біль у спині, молодший вік).

Якщо «червоні прапорці» виключено, можна зупинитись на діагнозі «неспецифічний біль у спині, або люмбагія». Своєю

чергою, менеджмент гострого болю в нижній частині спини передбачає самопоміччя та застосування НПЗП, тоді як за підгострого або хронічного болю ( $\geq 4$  тижні) доцільними також є акупунктура, когнітивна поведінкова терапія, призначення дулоксетину та впровадження мультидисциплінарних програм.

За даними метааналізу 18 рандомізованих клінічних досліджень (РКД) за участю 3478 дорослих пацієнтів із гострим болем у попереку тривалістю  $> 12$  тижнів, міорелаксанти й НПЗП були ефективними щодо зменшення болю та відновлення працездатності приблизно через тиждень. Комбінація НПЗП і парацетамолу була пов'язана з більш виразним поліпшенням стану, ніж застосування лише НПЗП, але окремо парацетамол не забезпечував значного зменшення болю (Vaegancini et al., 2023).

Як зазначила Єлизавета Давидівна, у пацієнтів із гострим болем у нижній частині спини на початку лікування перевагу слід віддавати засобам в ампулах. Зокрема, можна застосовувати Диклоберл (диклофенак) в ампулах упродовж 1-3 діб із подальшим переходом на пероральну форму – Диклоберл петард – технологічно вдосконалені капсули (диклофенак у дозі 100 мг) із мікрогранулами, яким притаманна фармацевтична стабільність і висока біодоступність (найвища швидкість розпаду капсули, вивільнення повної дози активної речовини, широко використовувани допоміжні речовини).

Застосування препарату Диклоберл в ампулах (75 мг внутрішньом'язово що 8 год) у пацієнтів ( $n=90$ ) у післяопераційному періоді після гінекологічної операції сприяло суттєвому зниженню потреби в екстреному знеболюванні трамadolом упродовж 24 год порівняно з тими, хто отримував парацетамол (1 г внутрішньовенно що 8 год) (Pal et al., 2014). Добова доза препарату Диклоберл у формі ампул становить 150 мг (по 75 мг двічі на добу).

Гострий біль у спині потребує використання препарату із максимально швидким початком дії. Диклофенак починає працювати вже за 20 хв після застосування, тоді як мелоксикам – лише через 60-90 хв. Максимальна концентрація диклофенаку в сировинній рідині встановлюється через 2-4 год та лишається високою до 12 год, тоді як максимальна концентрація мелоксикаму – лише через 5-6 год.

## Клінічний випадок №1

**Чоловік, 25 років.** Скарги на біль у сідниці (переважно вранці, покращується після фізичних навантажень), має 7-9 балів за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ). Хворіє 6 міс., лікувався у реабілітолога з позитивним результатом.

Приймає Диклоберл (100 мг) щодня впродовж 3 міс., відчуває значне полегшення на тлі застосування препарату.

HLA-B27 негативний, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) – 35 мм/год, С-реактивний білок (СРБ) – 50 мг/л.

На магнітно-резонансній томографії (МРТ) візуалізуються ознаки сакроїлеїту, набряк кісткового мозку крижово-клубових суглобів (ККС).

Відповідно до рекомендацій Міжнародного товариства з оцінювання СпА (ASAS), класифікаційними критеріями для аксіального СпА у пацієнта з болем у спині впродовж  $\geq 3$  міс. та віком  $\leq 45$  років є сакроїлеїт на візуалізації та  $\geq 1$  ознаки СпА (запальний біль у спині, артрит, увеїт, псоріаз, наявність HLA-B27, хороша відповідь на НПЗП, сімейний анамнез СпА, ентезит, дактиліт, ЗЗК, підвищений рівень СРБ) або наявність HLA-B27 та  $\geq 2$  ознак СпА (Rudawel et al., 2011).

За допомогою візуалізаційних методів дослідження у пацієнта виявлено сакроїлеїт, має хорошу відповідь на НПЗП та підвищений рівень СРБ, що свідчить на користь діагнозу аксіального СпА, попри відсутність HLA-B27. Такий критерій, як запальний біль у спині, має наштовхнути лікаря на думку про наявність у пацієнта аксіального СпА. Водночас сакроїлеїт на рентгенографії не завжди дає змогу встановити діагноз аксіального СпА. Натомість МРТ допомагає виявити запальні зміни ККС. Власне, запалення кісткового мозку / кістки мають бути чітко видимими і локалізуватися в типових анатомічних ділянках (субхондрально або періартикулярно).

Пацієнт приймав Диклоберл упродовж 3 міс., і це рішення було слушним, оскільки відповідно до рекомендацій Американського коледжу ревматології (ACR) / Американської асоціації

спондиліту (SAA) / Мережі дослідження та лікування спондилоартриту (SPARTAN) щодо лікування анкілозивного СпА та аксіального СпА, НПЗП є терапією першої лінії, які за наявності активного аксіального захворювання призначають довготривало (Ward et al., 2019).

Через 2 тиж. оцінюють ефективність призначеної терапії, і якщо в пацієнта є поліпшення стану на 50%, препарат залишають. І навпаки, препарат замінюють на інший і знову оцінюють його дію через 2 тиж. Якщо НПЗП не мають належного ефекту, призначають специфічну терапію – інгібітор фактора некрозу пухлин. У пацієнтів зі стабільним аксіальним захворюванням, неактивним, НПЗП призначають за потреби. Довготривало НПЗП призначають після оцінювання ризиків і переваг такого лікування.

### Клінічний випадок №2

**Чоловік, 26 років.** Біль у ділянці правого ККС, з іррадіацією по внутрішній поверхні правого стегна, переважно вночі, тривала ранкова скутість, 9-10 балів за ВАШ. Захворів 2 міс. тому, скарга на біль у попереку механічного характеру. Пацієнт лікувався за допомогою витягнення та мануальної терапії, після 7-ї процедури виникли вказані скарги. Приймає Німесил по 100 мг 1-2 рази на добу 3-4 дні на тиждень. НІА В27 «+», ШОЕ – 40 мм/год, СРБ – 32 мг/л, лейкоцити –  $12,9 \times 10^9$ /л.

На МРТ візуалізуються ознаки виразного набряку кісткового мозку тіла, крила, гребеня правої клубової кістки та ацетабулярної западини праворуч, дегенеративні зміни ККС, що було інтерпретовано як стрес-реакцію.

Пацієнта було скеровано до травматолога та онкогематолога. На повторній МРТ зафіксовано збільшення набряку. За допомогою трепан-біопсії виявлено ознаки остеомиєліту. Призначено антибактеріальну терапію протягом 6 тиж. Ефекту терапії не мала. За даними візуалізації (МРТ, комп'ютерна томографія (КТ), картина виявлених патологічних змін правої клубової кістки, тіл і бічних мас хребців L3, S1, зовнішніх і загальних клубових лімфатичних вузлів праворуч описана як така, що більше може відповідати неходжкінській лімфомі. Цей діагноз було підтверджено після виконання позитронно-емісійної КТ (ПЕТ/КТ). Пацієнт отримує хіміотерапію протягом 8 міс. і має позитивну динаміку.

Отже, як зауважила Є.Д. Єгудіна, нерідко до процесу діагностування та лікування пацієнтів із болем у спині доцільно залучати терапевта / сімейного лікаря, травматолога, ревматолога, невролога, гінеколога та ін.

### Суглобовий біль: як усунути ворога

Як запальні, так і дегенеративні захворювання суглобів є основними причинами хронічного болю. Зокрема, остеоартрит (ОА) належить до найпоширеніших форм артриту, який вражає близько 302 млн осіб у всьому світі та є основною причиною інвалідності серед осіб похилого віку (Kolasinski et al., 2020).

У разі ОА найчастіше вражаються коліна, тазостегнові суглоби та кисті. Патологія ОА охоплює весь суглоб, призводячи до руйнування хряща, ремоделювання кісток, утворення остеофітів і розвитку синовіального запалення, що спричинює біль, скутість, набряк і втрату функції суглоба.

Оскільки ОА може тривати впродовж десятиліть, лікування передбачає залучення низки медикаментозних і немедикаментозних заходів, часто у комбінації. Відповідно до рекомендацій Європейського альянсу асоціацій ревматологів (EULAR, 2018) щодо лікування ОА кистей, основними завданнями є навчання пацієнтів використання допоміжних пристроїв; фізичні вправи; застосування топічних і системних НПЗП, хондроїтину сульфату, у поодиноких випадках – внутрішньосуглобових ін'єкцій ГК; оперативне лікування; спостереження. Тоді як використання плаквенілу й метотрексату не рекомендовано.

За рекомендаціями Американського коледжу ревматології (ACR, 2019) щодо лікування ОА кисті, стегна та коліна, топічні НПЗП настійно рекомендовані пацієнтам з ОА колінного суглоба та умовно – пацієнтам з ОА кисті. Своєю чергою, пероральні НПЗП настійно рекомендовані пацієнтам з ОА коліна, стегна та/або кисті та є основою фармакологічного лікування. Пероральні НПЗП є початковим препаратом (із пероральним шляхом введення) вибору в лікуванні ОА, незалежно від анатомічної локалізації, їм віддають перевагу порівняно з усіма іншими доступними пероральними засобами. Дози мають бути якомога нижчими, а тривалість лікування – якомога коротшою (Bruyere et al., 2019).

Ефективність НПЗП у лікуванні болю при ОА колінного і кульшового суглобів досліджували в мережевому метааналізі, що охоплював 76 РКД за участю 58 451 пацієнта. Зокрема, було розглянуто 23 вузли щодо семи різних НПЗП або парацетамолу з введенням конкретної добової дози або плацебо. Усі препарати, незалежно від дози, поліпшували точкову оцінку симптомів болю порівняно з плацебо. Втім, автори не вважають парацетамол засобом монотерапії для пацієнтів з ОА, незалежно від дозування. Натомість надано переконливі докази того, що диклофенак (150 мг/добу) є найефективнішим НПЗП як для зменшення больового синдрому, так і поліпшення функції (da Costa et al., 2017).

В іншому мережевому метааналізі 192 РКД за участю 102 829 учасників вивчали 90 різних активних препаратів або доз (68 – для НПЗП, 19 – для опіоїдів і 3 – для парацетамолу). П'ять доз пероральних препаратів (диклофенак [150 мг/добу], еторикоксиб [60 і 90 мг/добу], рофекоксиб [25 і 50 мг/добу]) демонстрували  $\geq 99\%$  ймовірності вираженіших ефектів лікування, ніж мінімальне клінічно значуще зменшення болю. Зокрема, еторикоксиб (60 мг/добу) та диклофенак (150 мг/добу) були найдієвішими пероральними НПЗП для лікування болю та відновлення функції у пацієнтів з ОА (da Costa et al., 2021).

Як зазначила пані Єгудіна, Диклоберл (диклофенак) можна призначати як за гострого, так і хронічного болю. Диклоберл ретард (диклофенак, 100 мг) випускають у вигляді желатинових капсул, вкритих еудрагітом, із гранулами повільного вивільнення активної речовини. Режим застосування препарату (1 капсула раз на добу) сприяє зменшенню болю, поліпшенню функції та схильності пацієнтів до лікування. Якщо для купірування гострого нападу подагри прийнято рішення застосувати Диклоберл у формі ампул (по 75 мг двічі на добу), то до лікування варто додати Диклоберл супозиторії 50 мг. Як у капсулах, так і у формі ампул Диклоберл забезпечує однакову концентрацію активної речовини в крові. Але в разі застосування ін'єкційної форми препарату це відбудеться набагато швидше – уже за 20 хв.

Також продемонстровано швидке зменшення болю в разі застосування німесулід у вигляді гранульованого порошку (препарат Німесил) порівняно з таблетованими формами німесулід або диклофенаку за подагричного артриту. Препарат чинить потужний протизапальний і знеболювальний вплив, а також має хондропротективний ефект. Німесил починає всмоктуватися максимально швидко та має хороший профіль переносимості в пацієнтів старших вікових груп (Kress et al., 2016).

### Клінічний випадок №3

**Пацієнтка, 27 років.** Анкілозивний спондиліт, асоційований із НІА-В27, неактивне захворювання (ASDAS СРБ – 0,75), двобічний сакроілеїт, рентгенологічно ст. 2 праворуч, рентгенологічно ст. 3 ліворуч, ступінь функціонального порушення суглобів (ФПС) 0. Рентгенологічно підтверджено анкілозивний спондиліт, наразі основне захворювання перебуває в неактивній фазі. Тож випадок не потребує застосування препаратів, що модифікують захворювання.

Рекомендовано: лікувальну фізкультуру, у разі болю – Диклоберл (100 мг по капсулі раз на добу за потреби), Фастум-гель місцево.

### НПЗП: факти, міфи, упереджені судження

Як свідчить практика, сьогодні найбільш затребуваним інструментом анагетичної терапії є НПЗП. Їх вирізняє якісний механізм дії, доведена ефективність, зручність застосування та доступність. За деяких хронічних ревматичних захворювань НПЗП відіграють роль важливого патогенетичного засобу, який зупиняє прогресування хвороби.

НПЗП застосовують за таких станів:

- Хвороби кістково-м'язової системи (ОА, неспецифічний біль у спині, ревматоїдний артрит, СпА, подагра, локальне запалення м'язів тканин ревматичного характеру та ін.).
- Травми та інші стани, зумовлені ушкодженням або гострим запаленням і супроводжуються болем.
- Післяопераційний біль.
- Ниркова та біліарна кольки.
- Головний біль напруги та мігрень.
- Онкологічні захворювання (як компонент паліативної знеболювальної терапії).
- Гінекологічні захворювання, дисменорея.

Крім того, НПЗП є однією з найбільш затребуваних груп препаратів для усунення болю та запалення. Але їх застосування помилково супроводжується низкою міфів та хибних упереджених суджень, що потребують розгляду та спростування. Зокрема, часто вважають, що селективні НПЗП чинять вплив лише на ЦОГ-2, тоді як неселективні – на ЦОГ-1 і ЦОГ-2. Насправді селективність НПЗП щодо ізоформ ЦОГ оцінюють за відношенням ступеня інгібування ЦОГ-1 до ЦОГ-2 (коефіцієнт селективності). Селективними інгібіторами ЦОГ-2 вважають НПЗП із коефіцієнтом  $>5$ , високоселективними –  $>50$ .

Також помилковим є уявлення щодо зменшення кількості побічних ефектів у разі приймання НПЗП двічі-тричі на тиждень. Насправді кумулятивна частота побічних ефектів залежить від тривалості застосування НПЗП. У разі короткострокового застосування, наприклад для купірування гострого подагричного нападу, гострого неспецифічного болю в спині, загострення ОА, рекомендовано призначення препаратів із найбільшою протизапальною та знеболювальною активністю. Коли йдеться про НПЗП, то «золотим стандартом» є знеболення, препаратом, із яким порівнюють інші НПЗП, є диклофенак. Так, за даними метааналізу, у якому ефективність диклофенаку в пацієнтів із суглобовим болем порівнювали з цефекоксибом, напроксеном, еторикоксибом, ібупрофеном та ациклофенаком, диклофенак виявився найефективнішим для зменшення болю як на 6-му, так і на 12-му тижнях терапії (van Walsem et al., 2015).

Диклофенак максимально ефективно (на 93%) пригнічує синтез прозапальних простагландинів E2 (PGE2), що значно (майже на 20%) продуктивніше за аналогічні показники як ЦОГ-2-селективних (рофекоксибу, мелоксикаму), так і неселективних (ібупрофену та напроксену) НПЗП. До того ж застосування диклофенаку є клінічно ефективнішим, ніж мелоксикаму (Hecken et al., 2000).

Відповідно до результатів проведеного дослідження Melissa, у якому взяла участь понад 9 тис. осіб, учасники, які приймали мелоксикам, на 38% частіше відмовлялися від лікування через його неефективність, порівняно з тими, хто отримував диклофенак (Hawkey et al., 1998).

Як відомо, доцільність використання німесулід у формі саше (Німесил) за гострого больового синдрому зумовлена його максимально швидким початком дії: уже за 30 хв після перорального застосування досягається значна концентрація препарату

в крові, яка становить  $\leq 25\%$  максимальної, тоді як повністю знеболювальна та протизапальна дія реалізується через 1-3 год після приймання (Kress et al., 2016).

Ще один міф стосується того, що парентеральні препарати завжди працюють краще. Але за даними систематичного огляду 26 РКД (n=2225), у яких порівнювали дію різних методів введення НПЗП у пацієнтів зі скелетними захворюваннями, післяопераційним болем, нирковою колькою та дисменореєю, не виявлено суттєвих відмінностей в анагетичному ефекті препаратів для внутрішньовенного введення, ін'єкційних форм, ректальних свічок і пероральних форм. Єдину достовірну перевагу було продемонстровано для внутрішньовенного ведення НПЗП порівняно з пероральним застосуванням за ниркової кольки (Combe et al., 2001).

У разі інтенсивного гострого болю (травми, хірургічні втручання, гострий подагричний артрит тощо) швидкість знеболювання може мати принципове значення. Тож у таких ситуаціях використання внутрішньовенних або внутрішньом'язових ін'єкцій НПЗП, а також швидкорозчинних форм для перорального застосування є цілком виправданим (Motov et al., 2017).

Ще один із найпоширеніших міфів стосується надзвичайно високої частоти ускладнень внаслідок приймання НПЗП. Звичайно, ускладнення є, але їх частота є набагато меншою, ніж вважається. Так, частота (на 100 пацієнтів / рік) НПЗП-гастропатій, НПЗП-асоційованих ентеропатій і тромбоемболічних ускладнень становить 0,5-1, НПЗП-нефропатій – близько 1, артеріальної гіпертензії (АГ) – 2-10, НПЗП-асоційованої диспепсії – 10-40. Зокрема, у разі виникнення диспепсії слід заспокоїти пацієнта та додати ІПП.

Міфом також є судження, що побічні ефекти залежать від селективності НПЗП. Наприклад, відповідно до результатів дослідження PRECISION (n=24 081), тривале застосування НПЗП асоціювалося з відносно низькою частотою розвитку тяжкої АГ, що потребувала госпіталізації, водночас її частота за приймання цефекоксибу, напроксену та ібупрофену була порівнянною – 0,3; 0,4 і 0,5% відповідно (Nissen et al., 2016).

Крім того, призначаючи НПЗП слід зважати на серцево-судинний (СС) ризик. Пацієнтам із дуже високим СС-ризиком слід уникати хронічної терапії НПЗП, із високим – застосовувати НПЗП з обережністю (у мінімальних дозах, коротким курсом), помірним – з обережністю приймати будь-які НПЗП, низьким – немає обмежень щодо вказаних засобів (Szeto et al., 2020).

Як зазначають дослідники, ризик збільшення частоти госпіталізації з приводу серцевої недостатності (СН) на 9% у пацієнтів із СН є однаковим і дозалежним для всіх НПЗП. Зокрема, вплив НПЗП на 8-річну кумулятивну частоту серйозних СС-подій (МАСЕ) у пацієнтів з анкілозуючим спондилітом вивчали в загальнонаціональному дослідженні у Франції. Рівень МАСЕ через 8 років у пацієнтів, які отримували лікування проти спондиліту, був низьким. Було підтверджено гіпотезу про захисну роль НПЗП та інгібіторів фактора некрозу пухлин щодо ризику СС-захворювань у цієї категорії пацієнтів (Fakih et al., 2023).

Дослідники дійшли висновку, що запалення, зумовлене основним захворюванням, чинить більший вплив на СС-систему, ніж НПЗП, які, зменшуючи запалення, знижують СС-ризик. Проте підтверджено, що одночасне застосування НПЗП та ацетилсаліцилової кислоти (АСК) є небажаним (Carone et al., 2005).

А ось те, що всім без винятку пацієнтам, які приймають НПЗП, слід додавати ІПП – міф. Насправді пацієнтам із високим гастроінтестинальним ризиком (ускладнена виразка шлунка або дванадцятипалої кишки в анамнезі, одночасне застосування АСК, антиагрегантів, ГК, антикоагулянтів), рекомендовано терапію селективними НПЗП під протекцією ІПП. Пацієнтам із помірним ризиком, які мають 1 або 2 із таких чинників ризику, як вік  $>65$  років, неускладнена виразка шлунка або дванадцятипалої кишки в анамнезі, інфікованість *Helicobacter pylori*, диспепсія, паління, рекомендовано терапію неселективним НПЗП під прикриттям ІПП або селективними НПЗП без ІПП. За відсутності чинників ризику (низький гастроінтестинальний ризик) можна призначати будь-які НПЗП (Zhi et al., 2017).

Судження про те, що гепатотоксичні ризики начебто є найбільшими в німесуліді, також є міфом. Усі НПЗП можуть спричинювати порушення функції печінки. Зокрема, частота гепатотоксичних реакцій, що супроводжуються клінічно виразним холестаазом або розвитком гострої печінкової недостатності, становить  $\leq 1$  випадку на 10 тис. пацієнто-років (Unzueta et al., 2013).

Хоча слід уникати приймання НПЗП пацієнтам із тяжкою хронічною хворобою нирок (ХХН;) (розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ)  $< 30$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) або пацієнтам із помірною ХХН (рШКФ 30-59 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>), які отримують інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ), блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА) або діуретики. Призначаючи НПЗП пацієнтам із високим ризиком розвитку ХХН рекомендовано виконувати тести, що оцінюють функцію нирок, якщо вони не були проведені впродовж останніх 6 міс. Також рекомендовано відстежувати функції нирок через тиждень після початку застосування НПЗП (Szeto et al., 2020)

### Висновки

Підсумовуючи, Єлизавета Давидівна зауважила, що немає абсолютно безпечного НПЗП, але призначаючи препарати з найбільшою протизапальною та знеболювальною активністю, які мають добре вивчений механізм дії, доведену ефективність, збалансований профіль безпеки, зручність застосування і доступність, можемо зменшити кількість побічних ефектів у пацієнтів, які страждають від болю, та значно покращити їхній стан.

Підготувала **Олександра Демецька**