

Диклофенак натрію в лікуванні болю і запалення: 50-річний досвід

У 1966 р. у дослідницькій лабораторії компанії Ciba-Geigy було отримано високоактивну речовину GP 45840, яка увійшла в історію медицини під назвою «диклофенак». В експериментах було продемонстровано, що ця діюча речовина має потужні знеболювальні, протизапальні та жарознижувальні властивості. У клінічній практиці диклофенак використовують з 1971 року, нині він залишається золотим стандартом серед нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП). Порівняно з багатьма іншими НПЗП він має краще поєднання протизапального і знеболювального ефектів та добрий профіль безпеки. До визначних переваг диклофенаку також належать швидка знеболювальна дія і різноманіття лікарських форм.

Механізми дії

Протибольовий ефект диклофенаку обумовлений декількома механізмами, основним з яких є пригнічення циклооксигенази (ЦОГ) — ферменту, що регулює перетворення арахідонової кислоти на простагландини — медіатори запалення, болю, лихоманки. На початку 1990-х рр. були відкриті дві ізоформи ферменту ЦОГ — ЦОГ-1 і ЦОГ-2. Більшість позитивних ефектів НПЗП (зменшення запалення, болю, лихоманки) пов'язують з інгібуванням ЦОГ-2, а розвиток побічних реакцій (головним чином у вигляді ураження гастроінтестинального тракту) — з пригніченням синтезу ЦОГ-1. Проте на сьогодні доведено, що ЦОГ-1 також може відігравати певну роль у розвитку запального процесу. Ймовірно, із цим пов'язана менша ефективність селективних ЦОГ-2 при деяких больових синдромах. Крім того, нещодавні дослідження виявили підвищення ризику розвитку кардіоваскулярних ускладнень при застосуванні високоселективних інгібіторів ЦОГ-2.

Диклофенак пригнічує обидва ізоферменти ЦОГ, але більшою мірою ЦОГ-2. Інгібування ЦОГ-1 під час дії диклофенаку виражено менше порівняно з напроксеном, у зв'язку з чим диклофенак рідше викликає ураження гастроінтестинального тракту. У той самий час інгібування ЦОГ-1 може пояснювати кращу ефективність диклофенаку порівняно із селективними інгібіторами ЦОГ-2 (мелоксикам, целекоксиб) у ситуаціях, коли в патогенезі захворювання бере участь і ЦОГ-1. Інгібування ЦОГ-2 у диклофенаку виражено менше, ніж в еторикоксибу і рофекоксибу, що зумовлює зниження ризику кардіоваскулярних ускладнень. Отже, такий збалансований ефект диклофенаку забезпечує високу терапевтичну активність при хорошій переносимості лікування.

Крім інгібування простагландинів виявлені й інші механізми дії диклофенаку. Так, диклофенак натрію стримує міграцію лейкоцитів у вогнище запалення; знижує концентрацію інтерлейкіну-6 (прозапальний цитокін) і підвищує рівень інтерлейкіну-10 (протизапальний цитокін); знижує продукцію вільних кисневих радикалів (антиоксидантна дія).

Нові механізми дії диклофенаку, які сьогодні активно вивчаються, включають інгібування рецепторів PPAR (протиухлинний ефект), зниження активності протончутливих іонних каналів (додатковий протизапальний і знеболювальний ефект при тканинному ацидозі), модулювання периферичного сигнального шляху оксиду азоту цГМФ-залежних калієвих каналів (периферичний і центральний антиноцицептивні ефекти), інгібування фосфоліпази A2 (пригнічення додаткового шляху запалення), підвищення синтезу попередника серотоніну триптофану в ткани мозку (центрального знеболювального ефекту) та ін.

Клінічна ефективність

Апробація диклофенаку натрію проведена майже в усіх областях клінічного використання НПЗП. Ефективність препарату була доведена в добре спланованих рандомізованих контрольованих дослідженнях. Аналіз даних 176 досліджень за участю 146 524 пацієнтів показав, що диклофенак у дозі 150 мг/добу є більш ефективним у лікуванні болю порівняно зі стандартними рекомендованими дозами інших препаратів (напроксен, целекоксиб та ін.), а в дозі 100 мг/добу має порівнянну з ними ефективність. Загалом у рейтингу НПЗП за знеболювальним ефектом диклофенак посідає перше місце, за протизапальним — третє після індометацину і флурбіпрофену, але диклофенак майже вдвічі безпечніший.

На початку диклофенак застосовувався в лікуванні ревматологічних захворювань, де рівною мірою важливі і протизапальний, і потужний анагетичний ефекти. Надалі сфера застосування диклофенаку істотно розширилася. Сьогодні його застосовують у хірургії, травматології та спортивній медицині (при ураженнях опорно-рухового апарату; пошкодженні м'яких тканин, наприклад при ударах, розтягненнях; для післяопераційного знеболювання), у неврології (для лікування болю в спині, тунельних синдромів, мігрені), у гінекології при дисменореї, аднекситях, в онкології як засіб першого ступеня знеболювання.

Остеоартрит. У дослідженні за участю понад 9 тис. пацієнтів з остеоартритом ефективність диклофенаку виявилася достовірно вищою, ніж мелоксикаму. В іншому рандомізованому дослідженні тривалістю 1 рік порівнювали диклофенак 150 мг і рофекоксиб 12,5 або 25 мг у 784 хворих із остеоартритом. В результаті було відзначено більшу ефективність диклофенаку стосовно зниження інтенсивності болю і скутості в суглобах, а також збільшення фізичної активності хворих. У систематичному огляді порівняльної ефективності НПЗП й інших сучасних знеболювальних засобів при остеартриті (проаналізовано 263 статті, знайдені в літературі) підкреслено виняткову ефективність саме диклофенаку в лікуванні больових синдромів. У ще більш масштабному огляді (58 556 пацієнтів, 74 дослідження) диклофенак 150 мг/добу був єдиним НПЗП, який значно покращував фізичну функцію і за цим ефектом достовірно перевершував ібупрофен, напроксен і целекоксиб у максимальних дозах. Примітно, що інші втручання, у тому числі прийом парацетамолу, напроксену, целекоксибу та луміракоксибу, не продемонстрували значної ефективності порівняно з плацебо. Слід зазначити, що лікування ін'єкційними формами диклофенаку при болю в нижній частині спини (БНЧС) забезпечує не лише значне зменшення болю і відновлення обсягу рухів, а й позитивну динаміку емоційного фону пацієнтів.

Головний біль. У керівництві Американської асоціації неврологів диклофенак розглядався як ефективний засіб у терапії гострої фази мігрені. У дослідженні, в якому проводилося порівняння диклофенаку в дозах 100 і 50 мг, суматриптану по 100 мг і плацебо, було виявлено, що за швидкістю і вираженістю знеболювального ефекту диклофенак в обох дозах значно перевершував плацебо і був подібний до суматриптану. Крім того, порівняно із суматриптаном диклофенак ефективніше зменшував частоту нудоти і блювання — симптомів, які асоціюються з головним болем.

БНЧС. Збалансований протизапально-аналгезуючий ефект диклофенаку дозволяє розірвати хибне коло, що формується при БНЧС із таких патогенетичних ланок, як асептичне неврогенне запалення, дегенеративні процеси в структурах хребта і захисне напруження м'язів спини. Виражений знеболювальний і протизапальний ефект диклофенаку спостерігається вже після прийому першої дози, що дозволяє успішно застосовувати його для ліквідації гострого болю. У дослідженні за участю пацієнтів із БНЧС призначали диклофенак 75 мг внутрішньом'язово протягом 5 днів, потім — диклофенак 50 мг перорально двічі на день 10 днів. Позитивні результати лікування спостерігалися вже після першої ін'єкції. При аналізі отриманих даних відзначено достовірне зменшення болю, відновлення обсягу рухів, а також позитивна динаміка емоційного фону пацієнтів.

Профіль безпеки

Важливими перевагами диклофенаку є швидка елімінація з організму, відсутність системної акумуляції

(але тривале накопичення в ділянці запалення) і ентерогепатотичної циркуляції.

При вивченні безпеки диклофенаку були отримані сприятливі результати. Переносимість цього препарату успішно пройшла порівняння із селективними НПЗП у ході рандомізованих контрольованих досліджень. Зокрема, масштабне 18-місячне дослідження MEDAL (n=34 701), у якому порівнювалися диклофенак і еторикоксиб, показало подібний ризик тромботичних і кардіоваскулярних побічних ефектів цих препаратів і менший ризик ниркових ускладнень для диклофенаку. Частота серйозних гастроінтестинальних ускладнень на тлі прийому цих двох препаратів не розрізнялася ані за групами в цілому, ані в пацієнтів з відносно низьким ризиком ускладнень і становила всього 2,4 епізоду на 1000 хворих на рік.

Огляд експериментальних досліджень *in vitro* і *in vivo* не виявив у диклофенаку гепатотоксичної дії. Систематичний огляд даних, отриманих більш ніж в 60 рандомізованих контрольованих клінічних дослідженнях, не показав зв'язку між збільшенням частоти уражень печінки і прийомом диклофенаку в порівнянні з іншими НПЗП. Крім того, проспективний аналіз даних 17 289 пацієнтів з ревматоїдним артритом або остеоартритом, які отримували лікування диклофенаком у середньому протягом 18 міс у рамках рандомізованих клінічних досліджень, продемонстрував, що потенційне підвищення рівнів амінотрансфераз, пов'язане з прийомом диклофенаку, порівняно з іншими НПЗП не супроводжується пропорційним зростанням частоти клінічно значимих уражень печінки. На підставі цих даних провідні світові експерти ефективності та безпеки НПЗП відносять цей препарат до числа низькотоксичних.

Особливості застосування

Диклофенак натрію може застосовуватися у формі таблеток 50 мг (Диклоберл), капсул із пролонгованою дією (Диклоберл ретард), в ін'єкційній формі для внутрішньом'язового введення 75 мг/3 мл (Диклоберл 75), а також у формі ректальних свічок 50 і 100 мг (Диклоберл супозиторії). За необхідності розчин для ін'єкцій можна комбінувати з іншими лікарськими формами препарату Диклоберл (наприклад, з таблетками або супозиторіями) до максимальної добової дози 150 мг диклофенаку натрію. Для мінімізації побічних реакцій і досягнення максимального терапевтичного ефекту важливо диференційовано підходити до призначення різних лікарських форм відповідно до прийому їжі. Наприклад, таблетки диклофенаку (Диклоберл) бажано приймати перед їжею, диклофенак у формі капсул (Диклоберл ретард) — під час прийому їжі.

Диклофенак, як і інші НПЗП, слід призначати в найменшій ефективній дозі протягом найкоротшого періоду, необхідного для контролю симптомів. Проте слід наголосити, що завдяки оптимальному співвідношенню «ефективність/безпека» диклофенак за відсутності протипоказань може застосовуватися протягом тривалого часу. Дослідження підтвердили, що лікування диклофенаком у досить високих дозах (150 мг/добу) при тривалому застосуванні (≥8 міс) добре переносилося пацієнтами.

Диклофенак — один з найбільш широко використовуваних НПЗП в усьому світі, у тому числі завдяки фінансовій доступності якісних генериків цього препарату. Переваги диклофенаку обумовлені оптимальними фізико-хімічними характеристиками, здатністю проникати і накопичуватися у вогнищах запалення, сумісністю з лікарськими засобами інших класів. Унікальною особливістю диклофенаку є його збалансований вплив на обидва ізоферменти ЦОГ, що забезпечує високу знеболювальну і протизапальну ефективність у поєднанні з доброю переносимістю. Отже, диклофенак може бути препаратом вибору при лікуванні гострого і хронічного болю та запалення різного генезу, а великий досвід застосування і різноманіття лікарських форм дозволяють обрати оптимальну індивідуальну схему лікування для кожного пацієнта.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував **Олексій Терещенко**



Диклоберл®

diclofenac sodium



93,9%

„Золотий” стандарт
проти запальної терапії!¹

Збалансований
інгібітор ЦОГ-2²

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**}

Наявність
ін'єкційної форми,
таблеток,
ретардних капсул
та ректальних
свічок⁶

Можливість
індивідуального
підбору дози⁶

В комбінації з кардіопротекторними дозами АСК диклофенак показує
низький ризик гастроінтестинальних ускладнень у порівнянні з іншими
НПЗП (в тому числі селективними інгібіторами ЦОГ-2)⁷

*** інгібування простагландину E₂**⁸

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;
Таблетки: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, кишковорозчинна, містить диклофенаку натрію 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 і 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 та пігулки 50 мг). Напади мігрені (крім Диклоберлу ретард). Гострі напади подагри. Як допоміжний засіб при тяжких запальних захворюваннях ЛОР-органів, які супроводжуються болісним відчуттям, наприклад, при фарингиті, тонзиліті, отиті (крім Диклоберлу ретард та Диклоберлу N75). Ниркова та біліарна колики, біль та набряк після травм і операцій (Диклоберл® N 75).

Протипоказання. Кровотеча або перфорація шлунково-кишкового тракту в анамнезі, пов'язана з попереднім лікуванням не стероїдними протизапальними засобами (НПЗП). Активна форма виразкової хвороби/кровотечі або рецидивна виразкова хвороба/кровотеча в анамнезі (два або більше окремих епізоди встановленої 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. Печінкова 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® пігулки, 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, колики) 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, таблетками або 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 виразки, гастрит, стоматит, запор, панкреатит, екзантема, екзема, еритема, реакції гіперчутливості, такі як шкірний висип та свербіж, алергічний васкуліт, астма, підвищення рівня трансаминаз у крові, психотичні реакції, депресія, тривожність, нічні жахи, 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® 50 таблеток 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, таблетки 50 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. Біа 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 F, Vojnovic I, 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, 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 ME-LISSA 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 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 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 Інструкції 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® 50 таблетки 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 Argila CM, Quintero E, Borda F, Pique JM and on behalf of the Investigators of the Asociacion Española de Gastroenterologia (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 Hecken, Ji Schwartz, M Depre, I De Lepeleire, A Dallo, W Tanaka, K Wynants, A Buntinx, J Arpout, 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".

За додатковою інформацією про препарат звертайтеся за адресою:

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



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**