Нестероїдні протизапальні препарати: роль у лікуванні запальних захворювань органів малого таза

У клінічній практиці больовий синдром є однією із провідних причин звернень по медичну допомогу. У пацієнтів гінекологічного профілю найбільш частим етіологічним фактором больового синдрому виступають запальні захворювання органів малого таза (ЗЗОМТ), які складають групу інфекційно-запальних захворювань матки, маткових труб та прилеглих структур малого таза, що виникають у результаті висхідної інфекції з ендоцервіксу й можуть призводити не лише до значного дискомфорту, а й до розвитку ускладнень (хронічний тазовий біль, позаматкова вагітність, рецидивування тощо). ЗЗОМТ викликають занепокоєння у контексті як клінічної медицини, так і системи охорони здоров'я в цілому, оскільки можуть призводити до безпліддя в недіагностованих або погано лікованих випадках.
Ключові слова: запальні захворювання органів малого таза, інфекції, що передаються статевим шляхом, больовий синдром, репродуктивні ускладнення, нестероїдні протизапальні препарати, Диклоберл®.

ЗЗОМТ належать до найбільш актуальних проблем акушерства й гінекології, які через невчасне діагностування й/або неправильне лікування можуть призводити до серйозних медико-соціальних наслідків, включаючи безпліддя, ектопічну вагітність, хронічний тазовий біль тощо. У загальній структурі гінекологічної патології частка ЗЗОМТ складає понад 60%, причому ця цифра не є остаточною, оскільки поширеність даного захворювання в останні роки значно зросла. За даними Центрів із контролю та профілактики захворювань США (CDC), у понад мільйона жінок щорічно діагностують ЗЗОМТ, і приблизно 2,5 млн жінок репродуктивного віку мають цей діагноз (Kreisel K., 2017; Yusuf H., 2020).

Інфекції, що передаються статевим шляхом (ІПСШ) є ключовою причиною розвитку ЗЗОМТ. Основний спектр мікроорганізмів, відповідальних за ЗЗОМТ, представлений хламідіями, гонококами, мікоплазмами, уреаплазмами та трихомонадами. *Chlamydia trachomatis* і *Neisseria gonorrhoeae* є збудниками приблизно 40% випадків ЗЗОМТ (Simms I., 2003). *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis*, *Herpes simplex* 2 типу; мікроорганізми, асоційовані з бактеріальним вагінозом, й ендогенні для вагінальної флори анаероби також були виділені з верхніх статевих шляхів, хоча їхня роль у розвитку репродуктивних ускладнень інфекцій органів малого таза залишається невизначеною (Haggerty C.L., 2004; Cherpes T.L., 2006).

Серед етіологічних чинників ЗЗОМТ важливе значення, особливо у підлітків і жінок репродуктивного віку, має *C. trachomatis*, оскільки саме цей патоген нині вийшов на перше місце серед усіх збудників ІПСШ. У США щорічно реєструють приблизно 500 тис. нових випадків цієї інфекції, однак, за оцінками CDC, справжня її частота у країні становить 3-4 млн випадків (Cohen C.R., 2005; Ness R.B., 2008). Це пов'язано з тим, що у 75-80% інфікованих жінок спостерігається безсимптомний перебіг захворювання. Останній фактор також відноситься до важливих проблем менеджменту пацієнток із ЗЗОМТ, оскільки він поряд з іншими чинниками, включаючи превалювання хронічних форм захворювання та мікст-інфікування, зумовлює значні труднощі при проведенні діагностики та призначенні ефективного лікування.

У більшості випадків ЗЗОМТ уражають верхні відділи статевих шляхів через висхідний рух мікроорганізмів із нижніх відділів (Mitchell C., 2013; Trent M., 2013). У літературі описано й інші шляхи інфікування, такі як гематогенний і лімфатичний, хоча вони зустрічаються вкрай рідко (Smith J., 2018). Запалення, викликане інфікованими клітинами-господарями, виявляється центральним фактором розвитку репродуктивних ускладнень. Епітеліальні клітини є основною мішенню хламідій та інших збудників ІПСШ, і вважається, що вони ініціюють і підтримують реакцію господаря через секрецію хемокінів, які рекрутують запальні лейкоцити до місця інфекції, а також індукують і регулюють запальний процес. Наприклад, Toll-подібний рецептор 2 діє як медіатор вродженої імунної відповіді й задіяний як у виробленні медіаторів запалення, так і в розвитку патології верхніх відділів статевого тракту (Darville T., 2003).

Адаптивна імунна відповідь також запускається вивільненням медіаторів запалення. Відповідь CD4 Т-хелперів 1 типу вважається основним механізмом ерадикації інфекції. Повторне інфікування є поширеним явищем, і передбачається, що посилена відповідь Т-хелперів 1 типу на хронічну або повторну інфекцію може сприяти ушкодженню тканин й утворенню рубців. Окрім того, ряд факторів господаря та клітинних реакцій пов'язують із сприйнятливістю або захистом від розвитку репродуктивних ускладнень. Наприклад, продукція γ-інтерферону мононуклеарними клітинами периферичної крові, стимульована білками теплового шоку cHSP60, тісно корелювала із захистом від реінфікування ІПСШ (Cohen C.R., 2005).

Ведення пацієнток із ЗЗОМТ вимагає комплексного підходу, включаючи емпіричну антибіотикотерапію, патогенетичне та симптоматичне лікування з використанням нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП). Доцільність застосування НПЗП при терапії ЗЗОМТ зумовлена необхідністю зниження інтенсивності запального процесу як головного чинника розвитку ускладнень, а також зменшення інтенсивності больового синдрому та покращення якості життя. Препарати групи НПЗП включені до міжнародних рекомендацій із менеджменту ЗЗОМТ, які базуються на принципах доказової медицини.

НПЗП діють як неселективні інгібітори ферменту циклооксигенази (ЦОГ), необхідного для утворення простагландинів, які регулюють запальну реакцію. Існує дві форми цього ферменту: ЦОГ-1, яка присутня у слизовій оболонці шлунка, і ЦОГ-2, яка переважно зосереджується в місцях запалення. Інгібування першого призводить до добре описаних побічних ефектів НПЗП із боку шлунково-кишкового тракту, а інгібування другого — до його терапевтичної протизапальної дії. Деякі вчені також повідомляють, що ЦОГ-2 бере участь у виникненні ураження ендометрія (Chulada P.C., 2000).

Дослідження на тваринах показали, що імуноекспресія ЦОГ-2 виявилася найсильнішою в ендометрії з гострим ендометритом (Roongsitthichai A., 2011). Результати дослідження C.H. Lee et al. (2011) продемонстрували, що експресія ЦОГ-2 є незалежним прогностичним фактором при лейоміосаркомах матки (Lee C.H., 2011). Результати іншого нещодавнього дослідження J. Gandhi et al. (2017) засвідчили, що ЦОГ-2 також відіграє важливу роль у розвитку герпесасоційованого запалення та корелює з підвищеним ризиком пухлиноутворення (Gandhi J., 2017). Отже, надмірна експресія ЦОГ-2 зазвичай пов'язана із розвитком запалення, послабленням апоптозу, неконтрольованою клітинною проліферацією та ростом, метастазуванням, неоваскуляризацією й ангіогенезом, що зрештою призводить до онкологічного переродження.

Патофізіологія розвитку запалення при ЗЗОМТ включає розширення кровоносних судин, проникнення запальних клітин до ураженої ділянки, активацію запальних медіаторів та ушкодження тканин. НПЗП протягом десятиліть їх застосування зарекомендували себе як ефективні засоби боротьби із запаленням, у тому числі при ЗЗОМТ (de Souza G., 2021), що працюють на різних етапах запального процесу. Один із механізмів НПЗП полягає в запобіганні дії брадикініну на нервові закінчення. Брадикінін є одним із запальних медіаторів, який спричиняє розширення кровоносних судин, збільшення проникнення запальних клітин та активацію відповідних рецепторів. НПЗП здатні блокувати дію брадикініну, що допомагає зменшити викликаний ним біль. Крім того, НПЗП сприяють зменшенню набряклості тканин, що також може бути причиною больового синдрому. Вони гальмують синтез простагландинів, які спричиняють розширення кровоносних судин і підвищення проникнення рідини у тканини. Зменшення набряклості сприяє зменшенню тиску на больові рецептори і полегшенню болю. Також НПЗП можуть проявляти центральну болезаспокійливу дію. Вони пригнічують міжнейронну передачу больових імпульсів у спинному мозку і центральній нервовій системі, що сприяє зменшенню больових відчуттів (Osafo N., 2017). Для прикладу можна навести результати метааналізу 43 досліджень, відповідно до яких застосування НПЗП не лише сприяло зменшенню больового синдрому, а й покращувало прохідність маткових труб (Dhasmana D., 2014).

Диклофенак натрію давно застосовується лікарями різних спеціальностей, залишаючись найпопулярнішим і найзатребуванішим у світі представником групи НПЗП. Основним механізмом дії препарату є пригнічення обох ізоформ ЦОГ із переважним впливом на ЦОГ-2, що дає змогу зменшити запалення, біль і лихоманку, зберігаючи водночас деякі захисні функції ЦОГ-1.

Диклофенак натрію виробництва компанії «Берлін-Хемі» (Диклоберл®) випускається в різних лікарських формах: таблетки, капсули, розчини для ін'єкцій та ректальні супозиторії. Це дає можливість індивідуально підбирати дозу та оптимальний спосіб уведення залежно від потреб пацієнта. Високий лікувальний потенціал диклофенаку було доведено в усіх клінічних ситуаціях, коли показані НПЗП, у тому числі в акушерсько-гінекологічній практиці. Сучасна доказова база підтверджує ефективність диклофенаку (Downing S.J., 2002).

Із точки зору швидкого й ефективного усунення больового синдрому при терапії запальних захворювань важливо, щоб НПЗП діяв у безпосередньому вогнищі утворення больових імпульсів, тому диклофенак у формі ректальних супозиторіїв (Диклоберл®) є препаратом вибору при ЗЗОМТ. Ректальний спосіб доставки діючої речовини має численні переваги порівняно з пероральним прийомом. Зокрема, препарат не піддається значному печінковому метаболізму, що виключає ризик взаємодії ліків, а також передбачає можливість комбінування різних лікарських форм. Унікальна торпедоподібна форма супозиторію та додаткові допоміжні якісні речовини, що входять до складу препарату, забезпечують цілісність свічок та зручність їх використання.

Отже, з точки зору раціональності й успішності лікування ЗЗОМТ потребує комплексного підходу із включенням до схем терапії як антибактеріальних, так і протизапальних агентів. Диклофенак натрію (Диклоберл®) є сучасним представником групи НПЗП, ефективність та безпечність застосування якого доведено в багатьох клінічних ситуаціях: в анестезіологічній практиці, для контролю онкологічного болю та при акушерсько-гінекологічній патології, у тому числі при ЗЗОМТ.

Підготувала ***Анна Сочнєва***

Диклоберл®

diclofenac sodium

ДИКЛОФЕНАК №1 В УКРАЇНІ ЗА РЕКОМЕНДАЦІЯМИ ЛІКАРІВ[1]

МАКСИМАЛЬНА КОНЦЕНТРАЦІЯ У ПЛАЗМІ КРОВІ ДОСЯГАЄТЬСЯ ПРИБЛИЗНО ЧЕРЕЗ 1 ГОДИНУ[2]

ТОРПЕДОПОДІБНІ СУПОЗИТОРІЇ[2]

Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я.

Скорочена інструкія для медичного застосування лікарського засобу Диклоберл 50, 100.

Склад: Супозиторії: 1 супозиторій містить диклофенаку натрію 100 мг або 50 мг.

Фармакотерапевтична група. Скорочена інструкія для медичного застосування лікарського засобу Диклоберл 50, 100. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТХ М01А В05.

Показання. Запальні і дегенеративні форми ревматизму: ревматоїдний артрит, анкілозуючий спондиліт, остеоартрит, включаючи спондилоартрит. Больові синдроми з боку хребта. Ревматичні захворювання позасуглобових м'яких тканин. Посттравматичні і післяопераційні больові синдроми, що супроводжуються запаленням і набряком, зокрема після стоматологічних та ортопедичних операцій. Гінекологічні захворювання, які супроводжуються больовим синдромом і запаленням, наприклад, первинна дисменорея та аднексит. Напади мігрені. Гострі напади подагри. Як допоміжний засіб при тяжких запальних захворюваннях ЛОР-органів, які супроводжуються болісним відчуттям, наприклад, при фаринготонзиліті, отиті.

Протипоказання. Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини лікарського засобу, що перелічені у розділі «Склад». Активна форма виразкової хвороби/кровотечі або рецидивуюча виразкова хвороба/кровотеча в анамнезі (два або більше окремих епізоди діагностованої виразки або кровотечі). Кровотеча або перфорація шлунково-кишкового тракту в анамнезі, що пов'язані з попереднім лікуванням НПЗП. Гостра виразка шлунка або кишечнику, кровотеча або перфорація. Тяжкі порушення функції печінки або нирок, печінкова недостатність, ниркова недостатність. Застійна серцева недостатність (NYHA II-IV); ішемічна хвороба серця у пацієнтів, які мають стенокардію, перенесли інфаркт міокарда; захворювання периферичних артерій та/або цереброваскулярні захворювання у пацієнтів, які перенесли інсульт або мають епізоди транзиторних ішемічних атак. Проктит.**Спосіб застосування та дози.**

Диклоберл® супозиторії 50 та 100 мг. Небажані ефекти можна мінімізувати шляхом застосування найнижчої ефективної дози впродовж найкоротшого періоду часу, необхідної для контролю симптомів. Не застосовувати внутрішньо, тільки для ректального введення. Супозиторії потрібно вводити у пряму кишку якомога глибше, бажано після очищення кишечнику. Початкова доза зазвичай становить 100-150 мг на добу. При невиражених симптомах, а також при тривалій терапії достатньо дози 75-100 мг/добу. Добову дозу розподілити на 2-3 прийоми. Для уникнення нічного болю або ранкової скутості до застосування препарату вдень призначати Диклоберл® 100 у вигляді ректальних супозиторіїв перед сном (добова доза препарату не повинна перевищувати 150 мг). При первинній дисменореї добову дозу підбирати індивідуально, зазвичай вона становить 50-150 мг/добу. Початкова доза може бути 50-100 мг/добу, але у разі необхідності її можна збільшити впродовж кількох менструальних циклів до максимальної, що становить 150 мг/добу. Застосування препарату слід починати після виникнення перших больових симптомів та продовжувати декілька днів, залежно від динаміки регресії симптомів.

Побічні реакції. Біль у грудях, набряки, інфаркт міокарда, інсульт, порушення кровотворення (анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, панцитопенія, агранулоцитоз), головний біль, сонливість, розлад зору та диплопія, дзвін у вухах, нудота, блювання, діарея, диспепсія, виразки шлунка і кишечнику, що супроводжуються або не супроводжуються кровотечею, гастрит, стоматит, запор, панкреатит, екзантема, екзема, еритема, реакції підвищеної чутливості, такі як висипання на шкірі та свербіж, алергічний васкуліт, астма, підвищення рівня трансаміназ у крові, психотичні розлади, депресія, відчуття тривоги, безсоння, нічні жахіття та інше.

За повною детальною інформацією звертайтесь до інструкції для медичного застосування лікарського засобу, затвердженою наказом МОЗ (Диклоберл® супозиторії 100 мг №657 від 07.04.2023 та 50 мг №498 від 16.03.2023). Перед призначенням обов'язково уважно прочитайте інструкцію для медичного застосування лікарського засобу.

Виробник. Диклоберл® супозиторії 50 мг та 100 мг: Берлін-Хемі АГ, Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина. № UA/9701/02/02, №UA/9701/02/01

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 звертайтесь 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 призначень лікарів лікарських засобів в АТС-групі М01А В05 «Диклофенак» заперіод квартал 1 2022 - 1 квартал 2023 рр.., за даними аналітичної системи дослідження ринку "PharmXplorer®"/"Фармстандарт" компанії "Proxima Research".

2. Інструкції для медичного застосування препарату (Диклоберл® супозиторії 100 мг №657 від 07.04.2023 та 50 мг №498 від 16.03.2023).

UA-DIC-03-2023-V1-Print. Затверджено 09/05/2023

BERLIN-CHEMIE MENARINI