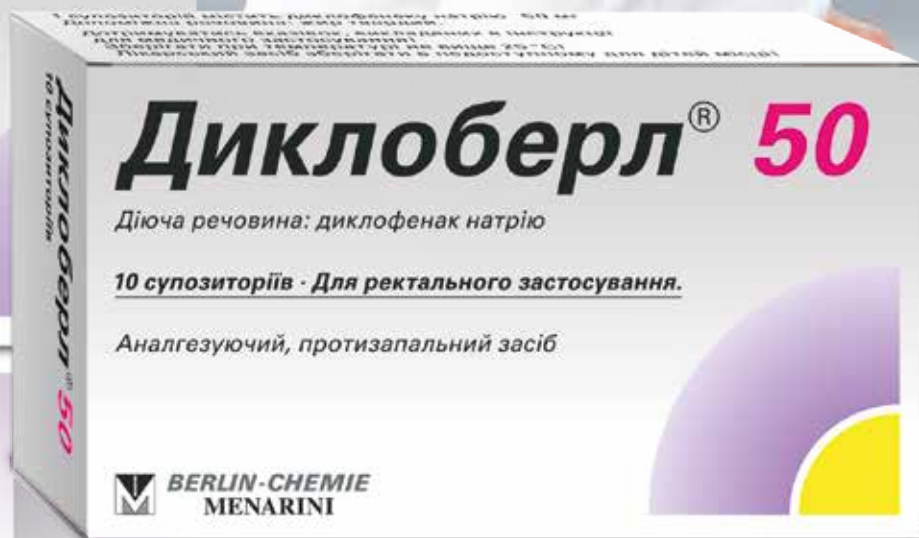
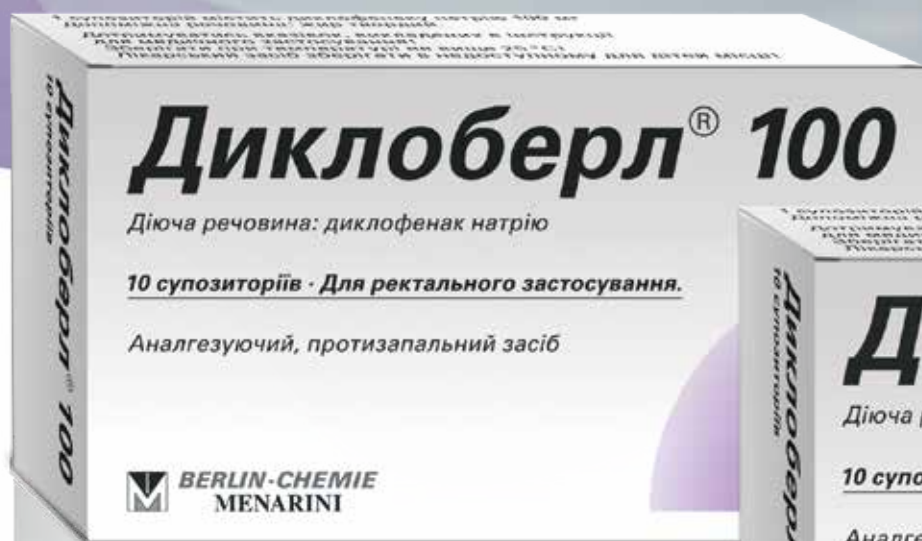


# Диклоберл® diclofenac sodium

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



✓ **МАКСИМАЛЬНА КОНЦЕНТРАЦІЯ  
У ПЛАЗМІ КРОВІ ДОСЯГАЄТЬСЯ  
ПРИБЛИЗНО ЧЕРЕЗ 1 ГОДИНУ<sup>2</sup>**

✓ **ТОРПЕДОПОДІБНІ  
СУПОЗИТОРІЇ<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 50, 100.

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

**Фармакотерапевтична група.** Скорочена інструкція 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 фарингиті, 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 кишечника, 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 пери-

феричних 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 кишечника. 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 дисменорей 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 кишечника, 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 звертайтеся 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, Глінкер 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 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 призначень лікарів лікарських засобів в АТС-групі М01А В05 «Диклофенак» за період 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**

# Сучасні стратегії лікування больового синдрому при ендометріозі: фокус на рекомендації ESHRE

Незважаючи на розвиток сучасної медицини ендометріоз залишається одним із найбільш поширених гінекологічних захворювань, яке уражає до 10% жінок репродуктивного віку. До найтривожніших симптомів ендометріозу слід віднести больовий синдром, який може суттєво обмежувати фізичну активність, впливати на психологічний стан і значно знижувати якість життя жінки. Як ефективний метод купірування болю й покращення якості життя пацієнток з ендометріозом у клінічній практиці активно застосовуються нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП).

**Ключові слова:** ендометріоз, больовий синдром, тазовий біль, нестероїдні протизапальні препарати, диклофенак натрію, Диклоберл®.

Ендометріоз являє собою хронічний доброякісний процес, при якому спостерігається розростання тканини, ідентичної за своєю структурою та функцією з ендометрієм, поза межами порожнини матки [1, 2]. У 2022 році Європейська асоціація репродукції людини та ембріології (ESHRE) опублікувала оновлені рекомендації з менеджменту ендометріозу.

Згідно з настановами, клініцист має запідозрити захворювання за наявності одного або кількох із наступних симптомів:

- дисменорея;
- диспареунія;
- дисхезія;
- дизурія;
- ректальна кровотеча;
- гематурія;
- біль у надпліччі;
- катаменіальний пневмоторакс;
- циклічний кашель/кровохаркання/біль у грудях;
- втомлюваність;
- безпліддя.

Діагностична точність вагінального дослідження є низькою, тому слід розглянути можливість проведення візуалізаційних досліджень (ультразвукового дослідження або магнітно-резонансної томографії) навіть за умови отримання нормальних результатів клінічного обстеження. Проте застосування даних методів діагностики не дозволяє повністю виключити ендометріоз, тому за наявності клінічних симптомів захворювання, при негативних результатах візуалізаційних досліджень та неуспішному емпіричному лікуванні рекомендовано проводити хворим діагностичну лапароскопію з гістологічною ідентифікацією вогнищ ураження [3].

Основними скаргами жінок з ендометріозом є біль і безпліддя, тому лікування цих пацієнток спрямоване на зменшення вираженості больових відчуттів і пригнічення гормонально-активної ендометріодної тканини [4]. Згідно з рекомендаціями ESHRE (2022), існує декілька терапевтичних опцій усунення болю у пацієнток, включаючи призначення НПЗП, гормональної терапії та хірургічного лікування. У настановах зазначається, що можливо застосовувати НПЗП як монотерапію або в поєднанні з іншими методами лікування з метою зменшення болю, асоційованого з ендометріозом [3]. Розвиток болю при даному захворюванні є вторинним і пов'язаний із підвищенням рівня простагландинів ( $E_2$  і  $F_2$ ), інтерлейкінів та цитокінів. Механізм дії НПЗП спрямований на блокування ферменту циклооксигенази (ЦОГ), який відповідає за продукцію медіаторів запалення.

Є також наукові дані про те, що рецептори ЦОГ-2 у вищій концентрації локалізуються у клітинах стромы ектопічного ендометрія. ЦОГ каталізує перетворення арахідонової кислоти на простагландин  $H_2$ , який перетворюється на простагландини  $E_2$  і  $F_{2\alpha}$  за участю простагландин-синтетази. Зростання концентрації простагландину  $E_2$  впливає на вироблення естрогенів. Також описана роль цитокінів, особливо інтерлейкіну 1 $\beta$  та ангіогенних факторів, таких як фактор росту ендотелію судин, в індукції експресії ЦОГ-2 і збільшенні продукції простагландинів в ендометріодних вогнищах [4]. ЦОГ-2 є важливим чинником ініціації запальної реакції, тому її інгібування визначає терапевтичні протизапальні ефекти лікарського засобу [5].

Відомі й дані про те, що НПЗП мають здатність пригнічувати ангіогенез, який є однією з патогенетичних ланок розвитку ендометріозу [6]. Як селективні, так і неселективні інгібітори ЦОГ широко використовуються для полегшення симптомів тазового болю у пацієнток з ендометріозом [4]. Диклофенак натрію є традиційним НПЗП, який пригнічує як ЦОГ-1, так і ЦОГ-2 із більшим впливом на останню порівняно з целекоксибом, який є інгібітором ЦОГ-2 першого покоління.

Сьогодні на фармацевтичному ринку України лікарський засіб Диклоберл® (діюча речовина — диклофенак натрію) представлений у різних формах випуску (таблетки, ретардні капсули, розчин для ін'єкцій, ректальні супозиторії), що дозволяє призначати препарат перорально, парентерально та місцево, а також комбінувати пероральні форми з ректальними супозиторіями [5]. При призначенні НПЗП слід також пам'ятати, що зростання ризику розвитку побічних ефектів (ПЕ) даних лікарських засобів залежить від дози їх застосування та інтервалів між прийомом.

При болю, пов'язаному з ендометріозом, рекомендовано застосовувати також гормональну терапію, дія якої спрямована на пригнічення ендометріодних вогнищ. Варто розглядати призначення комбінованих гормональних контрацептивів, прогестагенів, агоністів та антагоністів гонадотропін-рилізінг-гормона (ГнРГ) та інгібіторів ароматази. Проте, незважаючи на

ефективність цих лікарських засобів, при їх застосуванні відмічається розвиток небажаних ПЕ, тому їх призначення потребує ретельного моніторингу [4].

Застосування комбінованих гормональних контрацептивів (перорально, вагінально або трансдермально) при ендометріозі призводить до децидуалізації ендометріодної тканини та уповільнення прогресування захворювання. Крім того, призначати дану групу препаратів краще на постійній основі, що забезпечує кращий контроль над болем порівняно з циклічним їх застосуванням. Утім варто пам'ятати, що їх використання пов'язане зі зростанням ризику розвитку тромбоемболій, високою частотою рецидивів після припинення прийому та погіршенням фертильності внаслідок контрацептивної дії препаратів. Тому перевагу слід віддавати комбінованим гормональним контрацептивам, які містять нижчу дозу етинілестрадіолу (20 мг) [7].

Про ефективність прогестагенів у лікуванні болю, пов'язаного з ендометріозом, зазначається в Кокранівському огляді Brown et al. (2012). При цьому в дослідженні повідомлялося про ПЕ при їх застосуванні. У пацієнток, які отримували депо-гестагени, частіше спостерігалися виражене злуття живота, міжменструальні кровотечі, збільшення ваги, аменорея та нудота порівняно з іншими методами лікування [8]. З огляду на це головна робоча група з розробки настанов ESHRE (2022) рекомендує при призначенні прогестагенів враховувати ймовірність розвитку небажаних ПЕ при їх застосуванні. Агоністи та антагоністи ГнРГ необхідно призначати як терапію другої лінії, спрямовану на зменшення болю, пов'язаного з ендометріозом, у разі неефективності комбінованих гормональних контрацептивів або прогестагенів, а також за наявності небажаних ПЕ при їх прийомі [3].

Механізм дії агоністів ГнРГ базується на тому, що їх використання веде до розвитку гіпоестрогенії за рахунок блокування вироблення естрогенів яєчниками, а отже, призводить до регресії ендометріодних вогнищ. Протягом перших кількох днів прийому агоністи ГнРГ стимулюють вивільнення фолікулостимулюючого та лютеїнізуючого гормонів, однак постійне їх застосування спричиняє зниження чутливості рецепторів ГнРГ у гіпофізі з подальшим пригніченням активності гіпоталамо-гіпофізарно-оваріальної осі, що призводить до ановуляції і, як наслідок, до розвитку гіпоестрогенії, аменореї та регресії ендометріодних вогнищ [9].

Дані літератури свідчать про те, що призначення агоністів ГнРГ супроводжується значним зменшенням тазового болю у жінок з ендометріозом, однак тривалість їх застосування не може перевищувати 6 міс через можливий розвиток таких ПЕ, як зниження мінеральної щільності кісток, вульвовагінальна сухість й атрофія, припливи та зміни ліпідного профілю [10].

Ще однією групою препаратів, які при порівнянні з агоністами ГнРГ не викликають ефекту «спалаху» і відрізняються нижчим ступенем розвитку ПЕ та кращою переносимістю, є антагоністи ГнРГ. У рекомендаціях ESHRE (2022) зазначається, що у випадку неефективності попередніх ліній терапії ендометріодного болю варто розглянути застосування інгібіторів ароматази або їх комбінацію з оральними контрацептивами, прогестагенами, агоністами або антагоністами ГнРГ [3]. У наукових дослідженнях було показано, що при ендометріозі спостерігається зростання активності ароматази, чого не відмічається у здорових жінок. Крім того, індукований ароматазою синтез естрогенів призводить до зростання кількості ендометріодних вогнищ і секретії простагландинів, що додатково індукує активність ароматази. На відміну від агоністів ГнРГ, інгібітори ароматази блокують синтез естрогенів у жировій тканині, що особливо актуально у жінок у постменопаузі, у яких жирова тканина є основним джерелом продукції естрогенів. Однак при їх використанні може відмічатися розвиток низки ПЕ (зниження мінеральної щільності кісток, вульвовагінальна сухість, припливи) [11]. Тому їх варто призначати при болю, пов'язаному з ендометріозом, який неможливо купірувати шляхом призначення інших лікарських засобів або проведення хірургічного втручання [3].

Ефект від застосування немедичних стратегій покращення контролю над болем при ендометріозі, а саме китайської медицини, корекції харчування, електротерапії, акупунктури, фізіотерапії, фізичних вправ та психологічних методів, сьогодні недостатньо вивчених, у зв'язку із чим основна робоча група з розробки настанов ESHRE (2022) не надає жодних рекомендацій щодо їх доцільності [3].

Крім того, одним із варіантів зменшення болю, пов'язаного з ендометріозом, є проведення хірургічного втручання. Проте сьогодні немає прогностичних маркерів, визначення яких перед операцією могло б допомогти провести відбір пацієнток,

у яких може спостерігатися потенційна користь від оперативного лікування. Сьогодні переважно практикують лапароскопічне оперативне втручання та усунення ендометріодних вогнищ шляхом висічення, діатермії або абляції/вапоризації. При цьому слід віддавати перевагу видаленню ендометріодних вогнищ замість їх абляції, хоча рівень доказовості рекомендацій є низьким. Додаткове проведення пресакральної нейректомії під час лапароскопічного оперативного втручання є корисним у купіруванні больового синдрому, пов'язаного з ендометріозом. Проте виконання даної маніпуляції потребує високого рівня навичок хірурга з огляду на зростання ризику розвитку таких ПЕ, як кровотеча, закріп і затримка сечі [3].

Активно розглядається й питання застосування медикаментозної терапії як доповнення до хірургічного лікування, призначення якої спрямоване на покращення результатів останнього та вторинну профілактику рецидивів захворювання й/або його симптомів. Головна робоча група з розробки настанов ESHRE (2022) не рекомендує призначати передопераційну гормональну терапію для покращення результатів оперативного втручання (сильний рівень рекомендацій), однак зазначає про можливість його використання у післяопераційному періоді у жінок, які не планують вагітність найближчим часом (слабкий рівень рекомендацій) [3].

Однією із проблем ведення пацієнток з ендометріозом у післяопераційному періоді є наявність болю внаслідок лапароскопічного видалення ендометріодних вогнищ. У проспективному рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні M.F. Costello et al. (2010) було показано, що використання інтраопераційної мультимодальної анальгезії зменшувало післяопераційну потребу у призначенні опіоїдів на 45% порівняно з плацебо. Проведення анальгезії полягало у призначенні 100 мг диклофенаку натрію в супозиторіях ректально та 0,75% ропівакаїну місцево в ділянках висічення вогнищ та піддіафрагмального простору. На думку авторів дослідження, призначення НПЗП, таких як диклофенак натрію, може допомогти зменшити післяопераційний біль у ділянці хірургічного втручання завдяки антипростагландиновому механізму знеболювальної дії, що у поєднанні з ропівакаїном дозволяло знизити післяопераційну потребу пацієнток в опіоїдах [12].

**Отже, застосування НПЗП (зокрема, препарату Диклоберл®) у якості монотерапії або в комбінації з іншими методами лікування є однією з ефективних опцій для зменшення вираженості болю у пацієнток при ендометріозі, а також перспективним методом зменшення вираженості післяопераційного болю при їх використанні у складі комбінованої інтраопераційної мультимодальної анальгезії під час лапароскопічного втручання.**

## Література

1. Missmer S.A., Hankinson S.E., Spiegelman D. et al. Incidence of laparoscopically confirmed endometriosis by demographic, anthropometric, and lifestyle factors. *Am J Epidemiol.* 2004;160:784-796.
2. Spaczynski R.Z., Duleba A.J. Diagnosis of endometriosis. *Semin Reprod Med.* 2003;21:193-208.
3. Becker C.M., Bokor A., Heikneimo O., & Vermeulen N. (2022). ESHRE guideline: endometriosis.
4. Rafique S., Decherney A.H. Medical Management of Endometriosis. *Clin Obstet Gynecol.* 2017 Sep;60(3):485-496. doi: 10.1097/GRF.0000000000000292.
5. Toma B.F., Socolov R., Popa O., Socolov D., Nica I., Agop M., ... & Ochiz L. (2021). Prospects and challenges of the drug delivery systems in endometriosis pain management: experimental and theoretical aspects. *Journal of Immunology Research.* 2021.
6. Efstathiou J.A., Sampson D.A., Levine Z., Rohan R. M., Zurakowski D., Folkman J., ... & Rupnick M.A. (2005). Nonsteroidal antiinflammatory drugs differentially suppress endometriosis in a murine model. *Fertility and sterility.* 83(1), 171-181.
7. Zorbas K.A., Economopoulos K. P., Vlahos N. F. Continuous versus cyclic oral contraceptives for the treatment of endometriosis: a systematic review. *Arch Gynecol Obstet.* 2015;292:37-43.
8. Brown J., Kives S., Akhtar M. Progestagens and anti-progestagens for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012.
9. Winkel C.A., Scialli A. R. Medical and surgical therapies for pain associated with endometriosis. *J Womens Health Gen Based Med.* 2001;10: 137-162.
10. Prentice A., Deary A.J., Goldbeck-Wood S. et al. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;2: CD000346.
11. Nawathe A., Patwardhan S., Yates D. et al. Systematic review of the effects of aromatase inhibitors on pain associated with endometriosis. *BJOG.* 2008;115:818-822.
12. Costello M.F., Abbott J., Katz S., Vancaillie T. & Wilson S. (2010). A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of multimodal intraoperative analgesia for laparoscopic excision of endometriosis. *Fertility and sterility.* 94(2), 436-443.

Підготувала Ірина Неміш