

Диклоберл® diclofenac sodium

**ДИКЛОФЕНАК
№ 1 В УКРАЇНІ**
за призначеннями лікарів¹



✓ **Показаний для лікування гінекологічних захворювань, які супроводжуються больовим синдромом і запаленням²**

✓ **Торпедоподібні супозиторії для ректального застосування²**

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 M01A B05.
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 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 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 призначити 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 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 лікар-

ського 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 Берг 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 M01A B05 «Диклофенак» за період квартал 1 2022 - 1 квартал 2023 рр., за даними бази даних «PharmExplorer» ТОВ «Проксіма Рісч», 2009-2023.
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-01-2024-V1-Print. Дата затвердження 07.02.2024.



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Патогенетичне обґрунтування використання нестероїдних протизапальних препаратів у лікуванні аномальних маткових кровотеч

Нормальний перебіг менструального циклу (МЦ) є фундаментальним аспектом загального жіночого здоров'я. Однак у десятків мільйонів жінок у всьому світі менструація постійно серйозно позначається на їхньому фізичному, психічному та соціальному самопочутті. Метою цього огляду є визначення поняття, сучасних діагностичних методів та лікувальних підходів до усунення порушень МЦ, а також ефективних засобів контролю об'єму крововтрати при аномальних маткових кровотечах (АМК).

Ключові слова: аномальні маткові кровотечі, менструальний цикл, дефіцит заліза, простагландини, нестероїдні протизапальні препарати, диклофенак натрію, Диклоберл®.

У Нідерландах перехресне опитування серед жінок віком 15-45 років показало, що 43,7% респондентів колись зверталися до лікаря загальної практики щодо будь-яких симптомів, пов'язаних із МЦ, а двома найбільш поширеними скаргами були біль униз живота та надмірна менструальна кровотеча (Shoer M.E. et al., 2019). Це необхідно враховувати в клінічній практиці як сімейному лікарю, так і гінекологу, адже у багатьох пацієнток біль нерозривно пов'язаний із МЦ, що призводить до недостатньої діагностики дисменореї. При цьому врахування об'єму крововтрати практикують лише пацієнтки після певних захворювань або ускладнень, що супроводжувалися спеціалізованою медичною допомогою. Щодо більш ширшої популяції жінок, то біль і крововтрата є загальними характеристиками МЦ, які не завжди якісно ними оцінюються.

Автори іншого дослідження за участю жінок із п'яти європейських країн встановили поширеність надмірної крововтрати та дефіциту заліза (у 27 і 63% учасниць відповідно), при цьому останній міг мати як симптомний, так і латентний перебіг (Fraser I.S. et al., 2015). Дефіцит заліза призводить до порушення транспортування кисню та ферментативних реакцій, що впливає майже на всі метаболічні шляхи в організмі. Функціональні наслідки дефіциту заліза включають втому, зниження фізичної активності, головний біль та порушення когнітивних функцій. Тому АМК слід визнати поширеною причиною залізодефіцитної анемії, і навпаки: у разі виявлення анемії у жінок репродуктивного віку необхідно провести детальний анамнестичний аналіз перебігу МЦ із метою виключення надмірних маткових кровотеч.

Менструальну кровотечу слід оцінювати за шістьма параметрами: частотою, тривалістю, регулярністю, об'ємом, наявністю або відсутністю міжменструальної та позапланової кровотечі (в осіб, які отримують комбіновані естроген-прогестинні контрацептиви). Нормальна фізіологічна менструація відбувається кожні 24-38 днів, триває <8 днів і має коливання від найдовшого до найкоротшого циклу <7-9 днів. Крім того, об'єм типової менструальної кровотечі не повинен впливати на якість життя.

АМК є аномалією МЦ, яка підрозділяється на хронічну та гостру: перша є кровотечею з тіла матки, яка визначається протягом останніх 6 міс; друга – це епізод сильної кровотечі, що потребує негайного втручання для запобігання подальшій крововтраті. Варто наголосити, що гостра АМК може виникати як самостійний епізод, так і за наявності хронічного стану, що вказує на необхідність контролю патогенетичних чинників, які впливають на розвиток АМК (Munro M.G. et al., 2011).

Міжнародна федерація гінекології та акушерства (FIGO) переглянула у 2018 році системи для номенклатури симптомів фізіологічних і аномальних маткових кровотеч (AUB) та класифікацію їхніх причин (PALM-COEIN). Класифікація PALM-COEIN охоплює як структурні (поліп, аденоміоз, лейоміома, злоякісне новоутворення/гіперплазія), так і неструктурні (коагулопатія, овуляторна дисфункція, ендометріальні, ятрогенні та ін.) фактори, що призводять до АМК упродовж репродуктивного віку.

FIGO визначає АМК як кровотечу з тіла матки, яка не є фізіологічною за регулярністю, об'ємом, частотою або тривалістю і виникає за відсутності вагітності. Основними симптомами АМК є нерегулярні менструальні кровотечі та міжменструальні кровотечі. Дана патологія вражає приблизно 20-50% жінок у певний момент репродуктивного життя і впливає на його якість та загальне самопочуття. У перегляді FIGO (2018) АМК була офіційно визначена як «надмірна менструальна крововтрата, яка заважає фізичній, соціальній, емоційній та/або матеріальній якості життя жінки» (Munro M.G. et al., 2022).

Доводиться констатувати, що значна частина жінок, які страждають на АМК, не звертаються по медичну допомогу. Систематичний огляд літератури виокремлює три ключові перешкоди, з якими стикаються жінки, коли звертаються до лікаря при АМК: проблеми, пов'язані з медичною кваліфікацією, суспільні табу та низька доступність медичних послуг. Тому у всьому світі ця патологія все ще недостатньо діагностується та практично не піддається кваліфікованій терапії (Henry C. et al., 2020).

Одним із ключових компонентів покращення діагностики та лікування АМК є усвідомлення того, що фізіологія цього стану має суттєві відмінності від нормального МЦ, на які лікар має впливати етіопатогенетично.

Менструація включає злагоджену взаємодію між ендокринною та імунною системами. Відторгнення функціонального шару ендометрія подібне до запальної реакції з підвищеною проникністю судин, розпадом тканин і появою імунних клітин, включаючи нейтрофіли та макрофаги, безпосередньо в ділянці внутрішнього ендометріального шару. У жінок із нормальним МЦ через зниження рівня прогестерону по завершенні циклу верхній функціональний шар ендометрія зазнає синхронізованих змін, що зумовлюють менструацію. Натомість у жінок з АМК зниження рівня прогестерону відбувається непередбачувано (Critchley H.O.D. et al., 2020). Коли рівень цього протизапального гормону різко або нефізіологічно знижується, на ендометрії впливають фактори місцевого середовища, багатого на цитокіни та простагландини. Утворення медіаторів запалення координується під впливом фактора транскрипції NF-κB, який регулює гени, що беруть участь у запальному процесі. Під час прогестерон-домінантної секреторної фази МЦ прогестерон пригнічує NF-κB, але за недостатньої кількості гормону цей інгібуючий ефект не відбувається. Пригнічення активності запального процесу також забезпечує циркулювання естрадіолу. Враховуючи, що АМК характеризується дисфункцією місцевих ендокринних факторів, це призводить до локального збільшення в ендометрії цитокинів, хемокінів і синтезу матричних металопротеїназ. Цей процес включає подальші клітинні та молекулярні зміни, такі як апоптоз ендометрія, синтез та виділення медіаторів запалення (Evans J. et al., 2014).

АМК можна діагностувати шляхом детального клінічного обстеження. Передусім важливо оцінити медичний/репродуктивний анамнез та провести ретельний огляд органів малого таза, зосереджений на виключенні інших місць кровотечі, визначенні локалізації поточної маткової кровотечі, оцінці об'єму крововтрати, додаткових утворень і розміру матки. У контексті АМК у пацієнток репродуктивного віку обов'язковим є виключення поточної вагітності. Трансвагінальне УЗД є основним і найнадійнішим методом діагностики та оцінки структурних причин АМК, таких як міома матки, поліпи ендометрія та аденоміоз. До додаткових методів дослідження відносять гістероскопію та магнітно-резонансну томографію (Davis E. et al., 2023). Лабораторні тести, зокрема загальний аналіз крові, регулярно проводять для виявлення анемії у всіх пацієнток, які скаржаться на АМК. Якщо є серйозна підозра на порушення в каскаді коагуляції, можна рекомендувати додаткові тести на протромбіновий час, активованій частковий тромбoplastиновий час, кількість тромбоцитів і міжнародне нормалізоване відношення. Якщо анамнез свідчить про овуляторну дисфункцію, лабораторні тести можуть включати визначення сироваткових рівнів андрогенів, тиреотропного гормону і пролактину, залежно від характеру кровотечі та супутніх симптомів (Haddad-Fihlo H. et al., 2023).

Основні цілі лікування АМК включають усунення першопричини, якщо це можливо, а також встановлення регулярного характеру кровотечі або досягнення аменореї. Деякі ендокринопатії, такі як гіпотиреоз і гіперпролактинемія, можуть спричиняти АМК, і їх належне лікування має тенденцію до відновлення регулярних овуляторних циклів.

Ановуляторні цикли, які спостерігаються в пацієнток із синдромом полікістозних яєчників, можуть спричиняти АМК, які відповідають на терапію гонадними стероїдами. Транексамова кислота також входить до схеми лікування АМК і є класичним кровоспинним засобом. Механізм її дії полягає в конкурентному блокуванні факторів зв'язування плазміногену, запобігаючи розпаду згустку (Bofill Rodriguez M. et al., 2019).

Основним фактором розвитку АМК є порушення молекулярних і клітинних процесів, які контролюють кількість крові, що виділяється під час менструації або у міжменструальний період. У пацієнток з АМК посилюється локалізована запальна реакція всередині ендометрія після падіння рівня прогестерону в кінці менструальної фази. Це перешкоджає синтезу вазоактивних речовин, які звужують спіральні артерії ендометрія, що проявляється надмірною крововтратою (Jain V. et al., 2022). У результаті посилення місцевої запальної реакції спостерігається підвищення в ендометрії рівнів цитокинів і хемокінів, відбувається міграція імунних клітин, активація матричних металопротеїназ і деградація позаклітинного матриксу. Встановлено також, що в менструальній фазі існує поріг, коли ендометрій більше не реагує на протизапальну дію прогестерону, і кровотеча неминуча, оскільки дисрегуляція дії

прогестерону та запальний каскад безпосередньо завершуються крововтратою. Тому контроль синтезу прозапальних медіаторів і вивільнення хемокінів є механізмом впливу на розвиток АМК (Wang Q. et al., 2013).

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) діють на рівні ендометрія, знижуючи рівень простагландинів шляхом інгібування ферменту циклооксигенази (ЦОГ). НПЗП, які застосовують лише під час кровотечі, є ефективною опцією у жінок, що бажають завагітніти і не можуть використовувати гормональну терапію. Ці препарати суттєво купірують симптоми дисменореї та зменшують крововтрату у 75% жінок (Roy S.N. et al., 2004).

Нешодавній Кокранівський огляд довів їхню ефективність (Bofill Rodriguez M. et al., 2019). Ученими встановлено, що ендометрій жінок із надмірною менструальною кровотечею має вищі рівні простагландинів E2 та F2α порівняно із жінками з нормальною менструацією (Willman, 1976). Існують додаткові докази порушення гемостазу як прояву дисфункції співвідношення простагландину E2 до F2α (Smith, 1981) і співвідношення простагландину I2 до тромбоксану (Makarainen, 1986). Ці речовини присутні як в ендометрії, так і в міометрії. НПЗП суттєво знижують рівень простагландинів шляхом інгібування ферменту ЦОГ (Smith, 1981; Rees, 1987). Ті з них, які застосовуються для лікування кровотечі, включають мефенамінову кислоту, напроксен, ібупрофен, флурбіпрофен, меклофенамову кислоту, диклофенак, індометацин і ацетилсаліцилову кислоту. Зазвичай вважається, що немає відмінностей у клінічній ефективності між окремими інгібіторами простагландинів, хоча в огляді M. Bofill Rodriguez et al. (2019) пацієнти повідомляли, що задовільно реагують на один засіб, але менш прихильні до іншого.

Це питання було розглянуте в одному з досліджень (Riihluoma P., 1981) ефективності диклофенаку натрію при симптомах первинної дисменореї. Тридцять п'ять жінок, які не народжували (17-28 років), брали участь у подвійне сліпе перехресне дослідження протягом чотирьох менструальних періодів, які включали два періоди з диклофенаком натрію і два періоди з плацебо. Лікування диклофенаком натрію (усього 58 періодів) значно зменшувало біль порівняно із плацебо (57 періодів), що оцінювалося за кількістю симптомів (p<0,001) і 6-бальною шкалою інтенсивності болю (p<0,05). Крім того, кількість менструальних кровотеч була значно зменшена (p<0,001). Результати засвідчили, що диклофенак натрію ефективний у зменшенні не тільки болю під час менструації, а й об'єму кровотечі.

Здатність ефективно усувати больовий синдром і зменшувати об'єм крововтрати при АМК дозволяють широко застосовувати диклофенак натрію (Диклоберл®) у гінекологічній практиці. Таблетовані форми диклофенаку випускаються в дозуванні 100 мг. Кількість таблеток і режим застосування Диклоберлу встановлюють індивідуально з урахуванням тяжкості захворювання. Зазвичай терапевтична доза становить 50-150 мг. Також слід звернути увагу на інші форми діючої речовини. Супозиторії Диклоберл® забезпечують зручне введення препарату і можливість використання у пацієнтів із гастропатіями, нудотою, блюванням. Застосування НПЗП у вигляді свічок має особливі переваги, оскільки біодоступність препарату при цьому практично не знижується, а профілі ефективності і безпеки значно покращуються. Внутрішньом'язове введення препарату Диклоберл® можливе як опція швидкої дії для зменшення больового синдрому та вираженості запального процесу при розвитку АМК. У цьому випадку Диклоберл® швидко пригнічує ЦОГ і синтез простагландинів, сприяючи зміні балансу між речовинами, які впливають на кровотік та агрегацію тромбоцитів, й у кінцевому підсумку суттєво знижує крововтрату.

АМК спричинені локальною і/або загальною дисфункцією ендокринних факторів, порушенням балансу між про- та протизапальними медіаторами, а також зміною тону судин та процесу коагуляції. Синтез простагландинів в ендометрії має ключове значення для нормального функціонування репродуктивної системи жінки, однак його порушення може призводити до патологічних станів, включаючи маткові кровотечі. Посилений синтез простагландинів асоційований з аномальними скороченнями матки та надмірними кров'яними виділеннями під час менструації. Диклоберл® у складі етіопатогенетичної терапії АМК дозволяє ефективно зменшувати синтез простагландинів, а отже, й об'єм крововтрати.

Підготувала Катерина Пашинська

