

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, тонзиліті, 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 скруті 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 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 Бер 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 Рісерч», 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**

НПЗП у терапії післяпологового болю: клінічно доведені ефективність і безпека

Близько 92% породіль повідомляють про виникнення після пологів больових відчуттів різної інтенсивності, незалежно від наявності травми промежини або проведення епізіотомії (Macarthur A.J. et al., 2004). Поетапний мультимодальний підхід із застосуванням комбінації знеболювальних засобів із різними механізмами дії, у тому числі нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), дозволяє ефективно контролювати післяпологовий больовий синдром. Ключові слова: післяпологовий біль, вагінальні пологи, епізіотомія, травма промежини, біль у промежині, нестероїдні протизапальні препарати, ректальні супозиторії, диклофенак.

Сучасний погляд на проблему післяпологового болю в промежині

Біль є складним процесом, на який впливають індивідуальні біологічні, психологічні та соціальні фактори. Сприйняття пацієнтом болю залежить від певних сенсорних, когнітивних та афективних (емоційних) особливостей. У 2020 році Міжнародна асоціація з вивчення болю (IASP) переглянула визначення болю з урахуванням його багатомірної природи, запропонувавши наступне формулювання: «Біль — це неприємний сенсорний та емоційний досвід, пов'язаний із фактичним або потенційним ушкодженням тканини або подібний до того, що пов'язаний із ним» [1].

Дослідження, проведене у Великій Британії, показало, що 92% усіх жінок із травмою промежини або без такої скаржилися на біль у цій ділянці в перший день після пологів (Wuytack F. et al., 2021). У проспективному когортному дослідженні в Канаді за участю 447 жінок (Macarthur et al., 2004) повідомлялося, що біль у промежині в ранньому післяпологовому періоді виникає у 75% породіль із неушкодженою промежиною та у 97% жінок, які перенесли епізіотомію [2]. Ці дані свідчать про те, що біль виникає у всіх породіль при вагінальному розродженні, а не тільки внаслідок травми промежини. Однак остання категорія пацієнток, а це приблизно 70% породіль, частіше відчувають біль у ділянці ретінеум (Laws et al., 2009), зазнають більш інтенсивного болю й частіше потребують знеболення (Leeman et al., 2009).

Отже, ефективні стратегії купірування болю є важливою частиною післяпологового нагляду, особливо тому, що біль у промежині може заважати рухливості жінки, впливати на її здатність доглядати за дитиною, а за відсутності полегшення симптомів — спричиняти нетримання сечі/фекалій і диспареунію [3, 4].

Ефективні стратегії фармакотерапії післяпологового болю

Усунення післяпологового болю має велике значення для забезпечення функціонального відновлення, сприяння налагодженню зв'язку між матір'ю та новонародженим і зниження ризику післяпологової депресії [5, 6]. НПЗП широко застосовуються в терапії післяпологового болю завдяки високій біодоступності, сумісності з лактацією та вираженому опіоїд-зберігаючому ефекту [7]. НПЗП діють периферично, пригнічуючи продукування прозапальних простагландинів і поступово зменшуючи запалення в ділянці промежини та збудження нервових волокон пудендального нерва. НПЗП здатні зменшувати біль у промежині не тільки завдяки анальгетичним властивостям, а й за рахунок протизапальної дії. Крім того, вони мають доведений безпечний ефект, особливо при болю, пов'язаному із травмою/ушкодженням тканин і запаленням [8]. Встановлено, що НПЗП проявляють вищу ефективність у контролі післяпологового болю порівняно з ацетамінофеном (окремо або його комбінацією з кодеїном), без збільшення частоти серйозних побічних ефектів [9, 10].

У систематичному огляді та метааналізі 2016 року (28 рандомізованих клінічних досліджень; n=4181) вчені порівнювали ефективність НПЗП (у тому числі диклофенаку) із плацебо при лікуванні болю в ділянці ретінеум у породіль із розривами промежини III-IV ступеня або після епізіотомії під час вагінальних пологів [9]. Біль оцінювали за звітом жінок через 4 та 6 год після пологів за допомогою різних не-стандартизованих методів. Породіллі, які отримували НПЗП, із більшою ймовірністю досягли принаймні 50% зменшення болю через 4 (n=1573; відносний ризик [ВР] 1,9; 95% довірчий інтервал [ДІ] 1,6-2,2) і 6 (n=2079; ВР 1,9; 95% ДІ 1,7-2,2) годин після пологів, ніж жінки у групі плацебо. Пацієнтки, яким призначалися НПЗП, із меншою ймовірністю потребували додаткового знеболення через 4 (n=486; ВР 0,39; 95% ДІ 0,26-0,58) і 6 (n=1012; ВР 0,32; 95% ДІ 0,26-0,40) годин після початкового їх застосування.

Згідно з висновками систематичного огляду Н. Hedayat et al. (2003), жінки, які отримували НПЗП у формі супозиторіїв (у тому числі з диклофенаком), рідше потребували додаткового призначення анальгетиків порівняно з пацієнтками групи плацебо через 24 (n=89; ВР 0,31; 95% ДІ 0,17-0,54) та 48 (n=89; ВР 0,63; 95% ДІ 0,45-0,89) годин після пологів. При цьому жодних побічних ефектів у групі НПЗП виявлено не було [11].

S. Wilasrusmee et al. (2008) оцінювали дію НПЗП у формі ректальних супозиторіїв щодо купірування болю в промежині після вагінальних пологів у породіль із медіолатеральною епізіотомією [12]. Жінки, які отримували НПЗП, повідомили про менш виражений біль у промежині за результатами опитувальника McGill порівняно з пацієнтками групи плацебо через 6 (6,4 бала проти 18 балів; p<0,001) і 24 (2,3 бала проти 5,5 бала; p<0,001) години після пологів.

Отримані висновки дозволили експертам надати наступні рекомендації щодо лікування післяпологового болю:

- жінкам із розривами промежини III-IV ступеня або після епізіотомії можна призначати НПЗП для зменшення болю в промежині в перші 6 годин після пологів (сила рекомендації — В).
- у породіль, яким було виконано епізіотомію, застосування НПЗП у формі ректальних супозиторіїв, ймовірно, зменшуватиме прояви післяпологового болю, при цьому вони не потребуватимуть додаткового знеболення (сила рекомендації — В).

Кокранівський огляд F. Wuytack et al. (2021) включав 35 досліджень із вивчення ефективності 16 різних НПЗП, у тому числі диклофенаку, у купіруванні післяпологового болю у 5136 жінок, жодна з яких не годувала грудьми [13]. Згідно з отриманими результатами, породіллі, які отримували одну дозу НПЗП, могли досягти більш адекватного полегшення болю через 4 (ВР 1,91; 95% ДІ 1,64-2,23) і 6 (ВР 1,92; 95% ДІ 1,69-2,17) годин порівняно з групою плацебо.

Поетапний підхід до фармакотерапії післяпологового болю

Існують індивідуальні варіації у відчутті болю, а також відмінності в процесі метаболізму ліків в організмі різних жінок [14]. Комітет з акушерської практики Американського коледжу акушерів і гінекологів (ACOG) рекомендує поетапну змедикаментозну терапію, починаючи з призначення неопіоїдних засобів, таких як ацетамінофен або НПЗП. Якщо необхідно, можна додати опіоїд із більш м'якою дією, натомість більш сильні опіоїди слід додавати лише у жінок, у яких не вдалося досягти адекватного контролю болю, і тільки найкоротшим курсом. Цей багаторівневий підхід допомагає оптимізувати контроль болю, одночасно зменшуючи частоту застосування опіоїдів.

НПЗП рекомендовані ACOG для лікування післяпологового болю в усіх породіль, у тому числі в осіб із гіпертензивними розладами під час вагітності. Експерти дійшли консенсусу щодо важливості дотримання принципу поетапного мультимодального підходу до знеболення (починаючи з НПЗП або ацетамінофену та, за необхідності, переходячи на опіоїди) як після вагінальних пологів, так і після кесаревого розтину [15].

Аналіз клінічних даних щодо безпеки диклофенаку під час лактації

Безпечність лікарського засобу може бути оцінена за допомогою таких показників, як відносна доза, отримана дитиною (RID), і співвідношення його концентрацій у молоці та плазмі крові [16]. Відповідно до бази даних LactMed, анальгетики, такі як ацетамінофен, диклофенак натрію та ібупрофен, вважаються безпечними для жінок, які годують грудьми [17, 18].

Даних про виділення диклофенаку в грудне молоко мало, однак достовірно встановлено, що препарат має короткий період напіввиведення та незначною мірою утворює глюкуронідні метаболіти. Грунтуючись на висновках проведених оглядів і досліджень типу «випадок — контроль», більшість експертів вважають застосування диклофенаку прийнятним під час грудного вигодовування [19-23].

R. Tamaki et al. (2024) провели кількісний аналіз концентрацій ацетамінофену й диклофенаку натрію за допомогою рідинної хроматографії та тандемної мас-спектрометрії, щоб дослідити проникнення цих НПЗП у грудне молоко породіль [24]. Співвідношення концентрацій ацетамінофену в молоці та плазмі крові (М/Р) досягало 1,048 через 5,6±0,9 дня після пологів, тоді як для диклофенаку натрію цей показник становив 0,093, що вказує на низький рівень

проникнення останнього у грудне молоко. Ацетамінофен має більшу швидкість всмоктування та проникність у грудну залозу через його низьку молекулярну масу й низьку швидкість зв'язування з білками плазми.

Доведено, що диклофенак не виявляється (<100 мкг/л) у грудному молоці протягом 6 годин після внутрішньом'язової ін'єкції у дозуванні 50 мг [25]. Водночас встановлено, що застосування препарату перорально у вищій дозі (100 мг/добу) протягом одного тижня після пологів не підвищувало його концентрацію у грудному молоці (<10 мкг/л) [26].

За даними іншого дослідження, у жінок, які отримували диклофенак у дозі 150 мг/добу, його рівень у грудному молоці не перевищував 100 мкг/л, що еквівалентно приблизно 0,03 мг/кг/добу для немовляти [27].

У рандомізованому подвійному плацебо-контрольованому дослідженні жінки отримували або 100 мг диклофенаку (n=100), або 100 мг трамадолу (n=100), або плацебо (n=100) у формі ректальних супозиторіїв кожні 8 год протягом перших 24 год після кесаревого розтину. Час початку грудного вигодовування був значно коротшим серед матерів, які отримували диклофенак, порівняно із жінками групи плацебо (1,5 години проти 4,1 години із підтримкою грудного вигодовування та 3,5 години проти 6,2 години — без підтримки). Диклофенак також виявився ефективнішим за трамадол серед жінок, які не отримували підтримку грудного вигодовування (3,5 години проти 3,7 години) [28].

Переваги диклофенаку натрію у формі ректальних супозиторіїв: огляд літератури

Застосування диклофенаку у формі ректальних супозиторіїв є простим й ефективним методом зменшення болю при травмі промежини у жінок після вагінальних пологів [29]. R. Nafees et al. (2022) провели оцінку динаміки болю у спокої, під час руху та сечовипускання у породіль із розривом промежини після вагінальних пологів. Результати дослідження показали, що у жінок, яким призначався диклофенак 100 мг у ректальних супозиторіях одразу після усунення розриву промежини (тільки I-II ступеня) і через 6 годин, спостерігалось більш значуще полегшення болю порівняно із жінками, які отримували препарат внутрішньом'язово (p=0,004) [30].

J.M. Dodd et al. (2004) оцінювали ефективність застосування диклофенаку порівняно з плацебо в породіль із післяпологовою травмою [31]. Згідно з отриманими даними, жінки з групи диклофенаку значно рідше повідомляли про біль протягом 24 годин під час ходьби (ВР 0,8; 95% ДІ 0,6-1,0), сидіння (ВР 0,8; 95% ДІ 0,6-1,0), сечовипускання (ВР 0,6; 95% ДІ 0,4-1,0) і при акті дефекації (ВР 0,6; 95% ДІ 0,2-0,9) порівняно з тими, хто отримував плацебо.

Диклофенак у формі ректальних супозиторіїв продемонстрував більшу ефективність порівняно з індометацином у полегшенні болю після правобічної медіолатеральної епізіотомії [32]. Ця лікарська форма також успішно використовується при лікуванні післяпологового болю у жінок, яким була проведена нейроаксіальна аналгезія [33].

Найважливішою проблемою після епізіотомії є біль у промежині, який має найбільшу інтенсивність протягом першої доби після пологів. У рандомізованому подвійному сліпому контрольованому дослідженні 130 жінок, яким було проведено медіолатеральну епізіотомію, отримували 2% лідокаїн у формі гелю (n=65) або диклофенак у формі супозиторію (n=65). Обидва препарати виявилися ефективними у зменшенні болю, однак жінки у групі диклофенаку відмічали більш значуще полегшення больових відчуттів порівняно з групою лідокаїну [34].

Диклофенак (Диклоберл® виробництва компанії «Берлін-Хемі») є потужним анальгетичним засобом із клінічно доведеною ефективністю щодо купірування больового синдрому у післяпологовому періоді. Препарат у формі ректальних супозиторіїв завдяки легкості використання, добрій переносимості, мінімальному ризику побічних явищ із боку шлунково-кишкового тракту та високій біодоступності діючої речовини рекомендований для полегшення болю в промежині у жінок одразу після вагінального розродження. Крім того, проведені дослідження свідчать про низький рівень проникнення диклофенаку в грудне молоко, що робить його застосування безпечним і для жінок, і для немовлят під час грудного вигодовування.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала **Дарина Чернікова**