

Постгістеректомічні порушення, їхня діагностика і профілактика

Г.М. Гаврилюк, О.М. Макарчук

Івано-Франківський національний медичний університет

Представлені наукові факти вимагають подальшого вивчення не тільки безпосередніх післяопераційних, але і віддалених результатів хірургічного лікування міоми матки, що включають як об'єктивне, так і суб'єктивне оцінювання самою пацієнткою наслідків хірургічного втручання.

Мета дослідження: оцінювання окремих показників метаболічного гомеостазу у пацієнток з міомою матки після оперативного лікування та їхня роль у розвитку та маніфестації симптомокомплексу постгістеректомічного синдрому.

Матеріали та методи. Проведено комплексне обстеження і оперативне лікування 60 жінок репродуктивного віку з міомою матки, яким виконано гістеректомію зі збереженням придатків. У контрольну групу ввійшли 20 соматично здорових жінок. Виконані загальноприйнятні клініко-лабораторні обстеження, лабораторне оцінювання гормонального статусу, ліпідного профілю, оцінювання характеру розподілу жирової тканини і ступеня ожиріння за індексом маси тіла, ультразвукове дослідження органів малого таза, печінки, нирок, щитоподібної залози, грудних залоз. Оцінювання отриманих показників проведено безпосередньо після оперативного втручання, через 6, 12 міс та через 3 і 5 років після операції.

Результати. Через 12 міс і, особливо, через 3–5 років після оперативного втручання відзначено прогресивне погіршення функції яєчників, що проявлялося у зменшенні їхнього об'єму, виявленому під час ультразвукового дослідження, за рахунок зменшення числа та розмірів фолікулів, погіршенні кровопостачання яєчників, зниженні кровотоку в басейні внутрішньої здухвинної артерії, особливо у жінок, що перенесли тотальну гістеректомію, із наростанням зазначених змін до 5-го року після оперативного втручання. Також слід відзначити у віддалені терміни після гістеректомії прогресивну гіпоестрогенію, причому встановлено чітку кореляцію із віком жінки, якій проведено оперативне втручання. Загалом, під час аналізу показників гормонального профілю у жінок із проявами постгістеректомічного синдрому через 5 років після операції встановлено у 36,66% випадків статистично достовірне підвищення рівня пролактину, у 40,00% – гіпоестрогенію та у 46,66% пацієнток – ознаки гіперандрогенії, підтвержені лабораторними критеріями. У жінок у віці 29–35 років через 3–5 років після гістеректомії зниження рівня естрадіолу відзначено у 36,66%, підвищення рівня ФСГ – у 26,66% випадків, тоді як у віковій категорії понад 40 років удвічі зростає відсоток пацієнток із порушенням стероїдогенезу. Погіршення анатомо-функціонального стану яєчників із розвитком гіпоестрогенії клінічно проявлялося у жінок даної вікової групи у віддалений післяопераційний період менопау-

зальною симптоматикою, більш вираженою при тотальній гістеректомії, із появою нейровегетативних, психоемоційних порушень та підвищенням рівня тривожності.

Заключення. Тотальна чи субтотальна гістеректомія є «травмувальним» оперативним втручанням, позаяк зумовлює порушення складних нейроендокринних взаємовідносин у системі гіпоталамус–гіпофіз–яєчники–кора надниркової залози–щитоподібна залоза та впливає на кровопостачання, іннервацію, лімфовідтік у тазовому дні, у зв'язку з чим післяопераційні синдроми є полігландулярними та полісистемними.

Ключові слова: гістеректомія, постгістеректомічний синдром, гіпоестрогенія, гемодинаміка яєчників.

В останні роки велику увагу приділяють реконструктивно-пластичним органозберігальним операціям на матці та придатках, що пов'язано зі зростанням віку реалізації репродуктивної функції сучасною жінкою, а також багаточисленними науковими даними щодо негативних наслідків видалення матки, що супроводжуються порушенням вегетативно-гормонального гомеостазу та розвитком виражених системних порушень в організмі жінки [1, 2]. Літературні повідомлення та значне число наукових праць присвячено показникам нейровегетативного та ендокринного гомеостазу після гістеректомії. Існують дані, що свідчать про зниження функціональної активності яєчників, формування гіпоестрогенного стану після видалення матки у репродуктивний період [2, 3]. Гіпоестрогенію у ранній післяопераційний період автори пов'язують з операційною травмою, набряком тканин та погіршенням кровопостачання яєчників внаслідок усунення кровотоку по яєчничовій гілці маткової артерії, причому найбільш виражені зміни спостерігаються і наостають через 5 років після операції. Існують дані щодо появи менопаузальної симптоматики через 4–5 років після субтотальної гістеректомії та через 3 роки після тотальної гістеректомії без придатків. Оперовані жінки відзначають надмірне збільшення маси тіла у перші 3–5 років після операції. Незважаючи на збережену функцію яєчників збільшується швидкість втрати кісткової тканини, підвищується ризик розвитку серцево-судинних захворювань, зокрема гіпертонічної хвороби, достовірно зростає відсоток гіперліпідемій.

Представлені наукові факти вимагають подальшого вивчення не тільки безпосередніх післяопераційних, але і віддалених результатів хірургічного лікування міоми матки, що включають як об'єктивне, так і суб'єктивне оцінювання самою пацієнткою наслідків хірургічного втручання. Подібні дослідження дозволять визначити інші переваги та доцільність органозберігальних операцій перед гістеректомією, крім збереження фертильності.

Мета дослідження: оцінювання окремих показників метаболічного гомеостазу у пацієнток з міомою матки

після оперативного лікування та їхня роль у розвитку та маніфестації симптомокомплексу постгістеректомічного синдрому.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено комплексне обстеження і оперативне лікування 40 жінок у репродуктивний період з міомою матки, яким виконано гістеректомію зі збереженням придатків, із них 21 пацієнтка – із субтотальною гістеректомією без придатків. У контрольну групу увійшли 20 соматично здорових жінок. Виконані загальноприйняті клініко-лабораторні обстеження, лабораторне оцінювання гормонального статусу, ліпідного профілю, оцінювання характеру розподілу жирової тканини і ступеня ожиріння за індексом маси тіла. Також використовували ультразвукове дослідження (УЗД) органів малого таза, печінки, нирок, щитоподібної залози, грудних залоз із застосуванням лінійних і секторальних датчиків до апарату Siemens-250 (Австрія). Оцінювання отриманих показників проведено безпосередньо після оперативного втручання, через 6, 12 міс та через 3 і 5 років після операції. Усі види статистичного оброблення виконано за допомогою стандартного пакета «Statistica for Windows – 6,0».

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Як продемонстрували дослідження, у ранній післяопераційний період рівень естрадіолу знижувався на 54% від вихідних показників, причому більш виражене зниження відзначено після тотальної гістеректомії. Це супроводжувалося збільшенням об'єму яєчників у 1,8 разу, зниженням їхньої ехогенності під час сонографічного дослідження після операції, а також зниженням показників яєчникового кровотоку у ранній післяопераційний період. У подальшому, через 6 міс після гістеректомії, відзначено покращання анатомо-функціонального стану яєчників, що виражалося у відновленні кровотоку, покращанні ехографічних показників та даних доплерометрії (нормалізувався об'єм яєчника, з'явилися повноцінні фолікули), що слід пояснити розвитком колатерального кровотоку та відновленням нормального кровопостачання яєчників. Нормалізація кровообігу супроводжувалася частковим відновленням рівня естрадіолу в крові, переважанням епізодів овуляції та фази розвитку жовтого тіла у 26,66% випадків. Більш швидко та повне відновлення функції яєчників спостерігалось після субтотальної гістеректомії.

Через 12 міс і, особливо, через 3–5 років після оперативного втручання відзначено прогресивне погіршення функції яєчників, що проявлялося у зменшенні їхнього об'єму, виявленому під час ультразвукового дослідження, за рахунок зменшення числа та розмірів фолікулів, погіршенні кровопостачання яєчників, зниженні кровотоку в басейні внутрішньої здухвинної артерії, особливо у жінок, що перенесли тотальну гістеректомію, із наростанням значених змін до 5-го року після оперативного втручання.

Також слід відзначити у віддалені терміни після гістеректомії прогресивну гіпоестрогенію, причому встановлено чітку кореляцію із віком жінки, якій проведено оперативне втручання. Отримані результати дослідження гормонального фону через 12 міс після проведеного оперативного оздоровлення не виявили значних порушень синтезу гормонів, тоді як моніторинг гормонального профілю через 5 роки після операції дозволив відзначити більш як у двох третин жінок порушення, які вимагають гормональної корекції внаслідок високого рівня кортизолу (у

1,9 разу вище показників контролю; $p < 0,05$), недостатньої продукції естрогенів та гіпопрогестеронемії. У даній категорії пацієнток концентрація ЛГ була вірогідно підвищена у 2,6 разу, ФСГ – у 2,0 разу при збільшенні у 1,8 разу величини співвідношення ЛГ/ФСГ проти показника контролю ($p < 0,05$). Разом з тим, спостерігалось зниження концентрації естрадіолу (у 1,7 разу; $p < 0,05$) на тлі достовірної гіпопрогестеронемії (у 2,9 разу нижче проти даних контролю; $p < 0,05$) та гіперандрогенемії (у 2 рази вище проти даних контролю; $p < 0,05$).

Загалом, під час аналізу показників гормонального профілю у жінок із проявами постгістеректомічного синдрому через 5 років після операції встановлено у 36,66% випадків статистично достовірне підвищення рівня пролактину, у 40,00% – гіпоестрогенію та у 46,66% пацієнток – ознаки гіперандрогенії, підтверджені лабораторними критеріями. У жінок у віці 29–35 років через 3–5 років після гістеректомії зниження рівня естрадіолу відзначено у 36,66%, підвищення рівня ФСГ – у 26,66% випадків, тоді як у віковій категорії понад 40 років удвічі зростає відсоток пацієнток із порушенням стероїдогенезу. Погіршення анатомо-функціонального стану яєчників із розвитком гіпоестрогенії клінічно проявлялося у жінок даної вікової групи у віддалений післяопераційний період менопаузальною симптоматикою, більш вираженою при тотальній гістеректомії із появою нейровегетативних, психоемоційних порушень та підвищення рівня тривожності.

Зміни, що виникають, деякі дослідники пов'язують не тільки з недостатнім кровопостачанням яєчників, але і з видаленням однієї із ланок саморегулюючої системи. Вважають, що синтезовані маткою біологічно активні речовини впливають на різні ланки гіпоталамо-гіпофізарно-яєчничкової системи. Не виключається наявність APUD-системи матки, яка впливає на яєчники і на центральну нервову систему. Існує думка, що виключення однієї із ланок саморегулювальної системи тягне за собою порушення діяльності інших органів, у першу чергу яєчників [4, 5].

Слід відзначити кореляційну залежність у даній віковій категорії пацієнток зниження рівня естрогенів із ризиком серцево-судинної патології та метаболічних порушень. У віддалені терміни після операційного втручання надмірна маса тіла відзначена у 86,66% жінок проти 26,66% випадків до операції; у 3,8 разу частіше діагностовано артеріальну гіпертензію та погіршення ліпідного профілю з підвищенням атерогенних ліпідних фракцій крові проти пацієнток без оперативного втручання на матці. У генезі цих порушень, очевидно, певне значення має припинення синтезу ендометрієм вазодилаторів, зокрема, простагліну, який є інгібітором агрегації тромбоцитів та сприяє вазодилатації, а також опосередковано бере участь у покращанні протизгортального потенціалу крові [6].

ВИСНОВКИ

Отже, можна зробити висновок, що тотальна чи субтотальна гістеректомія є «травмувальним» оперативним втручанням, позаяк зумовлює порушення складних нейроендокринних взаємовідносин у системі гіпоталамус–гіпофіз–яєчники–кора надниркових залоз–щитоподібна залоза та впливає на кровопостачання, іннервацію, лімфовідтік у тазовому дні, в зв'язку з чим післяопераційні синдроми є полісистемними.

Перспективи подальшого дослідження.

Перспективним є вивчення динаміки метаболічних порушень при постгістеректомічному синдромі з урахуванням резервних можливостей овуляторного апарату.

**Постгистерэктомические нарушения,
их диагностика и профилактика
Г.М. Гаврилюк, О.М. Макачук**

**Posthisterektomichni infringement,
prevention and diagnostics
G. Gavrilyuk, O. Makarchuk**

Представленные научные факты требуют дальнейшего изучения не только непосредственных послеоперационных, но и отдаленных результатов хирургического лечения миомы матки, включающих как объективную, так и субъективную оценку самой пациенткой последствий хирургического вмешательства.

Цель исследования: оценка отдельных показателей метаболического гомеостаза у пациенток с миомой матки после оперативного лечения и их роль в развитии и манифестации симптомокомплекса постгистерэктомического синдрома.

Материалы и методы. Проведено комплексное обследование и оперативное лечение 60 женщин репродуктивного возраста с миомой матки, которым выполнено гистерэктомию с сохранением придатков. В контрольную группу вошли 20 соматически здоровых женщин. Выполнены общепринятые клинико-лабораторные обследования, лабораторная оценка гормонального статуса, липидного профиля, оценка характера распределения жировой ткани и степени ожирения по индексу массы тела, ультразвуковое исследование органов малого таза, печени, почек, щитовидной железы, грудных желез. Оценка полученных показателей проведена непосредственно после оперативного вмешательства, через 6, 12 мес и через 3 и 5 лет после операции.

Результаты. Через 12 мес и, особенно, через 3–5 лет после оперативного вмешательства отмечено прогрессивное ухудшение функции яичников, что проявлялось в уменьшении их объема, выявленном при ультразвуковом исследовании, за счет уменьшения числа и размеров фолликулов, ухудшении кровоснабжения яичников, снижении кровотока в бассейне внутренней подвздошной артерии, особенно у женщин, перенесших тотальную гистерэктомию, с нарастанием приведенных изменений до 5-го года после оперативного вмешательства. Также следует отметить в отдаленные сроки после гистерэктомии прогрессирующую гипозаэстрогению, причем установлена четкая корреляция с возрастом женщины, которой проведено оперативное вмешательство. В общем, при анализе показателей гормонального профиля у женщин с проявлениями постгистерэктомического синдрома через 5 лет после операции установлено в 36,66% случаев статистически достоверное повышение уровня пролактина, в 40,00% – гипозаэстрогению и у 46,66% пациенток – признаки гиперандрогении, подтвержденные лабораторными критериями. У женщин в возрасте 29–35 лет через 3–5 лет после гистерэктомии снижение уровня эстрадиола отмечено в 36,66%, повышение уровня ФСГ – в 26,66% случаев, тогда как в возрастной категории старше 40 лет вдвое возрастает процент пациенток с нарушением стероидогенеза. Ухудшение анатомо-функционального состояния яичников с развитием гипозаэстрогении клинически проявлялось у женщин данной возрастной группы в отдаленный послеоперационный период менопаузальной симптоматикой, более выраженной при тотальной гистерэктомии, с появлением нейровегетативных, психоэмоциональных нарушений и повышением уровня тревожности.

Заключение. Таким образом, можно сделать вывод, что тотальная или субтотальная гистерэктомия является «травмирующим» оперативным вмешательством, так как способствует нарушению сложных нейроэндокринных взаимоотношений в системе гипоталамус–гипофиз–яичники–кора надпочечников–щитовидная железа и влияет на кровоснабжение, иннервацию, лимфоотток в тазовом дне, в связи с чем послеоперационные синдромы являются полигланулярными и полисистемными.

Ключевые слова: гистерэктомия, постгистерэктомический синдром, гипозаэстрогения, гемодинамика яичников.

The presented scientific facts require further study not only the immediate postoperative, but long-term results of surgical treatment of uterine fibroids, including both objective and subjective evaluation of the patient consequences of surgery.

The objective: evaluation of individual indicators of metabolic homeostasis in patients with uterine cancer after surgical her health and their role in the development and demonstration posthisterectomy symptom syndrome.

Patients and methods. A comprehensive examination and surgical treatment of 60 women of reproductive age with uterine cancer who performed hysterectomy with preservation applications. The control group included 20 somatically healthy women. Used conventional clinical laboratory tests, laboratory evaluation of hormonal status, lipid profile, the character of the distribution of fat and degree of obesity by body mass index, ultrasound (US) of the pelvis, liver, kidney, thyroid, mammary glands. Measure your performance held immediately after surgery, 6, 12 months and after 3 and 5 years after surgery.

Results. After 12 months, especially after 3–5 years after surgery seen a progressive deterioration of the ovaries, which appear to reduce their volume ultrasound by reducing the number and size of follicles, deterioration of blood supply to the ovaries, reducing blood flow to the internal iliac artery basin, especially in women who have had a total hysterectomy with the growth of these data for 5 years after surgery. It should also be noted in long term progressive gipoestrogen after hysterectomy, and found a clear correlation with the age of the woman, who conducted the operation. Overall, the analysis of indicators of hormonal profile of women with the syndrome manifestations posthisterectomy 5 years after the operation is set to 36.66% of the cases statistically significant increase in prolactin levels at 40.00% – gipoestrogen and 46.66% of patients – signs of hyperandrogenism confirmed laboratory criteria. Women aged 29–35 years, 3–5 years after hysterectomy reduction in estradiol levels observed in 36.66%, increased FSH in 26.66% of cases, while in the age group over 40 is increasing twice the percentage of patients with impaired steroidogenesis. Deterioration of anatomical and functional state of ovarian development gipoestrogen clinically manifested in women of this age group in the remote postoperative menopausal symptoms more pronounced. In total hysterectomy with the appearance of neurovegetative, psycho-emotional disorders and increased anxiety.

Conclusion. Thus, we can conclude that total or subtotal hysterectomy is «traumatic» surgery, as well as contributes to the violation sophisticated neuroendocrine relations system hypothalamus–pituitary–ovarian–bark adrenal glands – the thyroid gland and affects the blood supply, innervation, limfotflow in the pelvic floor in connection with what is polygland postoperative syndromes and multisystem.

Key words: hysterectomy, posthisterectomy syndrome hipoestrogenemia, geodynamics ovaries.

Сведения об авторах

Гаврилюк Галина Мирославовна – Кафедра акушерства и гинекологии НИИ ПО «Ивано-Франковский национальный медицинский университет», 76000, г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2; тел.: (0342) 55-31-65

Макачук Оксана Михайловна – Кафедра акушерства и гинекологии НИИ ПО «Ивано-Франковский национальный медицинский университет», 76000, г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2; тел.: (0342) 55-31-65

СПИСОК ЛИТЕРАТУРИ

1. Павлова Ж.С. Спорные вопросы постгистерэктомического синдрома / Ж.С. Павлова, С.С. Лубяна // Украинский медицинский альманах. – 2009. – Т. 12, № 4. – С. 141–145.
2. Зелюк С.В. Функция яичников после гистерэктомии / С.В. Зелюк, Е.Д. Миревич // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – Т. 15, № 2. – С. 132–135.
3. Ahn E.H., Bai C.W., Song C.H. et al. Effect of hysterectomy on conserved ovarian function // Yonsei Med. J. – 2002. – Vol. 43. – P. 53–58.
4. Квашенко В.П. Особенности экоструктуры яичников на фоне лечебно-профилактических мероприятий у женщин, которые перенесли гистерэктомию в репродуктивном возрасте / В.П. Квашенко, Г.Н. Липчанская // Здоровье женщины. – 2008. – № 7–8. – С. 52–54.
5. Липчанская Г.Н. Особенности гемодинамики яичников у женщин после гистерэктомии в репродуктивном возрасте / Г.Н. Липчанская, В.П. Квашенко, И.В. Голубятников // Вісн. Харк. нац. унів. ім. В.Н. Каразіна. – 2006. – № 270. – С. 102–106.
6. Ingelsson E., Lundholm C., Johansson A.L., Altman D. Hysterectomy and risk of cardiovascular disease: a population-based cohort study // Fut Heart. – 2011. – № 32 (6). – P. 745–750.

Статья поступила в редакцию 05.08.2016



німесулід®
Німесил

30 пакетиків, гранули для оральної суспензії¹

100 мг німесуліду у кожному пакетикі, по 100 мг два рази на добу¹

курс лікування до 15 днів¹

Нестероїдний протизапальний засіб¹



більш низький ризик гастроінтестинальних геморагічних ускладнень у порівнянні з багатьма іншими НПЗП^{2,3}

інгібує колагеназу (до 91,9%)^{4*}

інгібує IL-1 β ^{5*}, IL-6^{5*,6}, IL-8^{5*} та субстанцію "P"^{6*}

додаткове інгібування ФНП- α (до 70%)^{7*}
(у високих концентраціях)

Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я.
Фармакотерапевтична група: нестероїдні протизапальні засоби. Код АТС М01А Х17.

Склад: 1 однодозовий пакет по 2 г гранул містить німесуліду 100 мг.

Показання: Лікування гострого болю. Лікування первинної дисменореї. Німесулід слід застосовувати тільки у якості препарату другої лінії. Рішення про призначення німесуліду повинно прийматися на основі оцінки усіх ризиків для конкретного пацієнта. **Німесулід слід застосовувати тільки у якості препарату другої лінії.**

Спосіб застосування та дози. Дорослим та дітям старше 12 років призначають 100 мг німесуліду (1 однодозовий пакет) 2 рази на добу після їди. Максимальна тривалість курсу лікування Німесилом – 15 днів.

Побічні дії. Анемія, еозинофілія, тромбоцитопенія, панцитопенія, пурпура, підвищена чутливість, анафілаксія, гіперкаліємія, відчуття страху, нервозність, нічні жахливі сновидіння, запаморочення, головний біль, сонливість, енцефалопатія (синдром Рейє), нечіткий зір, вертиго (запаморочення), тахікардія, гіпертензія, геморагія, лабільність артеріального тиску, приливи, задишка, астма, бронхоспазм, діарея, нудота, блювання, запор, метеоризм, гастрит, кровотечі у травному тракті, виразка та перфорація 12 палої кишки або шлунка, біль у животі, диспепсія, стоматит, випороження чорного кольору, збільшення рівня ферментів печінки, гепатит, миттєвий (фульмінантний) гепатит, із летальним кінцем у тому числі, жовтяниця, холестаза, свербіж, висип, підвищена пітливість, еритема, дерматит, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, набряк обличчя, еритема поліформна, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, дизурія, гематурія, затримка сечовивипускання, ниркова недостатність, олгурія, інтерстиціальний нефрит, набряк, нездування, астенія, гіпотермія.

Повний перелік показань, протипоказань, побічних ефектів, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування препарату можна знайти в інструкції для медичного застосування препарату Німесил® від 16.04.2015 №222. **Перед застосуванням та/або призначенням обов'язково уважно прочитайте цю інструкцію.**

Виробник Німесил®: Laboratorios Menarini S.A. Альфонс XII, 587, 08918 Бадалона, Іспанія. Файн Фудс енд Фармасьютикалз Н.Т.М. С.П.А. Віа дель артіджанато, 8/10 - 24041, Брембате (БГ), Італія.

¹ Інструкції для медичного застосування препарату Німесил® від 16.04.2015 №222.

² Laporte JR, Ibanez L, Vidal X, Vendrell L and Leone R. Upper Gastrointestinal Bleeding Associated with the Use of NSAIDs. Drug Safety 2004; 27 (6): 411-420.

³ Castellsague J, Pisa F, Rosolen V, Drigo D, Riera-Guardia N, Giangreco M, Clagnan E, Tosolini F, Zanier L, Barbone F and Perez-Gutthann S. Risk of upper gastrointestinal complications in a cohort of users of nimesulide and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Friuli Venezia Giulia, Italy. Pharmacoepidemiology and Drug Safety 2013 Apr;22(4):365-75. doi: 10.1002/pds.3385. Epub 2012 Dec 11.

⁴ Barracchini A, Franceschini N, Amicosante G, Oratore A, Minisola G, Pantaleoni G and Giulio di A. Can Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs Act as Metalloproteinase Modulators? An In-vitro Study of Inhibition of Collagenase Activity. J. Pharm. Pharmacol. 1998; 50: 1417-1423, (адаптовано таб.1).

⁵ Kimura T, Iwase M, Kondo G, Watanabe H, Ohashi M, Ito D, Nagumo M. Suppressive effect of selective cyclooxygenase-2 inhibitor on cytokine release in human neutrophils. Int Immunopharmacol. 2003 Oct;3(10-11):1519-28.

⁶ Bianchi M, Broggin M, Balzarini P, Franchi S, Sacerdote P. Effects of nimesulide on pain and on synovial fluid concentrations of substance P, interleukin-6 and interleukin-8 in patients with knee osteoarthritis: comparison with celecoxib. Int J Clin Pract. 2007 Aug;61(8):1270-7. Epub 2007 Jun 22.

⁷ Bennett A and Villa G. Nimesulide: an NSAID that preferentially inhibits COX-2, and has various unique pharmacological activities. Exp. Opin. Pharmacother., 1 (29), 277-286, 2000.

* 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

diclofenac natrium Диклоберл®

„Золотий” стандарт
проти запальної терапії!^{1,2}



Збалансований інгібітор ЦОГ^{3*}

Не впливає на метаболізм хряща^{6*}

Достовірно вища ефективність, ніж у селективного інгібітора ЦОГ-2 мелоксикама⁴

Наявність ін'єкційної форми, таблеток, ретардних капсул та ректальних свічок⁷

Показує однакову гастроінтестинальну переносимість в порівнянні з селективним інгібітором ЦОГ-2 мелоксикамом⁵

Можливість індивідуального підбору дози

В комбінації з кардіопротекторними дозами АСК диклофенак показує низький ризик гастроінтестинальних ускладнень у порівнянні з іншими НПЗП (в тому числі селективними інгібіторами ЦОГ-2)⁸

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

Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТС M01A B05.

Склад:

Супозиторії: 1 супозиторій містить диклофенаку натрію 100 мг або 50 мг;
Таблетки: 1 таблетка, крита 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. Для лікування запальних та дегенеративних форм ревматизму, ревматоїдного артриту, анкілозуючого спондиліту, остеоартриту, спондилоартриту, вертебрального болювого синдрому, несуглобового ревматизму, гострих нападів подагри, ниркової та біліарної коліки, болю та набряку після травм і операцій (Диклоберл® N 75), тяжких нападів мігрені (Диклоберл® N 75).

Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або до інших компонентів лікарського засобу. Алергічні реакції (бронхоспазм, астма, риніт, кропив'янка). Порушення кровотворення незрозумілого походження. Гостра пептична виразка, а також загострення виразкової хвороби або шлунково-кишкової кровотечі в анамнезі. Цереброваскулярні та інші гострі кровотечі. Тяжкі порушення функції печінки та нирок. Тяжка серцева недостатність. III тримістр вагітності. Проктит.

Спосіб застосування та дози. Дозування диклофенаку натрію залежить від тяжкості перебігу захворювання і інтервалу доз, що рекомендується, становить 50-150 мг диклофенаку натрію на добу, для чого застосовують різні лікарські форми препарату Диклоберла із різним вмістом діючої речовини. Рекомендується застосовувати мінімальну ефективну дозу препарату протягом найкоротшого періоду часу. При комбінованому застосуванні різних лікарських форм препарату максимальна добова доза не повинна перевищувати 150 мг диклофенаку натрію. У тяжких випадках добову дозу Диклоберл® N 75 можна збільшити до двох ін'єкцій по 75 мг. Диклоберл® супозиторії 100 мг – 1 раз на добу, супозиторії 50 мг – 1-3 рази на добу, таблетки 50 мг – 1-3 рази на добу. В умовах нападу мігрені загальна добова доза диклофенаку не має перевищувати 175 мг.

Побічні реакції. Біль у грудях, набряк, інфаркт міокарда, інсульт, порушення кровотворення (анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, панцитопенія), головний біль, сонливість, нечіткість зору та диплопія, шум у вухах, нудота, блювання, діарея, незначні кровотечі, диспепсія, метеоризм, слюзи шлунка, утворення виразок, гастрит, стоматит, запор, панкреатит, екзантема, екзема, еритема, реакції гіперчутливості, такі як шкірні висипи та свербіж, алергічний васкуліт, астма, підвищення рівня трансаміназ у крові, психотичні реакції, депресія, тривожність, нічні жахливі сновидіння, безсоння.

Повний перелік показань, протипоказань, побічних ефектів, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування препарату можна знайти в інструкції для медичного застосування препарату (Диклоберл® супозиторії 100 мг від 02.08.2013 №684 та 50 мг від 29.10.2010 №930, Диклоберл® 50 таблетки від 30.05.2012 №403, Диклоберл® N 75 від 10.07.2014 №483, Диклоберл® ретард від 17.08.2012 №641). **Перед застосуванням та/або призначенням обов'язково уважно прочитайте цю інструкцію.**

Виробник Диклоберл® супозиторії 50 мг та 100 мг, таблетки 50 мг, Диклоберл® ретард: Берлін-Хемі АГ (Менаріні груп), Плінкер Бер 125, 12489 Берлін, Німеччина.

Виробник Диклоберл® N 75: А.Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л. Віа Сте Сенті 3, 50131 Флоренція, 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 Ukrainian IMS and PharmXplorer (Morion) data 2013, АТС M01A, (UN, molecules): Diclofenac is the most often prescribed NSAID (M01A) in the Ukraine.

³ Warner TD, Giuliano F, Voinovic I, Bukasa A, Mitchel 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. 7363-7368, July 1999. <http://www.pnas.org>

⁴ Hawkey C, Kahan A, Steinbruck K, Alegre C, Baumlow 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.

⁵ Dreiser RL, Le Parc JM, Vellicat 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.

⁶ Blot L, Marcellis A, Devogelaer J-P, Manicout 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.

⁷ Інструкції для медичного застосування препарату (Диклоберл® супозиторії 100 мг від 02.08.2013 №684 та 50 мг від 29.10.2010 №930, Диклоберл® 50 таблетки від 30.05.2012 №403, Диклоберл® N 75 від 10.07.2014 №483, Диклоберл® ретард від 17.08.2012 №641).

⁸ Lanas A, Garcia-Rodriguez LA, Arroyo MT, Gomollon F, Feu F, Gonzalez-Peres 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.

* Дослідження "in-vitro".

За додатковою інформацією про препарат звертайтеся за адресою:
Представництво виробника "Берлін-Хемі АГ" в Україні, 02098, м. Київ, вул. Березняківська, 29,
тел.: (044)494-33-88, факс: (044) 494-33-89



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**