

Патогенетическое обоснование консервативного лечения лейомиомы матки

Н.А. Щербина, О.П. Липко, Л.В. Потапова, И.Н. Щербина, О.В. Мерцалова
Харьковский национальный медицинский университет

В статье представлены современные взгляды на развитие наиболее частой патологии женской репродуктивной системы – лейомиомы матки. В патогенезе ее возникновения все больше внимания уделяется роли пролактина и участию половых стероидов, холестерина и липопротеидов.

Цель исследования: оптимизация консервативного лечения лейомиомы матки с включением в комплекс лечебных мероприятий препаратов с действием, направленным на снижение продукции пролактина и холестерина.

Материалы и методы. Обследовано и пролечено 72 пациентки с лейомиомой матки, которые были разделены на 2 клинические группы. В I группу вошли 34 пациентки, которым проводили гормонотерапию, во II группу – 38 пациенток, которым кроме гормонотерапии в комплекс лечения были включены агонисты центральных и периферических дофаминовых рецепторов D₂ и омега-3-полиненасыщенных жирных кислот. Всем обследованным кроме общепринятых клинико-лабораторных исследований проведено определение содержания в крови пролактина, общего холестерина, липопротеидов высокой и низкой плотности (ЛПВП, ЛПНП), триглицеридов. Контрольную группу составили 32 здоровые женщины в возрасте 40–45 лет.

Результаты. У женщин с лейомиомой матки по сравнению с контрольной группой отмечали более высокие показатели пролактина, холестерина и ЛПНП ($p < 0,05$). После проведенного комбинированного лечения отмечено достоверное снижение уровней пролактина и общего холестерина во II клинической группе ($p < 0,05$).

Заключение. Включение в комплекс терапии лейомиомы матки агонистов центральных и периферических дофаминовых рецепторов D₂ и омега-3-полиненасыщенных жирных кислот на фоне гормонотерапии позволило повысить эффективность консервативного лечения лейомиомы матки.

Ключевые слова: лейомиома матки, пролактин, холестерин, липопротеиды высокой и низкой плотности, агонисты рецепторов дофамина, омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты.

Сегодня лейомиому матки выявляют у 28–35% женщин перименопаузального возраста [5, 7, 8]. В патогенезе ее возникновения большое внимание уделяют нарушениям в системе гипоталамус–гипофиз–яичники–печень–кора надпочечников. Эстрогено-прогестероновое влияние на рост и развитие лейомиомы достаточно хорошо изучено и разработаны направления его коррекции. В то же время, данные о роли пролактина в патогенезе развития лейомиомы матки в литературе малочисленны и противоречивы [3, 7].

Необходимо отметить, что на 35% аминокислотная составляющая пролактина идентична составляющей соматотропного гормона (СТГ) роста. Оба гормона имеют общие антигенные детерминанты, сходное строение рецеп-

торов и пути транскрипции сигналов в клетки и обладают ростостимулирующей и лактогенной активностью. Рецепторы пролактина и СТГ присутствуют в клетках многих тканей, в том числе в печени, почках, яичниках, матке [1].

Следует учесть, что влияние СТГ на рост клеток реализуется через активацию инсулиноподобных факторов роста (ИФР-1), которые включают транскрипцию генов и инициируют клеточное деление и развитие [1].

Исходя из изложенного выше и учитывая биохимическое сходство СТГ и пролактина, можно предположить, что пролактин, так же, как и СТГ, вероятно, способствует росту лейомиомы матки. Данная концепция базируется также на исследованиях Г.А. Паллады, Е.М. Вихляевой, которые установили, что у больных лейомиомой матки старше 40 лет содержание пролактина превышает аналогичные показатели здоровых женщин [2, 7], а также на данных, свидетельствующих, что клетки лейомиомы матки могут секретировать пролактин [3, 7].

Таким образом, можно предполагать, что включение в комплекс лечения больных лейомиомой матки препаратов, снижающих выработку пролактина, вероятно повысит эффективность лечения данной патологии.

Кроме того, учитывая особые взаимоотношения в системе яичники–печень, касающиеся метаболизма половых стероидов, холестерина и его производных, нельзя исключить увеличение числа активных форм указанных гормональных субстанций, что также может способствовать росту лейомиомы матки [4, 7–9].

Учитывая приведенное выше, проблема изучения новых комплексных патогенетических подходов и усовершенствования тактики ведения больных с лейомиомой матки является актуальной и малоизученной.

Цель исследования: оптимизация консервативного лечения лейомиомы матки с включением в комплекс лечебных мероприятий препаратов с действием, направленным на снижение продукции пролактина и холестерина.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для достижения поставленной цели было обследовано и пролечено 72 женщины с лейомиомой матки в возрасте 40–45 лет, которые были разделены на 2 клинические группы. В I группу включены 34 (47,2%) больные с лейомиомой матки, которым проведена гормонотерапия, из них 16 (47,0%) – прогестагенами, 12 (35,3%) – антигонадотропинами, 6 (17,7%) – агонистами рилизинг-факторов. Во II клиническую группу включено 38 (52,8%) женщин, в комплекс лечения которых кроме гормонотерапии прогестагенами у 20 (52,6%) и антигонадотропинами – у 18 (47,4%) женщин были включены агонисты центральных и периферических дофаминовых рецепторов D₂ (2,5 мг) и омега-3-полиненасыщенных жирных кислот (800 мг).

В контрольную группу вошли 32 здоровые женщины в возрасте 40–45 лет.

В I и II группах лейомиому матки выявляли в течение

Показатели пролактина, холестерина и ЛПНП у больных лейомиомой матки до и после лечения

Клиническая группа	До лечения			После лечения		
	Пролактин, мМЕ/л	Общий холестерин, ммоль/л	ЛПНП, ммоль/л	Пролактин, мМЕ/л	Общий холестерин, ммоль/л	ЛПНП, ммоль/л
I	676±112**	6,3±0,5**	3,88±0,27**	592±123	6,1±0,7	3,9±0,32
II	723±174**	6,7±0,7**	3,82±0,32**	436±103*	5,2±0,5*	3,78±0,26
Контрольная группа	347±93	4,9±0,5	2,96±0,19	-	-	-

Примечания: * – p<0,05 по сравнению с данными до лечения; ** – p<0,05 по сравнению с данными в контрольной группе.

2–3 лет, размером до 9–10 нед беременности. В основном это были одиночные узлы лейомиомы матки диаметром до 6 см или множественные узлы лейомиомы матки размером до 4 см. У 67 (93,0%) обследованных отмечено, что у их матерей также была выявлена лейомиома матки, что указывает на наследственную предрасположенность данного заболевания. У 5 (14,7%) женщин I и у 4 (10,5%) II клинических групп течение лейомиомы матки было бессимптомным. У 12 (35,3%) пациенток I и 14 (36,8%) II клинических групп имели место аномальные маточные кровотечения в виде мено- и метроррагии. Двенадцать (35,2%) женщин I и 13 (34,2%) II клинических групп предъявляли жалобы на наличие болевого синдрома; у 5 (14,7%) женщин I и 7 (18,4%) II клинических групп соответственно отмечено сочетание болевого синдрома с нарушением менструальной функции.

У всех обследованных в анамнезе было 1–2 родов, у 26 (76,5%) женщин I и 29 (76,3%) II клинических групп в анамнезе были искусственные аборты.

В контрольной группе у 32 женщин в анамнезе были роды, а у 30 в анамнезе были искусственные аборты.

В ходе работы кроме проведения общепринятых клинико-лабораторных исследований определяли содержание в крови пролактина, общего холестерина, липопротеидов высокой (ЛПВП) и низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов. Уровень пролактина в крови определяли иммуноферментным методом с использованием тест-систем «Алкор-Био» (Россия), общий холестерин, липидный спектр, триглицериды определяли ферментативным методом с использованием тест-наборов «Dac-spectromed» (Молдова). У всех обследованных изучен пролактин и показатели липидного обмена до лечения и через 6 мес после лечения. Кроме того, всем женщинам проводили УЗИ в реальном масштабе времени на аппарате Toshiba Nemio XY (Япония) до и после лечения. Статистическую обработку полученных данных проводили по программе «Statistics 5».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования уровень пролактина до лечения в обеих клинических группах был практически одинаков (p>0,05). Так, в I группе содержание пролактина составило 676±112 мМЕ/л, во II группе – 723±174 мМЕ/л. В тоже время, количество обследованных с содержанием пролактина 800–900 мМЕ/л в I группе составило 13 (38,2%), во II группе – 18 (47,5%) женщин. В контрольной группе уровень пролактина составил 347±93 мМЕ/л, что достоверно ниже по сравнению с больными I и II групп (p<0,05). Таким образом, несмотря на то что среднестатистические показатели пролактина у женщин контрольной группы и у больных женщин не выходили за пределы физиологической нормы – 67–726 мМЕ/л, тем не менее, по сравнению с контролем у женщин с лейомиомой матки отмечалась тенденция к более высокой про-

дукции пролактина (p<0,05). Аналогичная ситуация выявлена и в отношении холестерина и ЛПНП. Общий холестерин в контрольной группе составил 4,9±0,5 ммоль/л, ЛПНП – 2,96±0,19 ммоль/л. У больных лейомиомой до лечения в I группе уровень холестерина составлял 6,3±0,4 ммоль/л, ЛПНП – 3,8±0,27 ммоль/л, во II группе: общий холестерин – 6,7±0,7 ммоль/л, ЛПНП – 3,82±0,32 ммоль/л. Таким образом, показатели общего холестерина и ЛПНП в I, II группах до лечения были достоверно выше по сравнению с контрольной группой, уровни триглицеридов и ЛПВП достоверно не отличались (p<0,05).

После проведенного лечения с дотацией агонистов центральных и периферических дофаминовых рецепторов D₂ и омега-3-полиненасыщенных жирных кислот через 6 мес повторно определены показатели пролактина и липидного обмена. Данные до и после лечения представлены в таблице.

В результате проведенного лечения отмечено достоверное снижение пролактина и общего холестерина во II клинической группе (p<0,05). Показатели ЛПНП имели тенденцию к снижению, но достоверного уменьшения их уровня не зарегистрировано (p<0,05). В I клинической группе достоверного снижения указанных показателей не отмечено (p<0,05).

При ультразвуковом исследовании отмечена тенденция к уменьшению размеров узлов лейомиомы матки у 16 (47,0%) женщин в I и у 27 (71,0%) во II клинических группах.

У больных II группы после лечения значительно уменьшилась интенсивность болевого синдрома. А у 10 (29,4%) женщин I группы и у 17 (44,7%) II клинической группы отмечено уменьшение менструальной кровопотери. Длительность менструаций сократилась в среднем на 2±0,5 дня. У 5 (14,7%) больных I клинической группы наблюдалось увеличение размеров лейомиомы в среднем на 0,3–0,5 мм. Во II клинической группе таких пациенток не зарегистрировано. У 13 (38,2%) женщин I группы и у 11 (28,9%) II клинической группы размеры узлов лейомиомы оставались без изменений.

ВЫВОДЫ

Таким образом, в результате проведенного исследования установлено, что у больных с лейомиомой матки увеличена продукция пролактина, холестерина и ЛПНП. Включение в комплекс гормонотерапии агонистов центральных и периферических дофаминовых рецепторов D₂ и омега-3-полиненасыщенных жирных кислот позволяет повысить эффективность консервативного лечения лейомиомы матки.

Все изложенное выше открывает новые перспективы консервативного лечения больных с лейомиомой матки путем использования агонистов центральных и периферических дофаминовых рецепторов D₂ и омега-3-полиненасыщенных жирных кислот.

Патогенетичне обґрунтування консервативного лікування лейоміоми матки

М.О. Щербина, О.П. Липко, Л.В. Потапова, І.М. Щербина, О.В. Мерцалова

Pathogenetic understanding of conservative uterine leiomyoma treatment

M.O. Scherbina, O.P. Lipko, L.V. Potapova, I.M. Shcherbina, O.V. Mertsalova

У статті представлені сучасні погляди на розвиток найчастішої патології жіночої репродуктивної системи – лейоміоми матки. У патогенезі її виникнення все більше уваги приділяють ролі пролактину та участі статевих стероїдів, холестерину і ліпопротеїдів.

Мета дослідження: оптимізація консервативного лікування лейоміоми матки з включенням до комплексу лікувальних заходів препаратів, дія яких спрямована на зниження продукції пролактину та холестерину.

Матеріали та методи. Обстежено та проліковано 72 пацієнтки з лейоміомою матки, які були розподілені на 2 клінічні групи. У I групу увійшли 34 пацієнтки, яким проводили гормонотерапію, у II групу – 38 пацієнток, яким у комплекс лікування крім гормонотерапії були включені агоністи центральних і периферійних дофамінових рецепторів D₂ і омега-3-поліненасичених жирних кислот. Контрольну групу склали 32 здорові жінки віком 40–45 років. Усім обстеженим проведено визначення вмісту в крові пролактину, загального холестерину, ліпопротеїдів високої та низької щільності (ЛПВЩ, ЛПНЩ), тригліцеридів.

Результати. У пацієнток з лейоміомою матки у порівнянні з контрольною групою відзначали більш високі показники пролактину, холестерину і ЛПНЩ (p<0,05). Після проведеного комбінованого лікування відзначено достовірне зниження рівнів пролактину і загального холестерину у II клінічній групі (p<0,05).

Заключення. Включення у комплекс терапії лейоміоми гормонотерапії та агоністів центральних і периферійних дофамінових рецепторів D₂ і омега-3-поліненасичених жирних кислот дозволило підвищити ефективність консервативного лікування лейоміоми матки.

Ключові слова: лейоміома матки, пролактин, холестерин, ліпопротеїди високої і низької щільності, агоністи рецепторів дофаміну, омега-3-поліненасичені жирні кислоти.

The article presents current views on the development of the most common disease of the female reproductive system – uterine leiomyoma. In the pathogenesis of its occurrence are increasingly focused on the role of prolactin, as well as homeostasis of sex steroids, cholesterol, lipoproteins.

The objective: optimization of the conservative treatment of uterine leiomyoma with the inclusion to the complex of therapeutic measures aimed at reducing production of prolactin and cholesterol.

Patients and methods. It was examined and treated 72 patients with uterine leiomyoma, who were divided into two clinical groups. The I group includes 34 patients who received hormone therapy, the II group – 38 patients, who in addition to hormone therapy in complex treatment received agonists of the central and peripheral D₂ dopamine receptors and omega-3-polyunsaturated fatty acids. Generally accepted clinical and laboratory tests were conducted among all patients. Prolactin levels, total cholesterol, lipoproteins of low density and triglycerides were also studied.

Results. Patients with uterine leiomyoma by comparison with the control had higher level of prolactin, lipoproteins of low density and cholesterol. A significant decrease of prolactin level and total cholesterol were showed in group 2 after a combination treatment.

Conclusions. Hormonal and agonists central and peripheral D₂ dopamine receptors and omega-3-polyunsaturated fatty acids Therapy increased the efficiency of treatment of uterine leiomyoma.

Key words: uterine leiomyoma, prolactin, cholesterol, lipoproteins and low density, dopamine receptor agonists, omega-3 polyunsaturated fatty acids.

Сведения об авторах

Щербина Николай Александрович – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Харьковского национального медицинского университета, 61022, г. Харьков, пр-т Науки, 4

Липко Оксана Петровна – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Харьковского национального медицинского университета, 61022, г. Харьков, пр-т Науки, 4

Потапова Лилия Викторовна – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Харьковского национального медицинского университета, 61022, г. Харьков, пр-т Науки, 4

Щербина Ирина Николаевна – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Харьковского национального медицинского университета, 61022, г. Харьков, пр-т Науки, 4

Мерцалова Ольга Владиславовна – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Харьковского национального медицинского университета, 61022, г. Харьков, пр-т Науки, 4; тел.: (067) 577-30-31

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Биохимия/Е.С. Северин, Т.Д. Алейникова, Д.В. Авдеева, Н.П. Волкова и др. //Под ред. Е.С. Северина. – М., 2011. – 779 с.
2. Вихляева Е.М. Патогенез, клиника и лечение миомы матки/ Е.М. Вихляева, Г.А. Палладию. – Казань, 1982. – 236 с.
3. Кантемирова З.Р. Стероидные гормоны, миома матки и нарушения функции печени, патогенез, перспективы лечения/ З.Р. Кантемирова, А.М. Торчинов, Т.А. Жигулина// Лечащий врач. – М., 2010. – № 3. – С. 26–39.
4. Радзинский В.Е. Возможности терапии сочетания миомы матки и доброкачественных дисплазий молочных желез/ В.Е. Радзинский, М.Н. Масляников, Е.А. Павлова, В.В. Карданова// Акушерство и гинекология. – М., 2013. – № 4. – С. 44–46.
5. Сидорова И. Роль факторов роста и экстрацеллюлярного матрикса в патогенезе простой и пролиферирующей лейомиомы матки/ И. Сидорова, О. Зайратьянц, С. Леванов // Лечащий врач. – М., 2004. – № 1. – С. 32–34.
6. Тихомиров А.Л. Миома матки/ А.Л. Тихомиров, Д.Л. Лубнин. – М.: МИА, 2006. – 174 с.
7. Шилев А.Ю. Фибромиома матки/А.Ю. Шилев// Гинекология. – 2005. – Т. 7, № 1. – С. 65–70.
8. Ярмолинская М.И. Миома матки. Этиология, патогенез, принципы диагностики/ М.И. Ярмолинская, А.К. Долинский, И.Ю. Коган. – СПб., 2013. – 78 с.
9. McDonell D.P. The mechanism of action of steroid hormones, a new twist to an old tale / D.P. McDonell, B. Clevenger et al. //J.Clin.Pharmacol. – 2013. – 33 (12):1165–72.

Статья поступила в редакцию 04.07.2016

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ ЖУРНАЛА «ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ»

Материалы исследования должны сопровождаться официальным направлением от учреждения, в котором оно было выполнено, с визой руководства (научного руководителя), заверенной круглой печатью учреждения, и экспертным заключением о возможности публикации в открытой печати.

На последней странице статьи должны быть собственноручные подписи всех авторов, фамилия, имя и отчество (полностью), почтовый адрес предприятия, номера телефонов (служебный), степень, звание, должность. Обязательно наличие контактного телефона автора/ов, с которым/и редакция может общаться по возникшим вопросам.

1. Статья подается на украинском или русском и английском языках в 2 экземплярах, которые подписаны всеми авторами.

2. Каждый автор должен указать свои данные на украинском или русском и английском языках (фамилию, имя, отчество, научное звание (должность), научную степень, отрасль специализации, место работы, служебный адрес, почтовый индекс, служебный телефон или адрес электронной почты).

3. УДК и фамилию автора необходимо указать на первой странице, далее должны следовать название статьи и название

организации, на базе которой были проведены исследования, наблюдения и т.д.

4. Текст статьи и материалы к ней должны быть отредактированы и проверены автором. Содержание статьи должно иметь практическую направленность. К статье должны быть приложены все используемые в работе таблицы, иллюстрации, список литературы и акт экспертизы.

- заглавия научных статей должны быть информативными.
- в заглавиях статей можно использовать только общепринятые сокращения.
- в переводе заглавий статей на английский язык не должно быть никаких транслитераций, кроме непереводаемых названий собственных имен, приборов и других объектов, имеющих собственные названия; также не используется непереводаемый сленг.
- в списке литературы должно быть не менее 7 ссылок. Авторы несут ответственность за точность ссылок. Список цитированной литературы подается в соответствии с общепринятыми правилами оформления.

Для регистрации статьи в наукометрических базах необходимо подготовить дополнительный список литературы на английском языке в виде отдельного файла в таком формате:

ФИО авторов. год. Название статьи. Источник. Том (если есть); номер: страницы.

Пример указан ниже.

Пример цитированной литературы в соответствии с общепринятыми правилами оформления	Пример цитированной литературы для регистрации в наукометрических базах
Astley S.J. Measuring the facial phenotype of individuals with prenatal alcohol exposure: correlations with brain dysfunction / S.J. Astley, S.K. Clarren // Alcohol Alcohol. – 2001. – V. 36. – P. 147–159.	Astley SJ, Clarren SK. 2001. Measuring the facial phenotype of individuals with prenatal alcohol exposure: correlations with brain dysfunction. Alcohol Alcohol. 36:147–159.
Maternal First-Trimester Enterovirus Infection and Future Risk of Type 1 Diabetes in the Exposed Fetus / H.R. Viskari, M. Roivainen, A. Reunanen [et al.] // Diabetes Care. 2012 Jun;35(6):1328–32.	Viskari HR, Roivainen M, Reunanen A et al. 2012, Jun. Maternal First-Trimester Enterovirus Infection and Future Risk of Type 1 Diabetes in the Exposed Fetus. Diabetes Care. 35(6):1328–32.

5. К статье следует приложить рефераты на украинском, русском и английском языках с обязательным указанием фамилий и инициалов авторов на этих языках. Объем резюме не должен превышать 200-250 слов. Обязательно указываются «ключевые слова» (от 3 до 8 слов) в порядке значимости, способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Резюме является независимым от статьи источником информации. **Резюме к оригинальной статье должно быть структурированным: а) цель исследования; б) материал и методы; в) результаты; г) заключение.** Все разделы в резюме должны быть выделены в тексте жирным шрифтом.

Для остальных статей (обзор, лекции, обмен опытом и др.) резюме должно включать краткое изложение основной концепции статьи и ключевые слова.

6. Требования к иллюстративному материалу:

- Иллюстрация может быть подана в виде: фотографии, слайда, рентгенограммы, электронного файла.
- Иллюстрация должна быть подготовлена на высоком качественном уровне.
- Поданные иллюстрации должны соответствовать основному смыслу статьи.
- Иллюстрация должна быть максимально свободна от надписей, которые следует перенести в подпись к ней.

- Подписи к иллюстрациям подаются на листе бумаги в конце статьи.
- Каждая иллюстрация должна иметь общее название.
- Иллюстрации следует передавать в отдельном конверте с указанием названия статьи и Ф.И.О. автора.
- В статье следует указать место, где, по мнению автора, желательно было бы поместить иллюстрацию.
- Иллюстрация, поданная в электронном виде, должна иметь разрешение не менее 300 dpi (масштаб 1:1).
- 7. Таблицы должны быть компактными. Название столбцов и строк должны соответствовать их содержанию, текст подается без сокращений.

8. В статье не допускается сокращения слов, кроме общепринятых в научной литературе. Все измерения подаются в системе единиц СИ.

9. Статья должна содержать практические выводы и рекомендации для клиницистов.

10. Редакция оставляет за собой право редактировать статьи.

11. При несоблюдении указанных требований оформления статьи, редакция возвращает ее авторам без рассмотрения.

12. Статья должна быть записана в формате WORD-97, 98, 2000–2003; размер шрифта — 12 пунктов.

13. Материалы статей, принятых к печати (рукописи, иллюстрации, дискеты), не возвращаются.

Статьи просим присылать по адресу:

03039, Киев, а/я 36, Редакция журнала «Здоровье женщины»;
e-mail: office@zdr.kiev.ua. Тел./факс: (044) 220-15-41, 220-15-43.



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 M01A X17.

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 Рейе), нечіткий зір, вертиго (запаморочення), тахікардія, гіпертензія, геморагія, лабільність артеріального тиску, приливи, задишка, астма, бронхоспазм, діарея, нудота, блювання, запор, метеоризм, гастрит, кровотеча у травному тракті, виразка та перфорація 12 палкої кишки або шлунка, біль у животі, диспепсія, стоматит, випорожнення чорного кольору, збільшення рівня ферментів печінки, гепатит, миттєвий (фульмінантний) гепатит, із летальним кінцем у тому числі, жовтяниця, холестаз, свербіж, висип, підвищена пітливість, еритема, дерматит, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, набряк обличчя, еритема поліформна, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, дизурія, гематурія, затримка сечовипускання, ниркова недостатність, олігурія, інтерстиціальний нефрит, набряк, нездужання, 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 артіджіанато, 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, Brogginini 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*}

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

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

Не впливає на
метаболізм
хряща^{6*}

Наявність
ін'єкційної форми,
ретардних капсул
та ректальних
свічок⁷

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 М01А В05.

Склад:
Супозиторії: 1 супозиторій містить диклофенаку натрію 100 мг або 50 мг;
Таблетки: 1 таблетка, вкрита 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, спондилеоартриту, вертебрального більового синдрому, несуглобового ревматизму, гострих нападів подагри, ниркової та біліарної колики, 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 печінка 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 триместр вагітності. Проктит.

Спосіб застосування та дози. Дозування диклофенаку натрію залежить від тяжкості перебігу захворювання і інтервал доз, що рекомендуються, становить 50-150 мг диклофенаку натрію на добу, для чого застосовують різні лікарські форми препарату Диклоберл® 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 добова доза 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, набряки, інфаркт міокарда, інсульт, порушення кровотворення (анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, панцитопенія, агранулоцитоз), головний біль, сонливість, нечіткість зору та диплопія, шум у вухах, нудота, блювання, діарея, незначні кровотечі, диспепсія, метеоризм, спазми шлунка, утворення виразок, гастрит, стоматит, запор, панкреатит, екзантема, екзема, еритема, реакції гіперчутливості, такі як шкірний висип та свербіж, алергічні васкуліт, астма, підвищення рівня трансаміназ у крові, психотичні реакції, депресія, тривожність, нічні жахіття, 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), Глінкер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

Виробник Диклоберл® N 75: А. Менаріні Мануфактурінг Ліогістікс енд Сервісес С.р.Л. Біа Сете Санті 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, АТС3 М01А, (UN, molecules): Diclofenac is the most often prescribed NSAID (M01A) in the Ukraine.

³ Warner TD, Giuliano F, Vojnovic I, Bukasa A, Mitchell 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. 7563-7568, June 1999, Pharmacology.

⁴ Hawkey C, Kahan A, Steinbruck K, Alegre C, Baumelou 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, Velicic 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, Manicourt 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 09.08.2011 №490, Диклоберл® ретард від 17.08.2012 №641).

⁸ Lanas A, Garcia-Rodriguez LA, Arroyo MT, Gomollon F, Feu F, Gonzalez-Perez 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 Espanola 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