німесулід
Німесил®

ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ПЕРВИННОЇ ДИСМЕНОРЕЇ[2]

НІМЕСУЛІД №1 В УКРАЇНІ

ЗА ПРИЗНАЧЕННЯМИ ЛІКАРІВ[1]

Апельсиновий смак

1. За результатами призначення серед лікарів лікарських засобів в АТС-групі M 01A X17 «Німесулід» за період квартал 1 2022 - 1 квартал 2023 рр., база даних "Pharmxporer" ТОВ "Проксіма Рісерч", 2009–2023. **2.** Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Німесил®, затверджена наказом МОЗ України № 539 від 23.03.2023, Р.П. №UA/9855/01/01.

BERLIN-CHEMIE MENARINI

Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я. Фармакотерапевтична група: неселективні нестероїдні протизапальні засоби. Код АТХ M01A X17. **Склад:** 1 однодозовий пакет по 2 г гранул містить німесуліду 100 мг. **Показання.** Лікування гострого болю. Лікування первинної дисменореї. 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 діб. З метою зниження частоти виникнення побічних реакцій потрібно застосовувати мінімальну ефективну дозу протягом найкоротшого часу. Рекомендується застосовувати після прийому їжі. **Протипоказання.** Відома підвищена чутливість до німесуліду, до будь-якого іншого НПЗЗ або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу та ін. Тяжке порушення функції нирок, порушення функції печінки та ін. **Побічні дії.** Запаморочення, лабільність артеріального тиску, диспепсія, гіпотермія та ін. Виробник. Лабораторіос Менаріні С.А./Laboratories Menarini S.A. **Місцезнаходження.** Альфонс XII, 587, Бадалона, Барселона, 08918 Іспанія.

Перед застосуванням, будь ласка, уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування, повним переліком побічних реакцій, протипоказань, особливостей застосування лікарського засобу Німесил®. За повною детальною інформацією звертайтесь до інструкції для медичного застосування лікарського засобу Німесил®, затверджена наказом МОЗ України № 539 від 23.03.2023, Р.П. №UA/9855/01/01.

За додатковою інформацією про препарат звертайтесь за адресою: Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ» в Україні, 02098, м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044)494-33-88.

UA-NIM-02-2024-V1-Print. Дата затвердження 12.02.2024.

Хронічний ендометрит: проблеми верифікації діагнозу

Н.В. Косей

Хронічний запальний процес в ендометрії є вагомим фактором ризику виникнення безплідності та репродуктивних втрат. Встановлено високу частоту виявлення даної патології у пацієнток із ранніми репродуктивними втратами в анамнезі. Однак невизначеність етіології процесу в більшості клінічних випадків зумовлює складність діагностування, незважаючи на наявний широкий арсенал методів. Сучасні підходи до діагностики й лікування хронічного ендометриту в рамках Української фахової школи гінекології та репродуктивної ендокринології (USGRE), яка відбулася 22-23 березня в онлайн-режимі, висвітлила завідувач відділу репродуктивного здоров'я ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАНУ», доктор медичних наук, професор Наталія Василівна Косей у доповіді «Хронічний ендометрит: проблеми верифікації діагнозу».

Ключові слова: ендометрій, хронічний ендометрит, діагностика, стромальні плазматичні клітини ендометрія, німесулід, Німесил®.

Хронічний ендометрит (ХЕ) є патологічним станом, що характеризується персистуючим запаленням низької інтенсивності в стромальному компоненті ендометрія. Захворювання часто має безсимптомний перебіг або проявляється неспецифічними симптомами, що ускладнює його своєчасне діагностування. Гістологічним маркером ХЕ є наявність плазматичних клітин у стромі ендометрія.

Справжня поширеність ХЕ залишається недооціненою в клінічній практиці через складнощі діагностики даного стану. За результатами клінічних досліджень, частота виявлення ХЕ варіюється в широких межах, від 0,2 до 46%, залежно від параметрів досліджуваної популяції та методики біопсії ендометрія. Зокрема, деякі дослідники відмічають високу частоту ХЕ (до 45%) серед безплідних жінок, особливо у групі осіб із повторними невдалими спробами імплантації в циклах допоміжних репродуктивних технологій (Singh N., 2022).

Сучасна точка зору на етіопатогенез ХЕ базується на поєднанні наступних факторів:

- порушення імунної системи;
- травматизація ендометрія;
- дія мікробного агента як тригера хронічного запалення.

Клінічні форми та прояви ендометриту

Сучасні класифікації розрізняють два основні види ендометриту – гострий і хронічний. Гострий ендометрит характеризується гострим запаленням ендометрія, при мікроскопічному дослідженні якого виявляють мікроабсцеси та інвазію нейтрофілів у поверхневий шар ендометрія. Найбільш поширеним варіантом гострого ендометриту є післяпологовий ендометрит.

ХЕ, натомість, має практично безсимптомний перебіг і зазвичай діагностується при обстеженні з приводу вторинної аменореї, аномальних маткових кровотеч або безпліддя. Основними симптомами ХЕ можуть бути нечіткий тазовий дискомфорт, циклічні маткові кровотечі, серозні виділення, невиношування вагітності, безпліддя та невдалі спроби екстракорпорального запліднення. При ультразвуковому дослідженні ХЕ властиві такі ознаки: різні за розміром і формою вогнища підвищеної ехогенності в зоні серединного М-ехо, наявність всередині цих вогнищ зон зі зниженою ехогенністю, розширення порожнини матки, вогнища кальцинозу та фіброзу у вигляді гіперехогенних ділянок діаметром 1-2 мм у базальному шарі ендометрія. Мікробіологічні профілі гострої та хронічної форм ендометриту суттєво відрізняються.

Гістероскопічними ознаками ХЕ, згідно з даними P. Pirtea et al. (2021), є нерівномірна товщина ендометрія, нерівномірний колір слизової, гіперемія або блідість слизової, набряк строми, виражений або невиражений судинний малюнок, точкові крововиливи, «полуничний» вигляд і геморагічні плями, внутрішньоматкові синехії та вогнищевий фіброз ендометрія. Таким чином, ХЕ суттєво відрізняється від гострого як у клінічних, так і в мікробіологічних профілях. Вчасна діагностика та адекватне лікування ендометриту є вкрай важливими, оскільки дозволяють запобігти розвитку ускладнень, таких як безпліддя й невиношування вагітності.

Гістологічні, морфологічні, імунологічні зміни та порушення рецептивності ендометрія при хронічному ендометриті

Гістологічне дослідження у пацієнток із ХЕ виявляє характерні морфологічні зміни, що включають набряк поверхневого шару ендометрія, аномально підвищену щільність стромальних клітин, асинхронне дозрівання стромального та епітеліального компонентів, а також інфільтрацію ендометріальної строми плазматичними клітинами, які визначаються як стромальні плазматичні клітини ендометрія (endometrial stromal plasma cells, ESPC). Попри відсутність стандартизованих діагностичних критеріїв і загальноприйнятого визначення ХЕ, наявність множинних ESPC вважається найбільш чутливим і специфічним гістологічним маркером, що дозволяє верифікувати діагноз (Kitaya K., 2011; 2018).

Слід зауважити, що на стан маткового імунного статусу впливають численні зовнішні та внутрішні фактори. Так, тривала дія низьковірулентних мікроорганізмів може призводити до таких процесів, як активація патологічних змін імунної системи, постійне антигенне подразнення, індукція вторинного імунодефіциту, розвиток імуносупресії.

Залежно від виду ХЕ виділяють наступні зміни імунної системи:

- при гіпопластичному ХЕ переважають стресові реакції імунної системи, її гіпореактивність, пригнічення клітинно-опосередкованих реакцій (зниження рівня CD4+, індексу CD4+/CD8+, IgG, IgM та підвищення рівня IgA);
- при гіперпластичному ХЕ має місце аутоімунний тип реакції (зниження NK-клітин, індукторів апоптозу CD95+ та фагоцитарної активності, НАДФ-оксидазної активності нейтрофілів, IgM та циркулюючих імунних комплексів на фоні підвищення рівнів IgA і IgG);
- при змішаному ХЕ спостерігається підвищення продукції ембріотропних аутоантитіл, пасивне підвищення неспецифічної резистентності (лейкоцитарна формула зсувається вліво, зростають рівні антитіл CD3+, CD4+, IgM і циркулюючих імунних комплексів на фоні пригнічення CD95+, бактерицидної активності лейкоцитів, IgA, IgG).

Хронічне запалення ендометрія є не лише самостійною патологією, а й фактором ризику розвитку гіпер- та неопластичних процесів в ендометрії. Інфекційний агент, що спричиняє ХЕ, індукує формування аномального локального мікрооточення через зміни в секреції паракринних факторів, зокрема прозапальних цитокінів. F.M. Carvalho (2013) описує спектр патологічних змін у кровоносних судинах ендометрія при ХЕ, які відображають наростання ступеня судинної дисфункції, включаючи тромбоз дрібних судин, високу щільність судин із проліферацією та набряком ендотелію, асоційовану з гіаліновим стовщенням судинної стінки, оклюзією просвіту та сегментарною фібриноїдною дегенерацією.

Запальний процес в ендометрії може суттєво порушувати клітинні та біохімічні механізми, що відповідають за його оптимальну рецептивність і селективність. Саме ці механізми забезпечують своєчасне потрапляння життєздатної бластоцисти у сприйнятливий ендометрій протягом імплантаційного вікна.

Загальновизнано, що мікробні агенти є тригерами розвитку ХЕ. Однак роль інфекційного фактора в підтримці хронічного запального процесу в ендометрії залишається предметом наукових дискусій. Деякі експерти вважають, що персистенція мікробного агента є необхідною умовою для підтримки запалення, тоді як інші припускають, що після ініціації запального процесу мікробним тригером подальша персистенція патогена не є обов'язковою для хронізації запалення. Відповідно до даних останніх досліджень, ендометрій не є стерильним середовищем, а характеризується наявністю власної мікробіоти з відносно низькою біомасою порівняно з вагінальним біотопом. A. Sola-Leyva et al. (2021) виявили в ендометрії, крім бактерій, інші групи мікроорганізмів, такі як гриби (10%), віруси (5%) та археї (0,3%).

Сучасні стратегії діагностики та терапії

Сучасним золотим стандартом діагностики ХЕ є біопсія ендометрія з гістологічним аналізом, за результатами якого виявлення плазматичних клітин у стромі є основним діагностичним маркером. Плазматичні клітини – це тип білих кров'яних клітин, які походять від В-лімфоцитів. Вони здатні виділяти імуноглобуліни й є основними клітинами, які відповідають за гуморальний імунітет. Дослідження показують, що традиційне фарбування гематоксиліном й еозином не може бути достатньо точним для виділення плазматичних клітин ендометрія через їх морфологічну схожість із фібробластами. Імуногістологічне фарбування на CD138 супроводжувалося меншою варіабельністю у виявленні плазматичних клітин і стало еталоном діагностики ХЕ. На сьогодні запропоновані й інші імуногістохімічні маркери ХЕ, діагностична цінність яких досліджується.

Патогістологічні дослідження традиційно використовуються для діагностики ХЕ, але ідентифікація лише ESPC за допомогою звичайного методу фарбування тканин є складною та вимогливою для клінічних патогістологів. Введення імуногістологічного дослідження CD138 помітно покращило чутливість діагностики ХЕ.

Лікування ХЕ передусім передбачає застосування антибактеріальних препаратів. На сьогодні препаратами першої лінії є цефтріаксон у поєднанні з доксицикліном і метронідазолом; терапія другої лінії включає ципрофлоксацин або офлоксацин і метронідазол (Singh N., 2022). Слід зазначити, що не у всіх випадках антибактеріальні препарати забезпечують достатній протизапальний ефект. Підвищення рівнів запальних маркерів, інфільтрація строми запальними клітинами вимагає проведення ефективної протизапальної терапії з метою мінімізації тих змін, що відбуваються в ендометрії протягом тривалого часу.

Переважне інгібування основного ферменту запалення, циклооксигенази 2, здійснює німесулід, що дозволяє запобігти шлунково-кишковим ускладненням. Здатність німесуліду впливати на різні медіатори та внутрішньоклітинні шляхи, пов'язані з виникненням болю при запальному процесі, забезпечує унікальний багатофакторний механізм дії цього нестероїдного протизапального препарату. Німесулід ефективно діє на наступні ланки запального процесу:

- агрегація та міграція нейтрофілів;
- утворення та вивільнення гістаміну;
- формування токсичних метаболітів кисню, регуляція активності синтази оксиду азоту (NOS);
- вплив на продукування фактора активації тромбоцитів;
- регуляція синтезу металопротеїнкіназ;
- вплив на вивільнення цитокінів (інтерлейкін 6);
- перешкоджання синтезу та вивільнення речовини Р;
- вплив на транслокацію епсилон-протеїнкінази С у сенсорних нейронах.

Комплексний механізм впливу на процес запалення та розвиток больового синдрому створює сприятливі передумови застосування німесуліду для лікування різних форм гострого болю й у якості симптоматичної терапії хронічного болю при запаленні. Зниження інтенсивності запального процесу при ХЕ за допомогою оригінального препарату німесуліду Німесил® (виробництво «Берлін Хемі Менаріні», Німеччина) може сприяти попередженню патологічних змін тканин за тривалої персистенції запалення, у тому числі розвитку фіброзу. Крім того, Німесил® чинить ефективну знеболювальну дію, оскільки біль може виникати як при ХЕ, так і при супутній дисменореї. Згідно досліджень, німесулід як основна діюча речовина препарату трансформує гладеньку мускулатуру з патологічного стану дисменорейної контрактури у стан еуменорейних фізіологічних скорочень. Важливо, що ХЕ супроводжується певними структурними та функціональними змінами судин. У свою чергу, Німесил® сприяє нормалізації типового судинного опору, а мультифакторна дія препарату забезпечує нормалізацію продукування простагландинів, що дозволяє перетворити функцію гладенької мускулатури матки з болісних безкисневих контрактур на безболісні скорочення. Стійкий знеболювальний ефект досягається через 30-60 хв після прийому препарату.

Таким чином, питання лікування ХЕ вимагають всебічного аналізу. Рутинне призначення антибактеріальної терапії, принципи підбору препаратів, а також ефективність інших засобів мають визначатися відповідно до протоколу та з урахуванням клінічної картини захворювання. Ефективна дія препарату Німесил® у складі комплексної терапії ХЕ дозволяє суттєво знизити рівень запалення та запобігти розвитку його ускладнень у тканинах ендометрія.

Підготувала ***Катерина Пашинська***