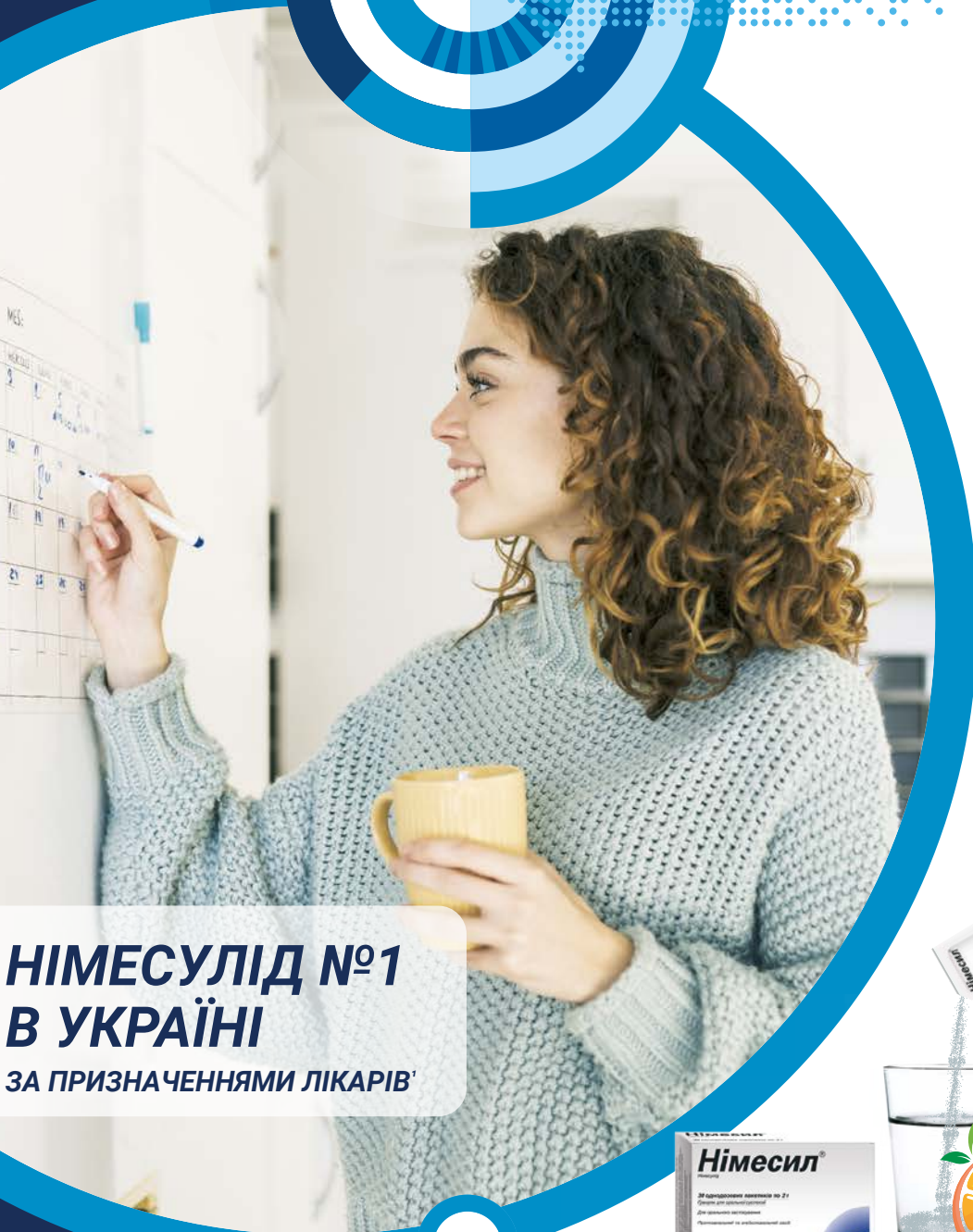


німесулід
Німесил[®]

**ДЛЯ ЛІКУВАННЯ
ПЕРВИННОЇ
ДИСМЕНОРЕЇ²**



**НІМЕСУЛІД №1
В УКРАЇНІ**
ЗА ПРИЗНАЧЕННЯМИ ЛІКАРІВ¹



**Апельсиновий
смак**

1. За результатами призначення серед лікарів лікарських засобів в АТС-групі М 01А Х17 «Німесулід» за період квартал 1 2022 – 1 квартал 2023 рр., база даних "Pharmcroger" 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.

Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я. Фармакотерапевтична група: неселективні нестероїдні протизапальні засоби. Код АТХ М01АХ17. **Склад:** 1 однодозовий пакет по 2 г гранул 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 днів. 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, набільність артеріального тиску, диспепсія, гіпотермія та ін. Виробник. Лабораторієс Менаріні С.А./Laboratories Menarini S.A. **Місцезнаходження.** Альфонс XII, 587, Бададона, 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 звертайтеся 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 звертайтеся 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.



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

«Простагландиновий шторм» при дисменорейі: нові опції терапевтичного впливу



О.Г. Яшина

Дисменорея є поширеним гінекологічним розладом, що суттєво впливає на якість життя жінок репродуктивного віку. Ключову роль у патогенезі цього стану відіграє активність простагландинів, яку можна назвати простагландиновим штормом (ПШ). Вона і призводить до інтенсивних скорочень міометрія та вираженого больового синдрому (БС). Враховуючи, що механізм ПШ тісно пов'язаний з активністю циклооксигеназ (ЦОГ), сучасні підходи до його корекції фокусуються на застосуванні нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), які пригнічують активність ЦОГ. Більшість НПЗП інгібують обидві ізоформи ПГ, але в основі протизапальної та анальгетичної активності лежить блокада ЦОГ-2, тоді як пригнічення ЦОГ-1 може призводити до розвитку побічних реакцій, принаймні з боку шлунково-кишкового тракту. Це визначає переваги селективних інгібіторів ЦОГ-2, одним з представників яких є німесил. У рамках майстер-класу «Аномальні маткові кровотечі у жінок різних вікових груп. Методи діагностики та лікування генітального ендометріозу» лікар гінеколог-ендокринолог вищої категорії (клініка «Медіком», клініка «Інститут планування сім'ї»), кандидат медичних наук Олена Григорівна Яшина представила доповідь, у якій висвітлила роль німесуліду в корекції ПШ у пацієнок із дисменореєю.

Ключові слова: дисменорея, простагландиновий шторм, больовий синдром, циклооксигеназа, менструальний цикл, ендометріоз, хронічний тазовий біль, нестероїдні протизапальні препарати, німесулід.

Дисменорея є поширеним гінекологічним розладом, що вражає значну частину жінок репродуктивного віку, суттєво знижуючи якість їхнього життя та працездатність. Ключову роль у патогенезі дисменорейі відіграє надмірна продукція простагландинів, що призводить до феномену, який ми і назвали «простагландиновий шторм». Цей процес характеризується посиленням скорочувальної активності міометрія, вазоконстрикцією судин матки та підвищенням чутливості нервових закінчень до больових стимулів.

Передумовами для розвитку первинної дисменорейі є:

- неповноцінність перекисного окиснення ліпідів та надмірна кількість простагландинів;
- недостатність прогестагенової регуляції другої фази менструального циклу;
- знижений рівень ендогенних опіатів (ендорфінів, енкефалінів);
- порушення в активності тканинних протеолітичних ферментів ендометрія;
- гіпертонус матки;
- гіперантефлексія матки;
- порушення активності естрогенів.

Гормональна регуляція є ключовим фактором у формуванні та модуляції БС при дисменорейі. Саме естрадіол, основний естроген, відіграє подвійну роль у цьому процесі: з одного боку, стимулює проліферацію ендометрія та підвищує експресію рецепторів окситоцину в міометрії, що посилює чутливість матки до скоротливих стимулів; з іншого боку – індукує продукцію прозапальних цитокінів, які, у свою чергу, посилюють синтез простагландинів і підвищують сенситизацію больових рецепторів. Прогестерон, на противагу естрадіолу, виявляє імуномодулюючий ефект, пригнічуючи синтез простагландинів. Відповідно, циклічні зміни рівнів цих гормонів протягом менструального циклу безпосередньо впливають на розвиток дисменорейі (Straub R.H., 2007).

Згідно із сучасними даними, порушення менструального циклу (ПМЦ) спостерігаються у значній кількості жінок, особливо на фоні хронічного стресу. За останніми даними, до 70% гінекологічних пацієнок мають ПМЦ (Льовкіна О.Л., 2023). Окрім того, спостерігається тенденція до раннього виснаження гормональної активності, що розвиває межу між репродуктивним віком і перименопаузальними порушеннями. Хронічний тазовий біль (ХТБ) є частим проявом гінекологічних захворювань (до 73% випадків). Він може проявлятися як постійний дискомфорт у нижніх відділах живота, пахових ділянках, попереку, що посилюється в певні дні менструального циклу. Дисменорея, або болісна менструація, є однією з форм ХТБ (Григоренко А.П., 2015). Важливо відзначити соціально-економічний аспект проблеми. За даними досліджень у США, де дисменорея вражає до 50% жінок, цей розлад призводить до втрати близько 600 млн робочих годин щороку, що еквівалентно збиткам у 2 млрд доларів (Dawood M.Y., 1994).

Клінічні прояви дисменорейі включають загальну слабкість, порушення сну, зниження працездатності, біль різної інтенсивності та локалізації (Григоренко А.П., 2015). У 40% пацієнок спостерігається головний біль, у 60% – біль у попереку, майже 100% хворих скаржаться на біль унизу живота. БС часто призводить до соціальної дезадаптації та психоемоційних порушень, що, у свою чергу, посилює больові відчуття, формуючи замкнене коло.

Стрес відіграє значну роль у патогенезі дисменорейі. Підвищення рівня кортизолу та пролактину впливає на

центральні механізми регуляції, знижуючи рівні лютеїнізуючого та фолікулостимулюючого гормонів і зменшуючи стероїдогенез. Глюкокортикоїди активують периферичне вивільнення ліпідів і стимулюють продукцію простагландинів (Ху К., 2016). Підвищення рівнів кортизолу й пролактину призводить до зростання тривожності та депресивних станів (Татарчук Т.Ф., 2016).

Роль простагландинів у патогенезі дисменорейі та ендометріозу

Простагландини відіграють ключову роль у патогенезі дисменорейі та ендометріозу. Вони поділяються на дві основні ізоформні групи: ЦОГ-1 і ЦОГ-2 (Yui K., 2015). ЦОГ-1 постійно експресується в тканинах і бере участь у регуляції клітинного гомеостазу. ЦОГ-2 активується фізичними, хімічними та біологічними факторами, запускаючи додатковий цикл вироблення прозапальних простагландинів. Важливо відзначити, що потужним стимулятором експресії ЦОГ-2 є естрадіол. Крім того, під час лютеїнової фази менструального циклу міометрій додатково виділяє простагландини, що є потужним стимулятором скорочувальної активності. Це призводить до накопичення біологічно активних речовин у позаклітинному просторі, до подразнення нервових закінчень і, як наслідок, до посилення БС.

Ендометріоз є одним із найпоширеніших гінекологічних захворювань у світі, що вражає близько 190 млн жінок. Його діагностика часто ускладнена, і в багатьох країнах рівень виявлення залишається низьким. Приблизно кожна десята жінка репродуктивного віку страждає на це захворювання. Важливо зазначити, що ендометріоз може бути виявлений у жінок не тільки в репродуктивному віці, а й у підлітковому та навіть у менопаузі (Streuli I., 2017; Voichuk A., 2023).

Сучасні настанови, зокрема Європейської асоціації репродукції людини та ембріології (ESHRE), наголошують на важливості міждисциплінарного підходу до лікування БС у пацієнок з ендометріозом (Dunselman G.A.J., 2014; ESHRE, 2022). Згідно з цими рекомендаціями, больовий компонент захворювання є надзвичайно поширеним: дисменорея спостерігається у 62% пацієнок, диспареунія – у 55%, ХТБ – у 60%.

ХТБ визначається як наявність болю в тазовій ділянці, пов'язаного з менструацією, тривалістю понад 6 місяців. Він може бути зумовлений підвищенням вироблення цитокінів, прямим і непрямим впливом активної кровотечі з ендометріюїдних імплантатів, а також проростанням ендометріальної тканини в нерви тазового дна (Bloski T., 2008; Howard F.M., 2009; ASRM, 2014; NICE, 2017). Важливо зазначити, що інтенсивність БС не завжди корелює зі стадією ендометріозу. Приблизно 70% жінок повідомляють про диспареунію, що негативно впливає не лише на самопочуття, а й на статеві відносини та репродуктивні плани (De Graff A.A., 2016; Norinho P., 2020).

Сучасні протоколи лікування ендометріозу передбачають ретельний підбір індивідуалізованої гормональної терапії (ESHRE, 2022). Він складається з гестагеної корекції, розглядає можливість застосування комбінованих оральних контрацептивів, агоністів гонадотропін-рилізінг-гормону тощо.

Як на етапі діагностики, так і при призначенні терапії важливо включати до неї НПЗП, які відіграють ключову роль у пригніченні запального процесу та реалізації анальгетичних й антипіретичних властивостей. Їхня фармакологічна активність забезпечує пригнічення синтезу простагландинів і лейкотрієнів.

Індивідуалізований підхід до застосування НПЗП у гінекологічній практиці НПЗП відіграють важливу роль у лікуванні БС у гінекологічній практиці. Відповідно до сучасних гайдлайнів, застосування НПЗП рекомендовано при лікуванні різних форм ендометріозу, аденоміозу та синдрому ХТБ, який супроводжує ретроцервікальний ендометріоз. Включення цих препаратів до терапевтичних схем дозволяє ефективно контролювати БС і покращувати якість життя пацієнок із гінекологічними захворюваннями, асоційованими з хронічним болем.

Механізм дії НПЗП ґрунтується на блокуванні ЦОГ, що перешкоджає розвитку запального процесу та сприяє зниженню інтенсивності БС (Onaka Y., 2015). НПЗП мають два основні механізми дії: периферичний, який забезпечує зменшення активності ЦОГ-1, що бере участь у метаболізмі арахідонової кислоти, та центральний, який впливає на пригнічення центральних механізмів регуляції болю та блокаду синтезу прозапальних факторів.

Ефективність застосування НПЗП особливо висока в перші 48-72 год від початку менструації. Вони здатні значно зменшувати об'єм крововтрати, полегшувати БС і покращувати самопочуття жінки. Сучасні рекомендації наголошують, що більшість НПЗП інгібують обидві ізоформи ЦОГ, але основа їх протизапальної та анальгетичної активності полягає у блокаді ЦОГ-2. Пригнічення ЦОГ-1 може призводити до розвитку побічних реакцій, особливо з боку шлунково-кишкового тракту.

Особливу увагу слід приділяти селективності НПЗП. Одним із представників селективних інгібіторів ЦОГ-2 є німесулід (в Україні оригінальний німесулід представлений препаратом Німесил®), який має широкий спектр застосування: він може призначатися пацієнтам віком від 12 років, ефективний у літніх людей та осіб із порушеннями функції нирок.

Німесил® випускається у формі саше з приємним смаком, що полегшує його прийом. Тривалість курсу лікування може становити до 15 днів за необхідності.

Ефективність німесуліду підтверджена клінічними дослідженнями. Зокрема, показано, що через 120-140 хв після прийому препарату спостерігається зменшення індексу пульсації маткових артерій, що свідчить про ефективне купірування БС при дисменорейі (Pirhonen J., 1995). Крім того, безпечність німесуліду щодо шлунково-кишкового тракту була підтверджена масштабним ретроспективним дослідженням, яке включало аналіз 3,5 млн рецептів, написаних близько 600 тис. пацієнтів (Castellsague J., 2013).

Індивідуалізований підхід до застосування НПЗП, зокрема селективного інгібітора ЦОГ-2 німесуліду (Німесил®), є важливим аспектом сучасної гінекологічної практики, що дозволяє ефективно контролювати БС та запальні процеси, а отже, покращувати якість життя пацієнок із широким спектром гінекологічної патології.

Підготувала **Олена Речмедіна**