

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 "Pharmproger" 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 М01А Х17. **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 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, лабільність артеріального тиску, диспепсія, гіпотермія та ін. Виробник. Лабораторіос Менаріні С.А./Laboratories Menarini S.A. **Місцезнаходження.** Альфонс XII, 587, Бадапона, 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**

Больовий синдром у гінекології: патогенетичні механізми та сучасні підходи до лікування

Больовий синдром у гінекології залишається однією з найбільш актуальних проблем сучасної медицини. Він суттєво впливає на якість життя жінок репродуктивного віку, призводячи до порушень працездатності, соціальної адаптації та розладів психоемоційного стану. Відсутність своєчасної діагностики й адекватного лікування больового синдрому може призводити до хронізації процесу та розвитку ускладнень. На особливу увагу заслуговує проблема дисменореї, що часто супроводжується не лише локальними проявами, а й системними порушеннями.

У рамках конференції «Здоров'я жінки від А до Я» на тему «Загрозливі стани в акушерстві та гінекології. Корекція менопаузальних розладів. Клінічна практика» лікар гінеколог-ендокринолог вищої категорії (клініка «Медіком», клініка «Інститут планування сім'ї»), кандидат медичних наук Олена Григорівна Яшина презентувала доповідь «Музика болю: запалення, як симфонія в гінекології», у якій висвітлила сучасні погляди на патогенетичні механізми формування больового синдрому в гінекології та представила ефективні підходи до його корекції.

Ключові слова: больовий синдром, дисменорея, гіперпролактинемія, передменструальний синдром, простагландини, циклооксигеназа, нестероїдні протизапальні препарати, німесулід.

Фізіологічні аспекти менструального циклу та роль стресу

Менструальний цикл є складним фізіологічним процесом, що регулюється гіпоталамо-гіпофізарно-яєчниковою системою. Центральні механізми контролюють концентрацію стероїдних гормонів, зокрема естрадіолу та прогестерону, за принципом зворотного зв'язку. За сучасними даними, приблизно 70% пацієнток звертаються до гінеколога з порушеннями менструального циклу, при цьому кожна третя жінка має симптоми, пов'язані з гіперпролактинемією. Загострення останніх викликає больовий синдром у 72% жінок.

Стресові події формують у жінок додаткову тривожність і тривалу депресію. Підвищення продукції кортиколіберину та вазопресину в паравентрикулярному ядрі гіпоталамуса сприяє змінам концентрації цих пептидів на користь вазопресину. При стресових подіях додатково знижується активність гамма-аміноолійної кислоти, що також впливає на збільшення продукції вазопресину.

У патогенезі стресу та когнітивних й емоційних розладів важливу роль відіграє дисфункція N-метил-D-аспартат-рецепторів, яка є відображенням дезадаптації на клітинному рівні та викликає пошкодження клітин і нейронів префронтальної кори, мигдалин та гіпокампа. Дисфункція цих рецепторів може виникати на фоні різних патологічних станів, серед яких найпоширенішими є оксидативний стрес, дефіцит магнію або гіперпролактинемія, що супроводжують жінок в умовах стресових подій та додаткового виникнення гіпергомоцистемії. Саме у таких пацієнток розвивається передменструальний синдром (ПМС).

Клінічна картина передменструального синдрому

ПМС у жінок характеризується дратівливістю, масталгією, агресивністю, плаксивістю, порушенням харчової поведінки, що може викликати збільшення маси тіла. У таких пацієнток спостерігаються депресія, слабкість, схильність до нудоти. Важливою складовою цього стану є больовий синдром, який може проявлятися як головний біль або біль униз живота, у спині або нирках.

Симптоми ПМС часто подібні до гіперпролактинемії. У лютеїнову фазу менструального циклу виділяється надмірна кількість простагландинів, порушення секреції яких призводить до дисменореї. Зміна гемодинаміки органів малого таза у вигляді гіпертензії, спазму судин або тривалої

вазодилатації та венозного застою надмірно підвищує концентрацію простагландину F_{2α}, що додатково сприяє гіпоксії клітин і подразненню нервових закінчень. Отже, ключовою метою лікування пацієнток цієї категорії має бути зниження вироблення простагландину F_{2α} клітинами ендометрія, що веде до зменшення больового синдрому.

Частота дисменореї є досить високою, особливо серед жінок молодого віку.

При ювенільній дисменореї поширеність може досягати 90%. У жінок старшої вікової групи також спостерігається висока частота дисменореї, причому приблизно у 10% випадків вона супроводжується втратою працездатності та порушенням соціальної адаптації.

Серед факторів, що призводять до формування дисменореї, виділяють інфекції сечовивідних шляхів, дисплазію сполучної тканини, куріння, раннє менархе та гіперполіменорею.

Передумовами для формування первинної дисменореї є:

- надмірна кількість простагландинів через неповне окислення ліпідів;
- недостатність лютеїнової фази;
- знижені рівні ендогенних опіатів;
- функціональна неспроможність тканинних протеолітичних ферментів в ендометрії;
- гіпертонус перешийка матки;
- гіперантефлексія матки;
- порушення регуляції естрогенної активності.

Ще одним важливим фактором є поліморфізм гена ферменту CYP 2D6, що кодує послідовність цитохрому P450, який бере участь у метаболізмі великої кількості препаратів, застосовуваних при лікуванні серцево-судинних захворювань та психічних розладів. Дослідження поліморфізму цього гена дозволяє виявити осіб зі зниженою активністю ферменту.

Простагландини та гормональна рівновага

Утворення та вивільнення простагландинів з ендометрія провокується численними подразниками, включаючи стимуляцію нервів, зменшення доставки кисню до органа, дію гормонів та механічне розтягування органа. У відповідь на ці подразнення орган вивільняє простагландини в кількостях, що в десятки разів перевищують їх концентрацію у стані спокою. Надлишок простагландинів пов'язують як із збільшенням їх синтезу, так і зі зменшенням катаболізму.

Рівень простагландинів у менструальній крові пацієнток із дисменореєю достовірно вищий, ніж у здорових жінок, і знижується при відповідному лікуванні. Препарати, що зазвичай використовуються для терапії дисменореї, діють шляхом блокування активності циклооксигенази (ЦОГ), а отже, гальмування продукції простагландинів та тромбоксану.

Описано циклічні коливання концентрації простагландину F_{2α} у крові під час менструації. Так, збільшення рівня простагландинів у секреторному ендометрії настає задовго до менструації, у лютеїнову фазу. Відзначено збільшення вмісту простагландину F_{2α} маткового походження, що збігається з регресом жовтого тіла. Про гормональну регуляцію синтезу простагландинів свідчить позитивна кореляція між високим рівнем простагландину F_{2α} у середньому і пізньому періодах секреторної фази та рівнем естрадіолу. Доведено також стимулюючий вплив естрогенів та прогестерону на синтез простагландинів.

Типи дисменореї та їх клінічні особливості

За клінічними проявами розрізняють адренергічний та серотонінергічний типи дисменореї. Для адренергічного типу характерні інтенсивний мігреноподібний головний біль, підвищення температури тіла з ознобом, відчуття жару, поява червоних плям на шиї на кшталт судинного намиста, кардіалгія, тахікардія, порушення роботи кишечника та сечовиділення. При серотонінергічному типі спостерігаються напади болю з нудотою та підвищеним слиновиділенням, брадикардія, напади задухи, судоми та непритомність.

У патогенезі первинної дисменореї ключову роль відіграє підвищена активність простагландинів F_{2α} та E₂ в ендометрії. Простагландини належать до класу ненасичених жирних кислот, облігатним попередником яких є арахідонова кислота. Вивільнення останньої здійснюється за допомогою ферментів фосфоліпаз. Вільна арахідонова кислота може перетворюватися за допомогою ізоформ ферменту ЦОГ на різні сполуки, такі як простациклін, тромбоксан, простагландини F_{2α} та E₂.

Стратегії консервативної терапії

Сучасні підходи до лікування дисменореї включають застосування комбінованих естроген-гестагенних препаратів, агоністів гонадотропін-рилізінг-гормону, прогестагенів і фізіотерапевтичних методів. Важливим компонентом терапії є нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП). За даними опитувань, анальгетики використовують близько 53% жінок, НПЗП — 42%, причому 70% респондентів відзначають їхній позитивний ефект. Однак близько 43% пацієнток використовують неефективні режими прийому препаратів або неадекватне їх дозування.

Особливість застосування НПЗП полягає в тому, що більшість із них інгібують обидві ізоформи ЦОГ. В основі протизапального та анальгетичного ефекту лежить блокада ЦОГ-2, тоді як пригнічення ЦОГ-1 може призводити до побічних ефектів із боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Це визначає переваги застосування селективних інгібіторів ЦОГ-2, одним із яких є німесулід.

Німесулід (в Україні оригінальний німесулід представлений препаратом Німесил®) є селективним інгібітором ЦОГ-2, що може застосовуватися у пацієнтів від 12 років.



О.Г. Яшина

Препарат призначають за схемою двічі на добу й тривалістю не більше 15 днів. За результатами досліджень, через 120-160 хвилин після прийому німесуліду спостерігається зменшення індексу пульсації маткових артерій та значне зниження больового синдрому.

За результатами контролю методом доплерографії встановлено, що через 120-160 хвилин від початку терапії німесулідом спостерігається достовірне зменшення індексу пульсації маткових артерій, що корелює зі значним зниженням інтенсивності больового синдрому. Цей об'єктивний інструментальний критерій підтверджує швидкий початок дії препарату та його ефективність у купіруванні больового синдрому при дисменореї. Зменшення індексу пульсації свідчить про нормалізацію кровотоку в маткових артеріях та зниження судинного опору, що є важливим патогенетичним механізмом дії препарату.

Масштабне італійське дослідження (Castellsague J., 2013), що включало аналіз понад 3,5 млн рецептів у близько 600 тис. пацієнтів, підтвердило хорошу переносимість німесуліду з боку ШКТ. За даними ендоскопічних досліджень при монотерапії НПЗП, німесулід демонструє значно меншу частоту уражень слизової оболонки шлунка порівняно з ацетилсаліциловою кислотою та напроксеном.

Серед НПЗП особливе місце займає також диклофенак натрію, який вважається золотим стандартом лікування болю. Диклофенак (препарат Диклоберл®) пригнічує активність обох ізоформ ЦОГ, але більшою мірою — ЦОГ-2, що забезпечує кращий профіль безпеки щодо ШКТ. Препарат знижує індуковану чутливість нервових закінчень, сприяє зменшенню рівня простагландинів у менструальній крові, гальмує міграцію лейкоцитів у вогнище запалення, знижує концентрацію інтерлейкіну 6 та підвищує рівень інтерлейкіну 10.

Важливим аспектом лікування є правильний вибір часу призначення НПЗП. Препарати слід приймати в перші 48-72 години від початку менструації, оскільки максимальне виділення простагландинів відбувається в перші дві доби. При первинній дисменореї рекомендовано починати терапію якомога раніше, протягом перших 24-48 годин.

Таким чином, застосування сучасних НПЗП, зокрема німесуліду (Німесил®) та диклофенаку натрію (Диклоберл®), у жінок із дисменореєю дозволяє досягти швидкого купірування больового синдрому як на етапі діагностичного пошуку, так і в складі комплексного лікування дисменореї. Важливою перевагою цих препаратів є хороша переносимість і відсутність серйозних побічних ефектів при правильному застосуванні.

Підготувала Анна Сочнева