

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 "Pharmxplorer" 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 дб. З метою зниження частоти виникнення побічних реакцій потрібно застосовувати мінімальну ефективну дозу протягом найкоротшого часу. Рекоменується 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**

Роль простагландин-опосередкованих механізмів у патогенезі первинної дисменореї в умовах хронічного стресу

Первинна дисменорея є поширеною патологією, що значно впливає на якість життя жінок. Розуміння ролі простагландин-опосередкованих механізмів та впливу стресу на її перебіг є основою для розробки ефективних терапевтичних підходів. У статті представлені сучасні дані щодо поширеності первинної дисменореї та її взаємозв'язку з психоемоційним стресом.

Ключові слова: первинна дисменорея, стрес, больовий синдром запального генезу, простагландини, нестероїдні протизапальні препарати, німесулід, Німесил®.

Дисменорея є одним із найпоширеніших гінекологічних розладів серед жінок репродуктивного віку, особливо підлітків. Глобальна поширеність патології становить 41,7-94% [1, 2]. Первинна дисменорея суттєво погіршує якість життя, впливаючи на стосунки, навчання, трудову діяльність та соціальну активність жінок. Це зумовлює необхідність розробки ефективних методів її профілактики та лікування.

Дисменорея характеризується болісними спазмами в матці під час менструації, що часто супроводжуються болем у попереку, нудотою, блюванням, головним болем або діареєю. За патофізіологією розрізняють первинну дисменорею – циклічний менструальний біль без супутньої гінекологічної патології [3] та вторинну – пов'язану з гінекологічними захворюваннями (ендометріоз, лейоміома, запальні процеси, аденоміоз, поліпи ендометрія).

Дослідження 2024 року виявило високу поширеність первинної дисменореї (91,1%) різного ступеня тяжкості: легкий (17,2%), помірний (43,74%) та тяжкий (39,06%). Приблизно 11,70% учасниць потребували щомісячної госпіталізації. Порівняльний аналіз показав значуще зниження якості життя у дівчат із дисменореєю ($p < 0,0001$) [4]. Ці результати корелюють із міжнародними даними, що вказують на частоту патології до 88% [5, 6].

Стрес є ключовим фактором порушень менструального циклу. Учені виявили, що тривалість сну, вживання алкоголю, рівень стресу та анемія в анамнезі є факторами ризику нерегулярності менструацій. У студенток під впливом надмірного емоційного стресу дисменорея спостерігалася у 34,1% випадків. Китайські дослідження також підтвердили зв'язок між сильним стресом та порушеннями менструального циклу [7-9].

Менструальні спазми виникають внаслідок гіперпродукції простагландинів, що призводить до гіперскоротливості міометрія та артеріальної вазоконстрикції. Синтез простагландинів регулюється прогестероном: зі зниженням його рівня перед менструацією концентрація простагландинів підвищується. Це спричиняє скорочення м'язів матки та больовий синдром. Сучасні дослідження підтверджують пряму кореляцію між частотою дисменореї і рівнем простагландинів $F2\alpha$ ($p = 0,002$) [10].

Патофізіологічні механізми первинної дисменореї в умовах хронічного стресу

Розуміння базових механізмів дисменореї є основою для з'ясування того, як саме стрес впливає на патологічний процес та посилює больовий синдром. Так, встановлено прямий вплив стресового чинника на розвиток первинної дисменореї ($p = 0,002$). Багатофакторний аналіз виявив, що основними змінними є стрес ($p = 0,000$) і рівень простагландинів ($p = 0,003$) [12]. Під впливом стресу організм продукує надмірну кількість гормонів кори надниркових залоз, естрогенів і простагландинів. Підвищення синтезу естрогенів посилює патологічні скорочення матки, кортикостероїди спричиняють спазм міометрія, а простагландини індукують вазоконстрикцію судин матки, порушуючи кровопостачання та викликаючи циклічний біль [12-14]. Больова імпульсація передається через нейрональні мережі за допомогою нейро-медіаторів (глутамат, субстанція Р). Імунологічні каскади, опосередковані прозапальними цитокінами та хемокінами, модулюють нейрональну передачу сигналів [15]. Сенсорні нейрони експресують рецептори цитокінів (інтерлейкіну [IL] $1\beta R$, фактора некрозу пухлини α [TNF- αR], IL-6R, IL-17RA), що підтверджує роль імунної модуляції у патогенезі болю [16]. Цей процес периферичної сенситизації призводить до гіперреактивності ноцицепторів [17].

У передменструальний період цитокіни беруть участь у циклічних змінах тканин матки [18]. Ендометрій набуває ознак запалення з гіперемією та набряком внаслідок міграції лейкоцитів та продукції IL-8, IL-1, IL-6, TNF- α після зниження рівня прогестерону. Активується секреція простагландинів з арахідонової кислоти під впливом циклооксигенази 2 (ЦОГ-2) [11]. Стрес значно підвищує експресію ЦОГ-2 у корі головного мозку протягом 2-6 годин [19].

Клінічні дослідження показали, що на фоні стресу через активацію гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи посилюється синтез ЦОГ-2, що функціонує як сигнальна молекула зв'язку з нервовою системою. Разом із тим застосування селективного інгібітора ЦОГ-2 послаблювало підвищення рівня кортикостерону після стресу [20]. Відомо, що тривалий стрес погіршує соматичні процеси через модуляцію

прозапальних молекул, що пояснює високу поширеність дисменореї серед дівчат під впливом хронічних стресових факторів [9].

Нейроімунні взаємодії у патогенезі стрес-індукованого посилення дисменореї

Для повного розуміння стрес-опосередкованих механізмів дисменореї необхідно детально розглянути складні взаємодії між нервовою та імунною системами, які лежать в основі посилення больового синдрому.

Найбільш значущим наслідком хронічного стресу є імуносупресія, що виникає внаслідок складних нейроендокринних, цитокінових та клітинних змін.

Експериментальні дослідження показали, що гормони стресу (глюкокортикоїди, катехоламіни) суттєво впливають на імунну систему через активацію T2-хелперної реакції та індукцію цитокінів IL-4, IL-10, IL-13, трансформуючого фактора росту β (TGF- β). Адреналін і норадреналін додатково регулюють вивільнення про- і протизапальних цитокінів, сприяючи імунній дисрегуляції [21].

В основі стрес-індукованої імуносупресії лежать нейроендокринні механізми, включаючи активацію гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі та симпатичної нервової системи. Хронічний стрес викликає цитокіновий дисбаланс із підвищенням прозапальних медіаторів (IL-6) та зниженням протизапальних інтерлейкінів (IL-10) [22]. Цей дисбаланс посилює тяжкість первинної дисменореї через порушення ендокринної регуляції, збільшення продукції простагландинів та інтенсифікацію скорочень міометрія.

Підвищений рівень кортизолу безпосередньо пов'язаний із посиленням болю при первинній дисменореї, оскільки стимулює синтез простагландинів у матці, призводячи до надмірної скоротливості активності, ішемії та гіпоксії. Клінічні дослідження підтверджують це: концентрація кортизолу в сироватці крові була значно вищою в жінок із первинною дисменореєю порівняно з контрольною групою ($433 \pm 180,63$ нмоль/л проти $304,2 \pm 85,58$ нмоль/л, $p = 0,0035$) [23]. Ці результати корелюють з даними Zhou et al. (2020), які вказують на прямий зв'язок між стресом, рівнем кортизолу та первинною дисменореєю [24].

Отримані висновки підтверджують зв'язок між розвитком первинної дисменореї та порушенням нейроендокринної регуляції, що охоплює не лише підвищення синтезу простагландинів, а й дисрегуляцію ферментативних систем циклу арахідонової кислоти та порушення синтезу прозапальних медіаторів. Зростає консенсус щодо проальгетичної ролі прозапальних цитокінів, оскільки в багатьох патологіях встановлена кореляція між рівнями цитокінів та інтенсивністю больового синдрому. Утім сучасні терапевтичні підходи недостатньо враховують ненейрональні фактори розвитку больового синдрому запального генезу [25].

Фармакологічні властивості німесуліду: механізми дії при дисменореї

Враховуючи складні патофізіологічні механізми розвитку дисменореї, особливого значення набуває вибір оптимального терапевтичного підходу, який би впливав на ключові ланки її патогенезу. Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), які пригнічують активність ЦОГ і, у свою чергу, вироблення простагландинів, є препаратами першого вибору при первинній дисменореї, оскільки мають високі профілі ефективності та безпеки. Кокранівський огляд показав високу ефективність НПЗП у полегшенні болю при дисменореї [26].

В огляді оцінювалися такі ключові показники ефективності: зменшення інтенсивності болю за візуально-аналоговою шкалою, загальне полегшення болю, потреба в додатковій анальгезії, глобальна оцінка ефективності пацієнтками та вплив на повсякденну активність. За всіма цими критеріями НПЗП підтвердили загальну перевагу над плацебо (за винятком ацетилсаліцилової кислоти, щодо якої обсяг доказів був дуже малим). Коли НПЗП порівнювали один з одним, більшість досліджень не виявили суттєвих переваг між ними.

Однак вважається, що протизапальна та безболісна дія НПЗП зумовлена головним чином інгібуванням ЦОГ-2, тоді як побічні ефекти (зазвичай з боку шлунково-кишкового тракту [ШКТ]) пов'язані з інгібуванням ферментів ЦОГ-1.

У клінічному дослідженні показано, що німесулід, селективний інгібітор ЦОГ-2, відрізняється від інших її інгібіторів та класичних представників НПЗП [27]. Маючи схожий з останніми механізм протизапальної дії, німесулід демонструє значно вищий захисний ефект щодо ШКТ. Відомо, що німесулід запобігає ураженням ШКТ, які спричинені НПЗП, тоді як целококсиб і рофекоксиб, які є більш селективними до ЦОГ-2, не змогли запобігти розвитку виразок. Німесулід має гастропротективну дію за рахунок керованого пригнічення активності ЦОГ. Крім того, якщо селективні інгібітори ЦОГ-2 підвищують ризик серцево-судинних захворювань, то німесулід не має значної кардіотоксичності. Ці дані свідчать про те, що шлунково-кишкові побічні ефекти класичних НПЗП не можуть бути пов'язані лише з пригніченням ЦОГ-1, а також підтверджують, що німесулід є атипичним НПЗП, який відрізняється як від неселективних, так і від селективних інгібіторів ЦОГ-2.

Здатність німесуліду впливати на різні медіатори та внутрішньоклітинні шляхи, що беруть участь у розвитку больового синдрому запального характеру, забезпечує його унікальний багатофакторний механізм дії. Що стосується фармакокінетики, німесулід швидко всмоктується із ШКТ після перорального прийому і здебільшого розподіляється у позаклітинних рідинах. У пацієнтів із помірною нирковою недостатністю фармакокінетичні профілі німесуліду не змінюються. Німесулід особливо показаний для лікування гострого болю, де переважним компонентом виступає запалення (гіпералгезія є характерною рисою болю запального генезу).

У дослідженні М. Bianchi та співавт. (2002) знеболювальна активність німесуліду, диклофенаку, целококсибу та рофекоксибу була досліджена в пацієнтів із запальною гіпералгезією. Після одноразового внутрішнього прийому всі ці протизапальні засоби знижували запальну гіпералгезію. Однак у німесуліду початок дії був швидшим, ніж в інших тестованих препаратах, і тільки в пацієнтів, які приймали німесулід, ефект був очевидним уже через 15 хвилин після застосування. Такого швидкого настання анальгезії можна досягти лише за допомогою спеціальних швидкодіючих формул інших протизапальних засобів [28].

Численні клінічні дослідження за участю жінок із дисменореєю показали, що німесулід перевищує плацебо і зіставний або ефективніший за інші НПЗП, такі як диклофенак, напроксен і мефенамова кислота. Зокрема, дані показали високу ефективність німесуліду щодо зниження внутрішньоматкового тиску та рівня простагландинів $F2\alpha$, які відіграють фундаментальну роль у розвитку первинної дисменореї [29].

На фармацевтичному ринку України німесулід представлений препаратом Німесил® (виробництво Berlin-Chemie). Одне саше препарату Німесил® містить 2 г гранул із концентрацією діючої речовини 100 мг. Це зменшує необхідність прийому знеболювальних засобів, оскільки анальгезуючий ефект зберігається близько 12 годин. В умовах соціально-економічної залученості жінок доступність препарату і тривала дія дозволяють суттєво підвищити якість життя та зменшити наслідки патології. Додаткові протизапальні властивості Німесилу сприяють зменшенню набряку міометрія, інтенсивності болю та супутніх симптомів. Жарознижувальні ефекти Німесилу можуть бути корисними в пацієнток із дисменореєю, що супроводжується субфебрилітетом, або при передменструальному синдромі з коливанням температури тіла.

Отже, патогенез первинної дисменореї значною мірою зумовлений не лише підвищенням вироблення простагландинів, а й активністю прозапальних медіаторів циклу арахідонової кислоти. В умовах стресу стимуляція симпато-адреналової системи суттєво впливає на розвиток больового синдрому, що підтверджують дані високої поширеності первинної дисменореї серед дівчат-підлітків, які перебували в умовах стресу. Цілеспрямована дія німесуліду на рівень простагландинів та запальні медіатори болю дозволяє досягти високих показників успішності лікування первинної дисменореї. Німесулід інгібує переважно ЦОГ-2, зменшуючи синтез простагландинів, при цьому він мінімально впливає на ЦОГ-1, знижуючи ризик гастропатії. Прийом препарату Німесил® у дівчат і жінок із первинною дисменореєю дозволяє впливати на всі ланки розвитку патологічного больового синдрому.

Список літератури – у редакції.

Підготувала Катерина Пашинська

і

3