Нестероїдні протизапальні препарати в консервативній отоларингології: у фокусі німесулід

Автори: С.М. Пухлік, д. мед. н., професор, завідувач кафедри отоларингології Одеського національного медичного університету
19.05.2021

Стаття у форматі PDF

С.М. Пухлік

Запальні захворювання ЛОР-органів – найпоширеніша причина звернень до лікарів-отоларингологів і сімейних лікарів. За даними епідеміологічних досліджень, проведених у США, щороку реєструють приблизно 32 млн випадків риносинуситів, 25 млн гострих середніх отитів (ГСО) і 15 млн тонзилітів (Anand V. et al., 2004; Schappert S. et al., 1992; Shulman S. et al., 2012). Водночас в Україні, за даними ДЗ «Центр медичної статистики МОЗ України», поширеність гострих ринітів, риносинуситів і ринофарингітів становить 49 випадків на 1 тис населення, тоді як захворюваність – 5-15 випадків (залежно від сезону) на 1 тис населення. Зазвичай пацієнти скаржаться на больовий синдром, що практично завжди супроводжує гострий риносинусит (ГРС), тонзиліт і ГСО. Однією з основних ланок терапії захворювань у консервативній отоларингології є нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП). Застосування НПЗП спрямоване на зменшення інтенсивності запалення й адекватне знеболення. Одним із найчастіше застосовуваних в отоларингологічній практиці засобів цієї групи препаратів є німесулід. У матеріалі описані принципи медикаментозного лікування запальних захворювань ЛОР-органів, аспекти застосування НПЗП, а також особливості й переваги німесуліду.

Ключові слова: гострий середній отит, гострий риносинусит, тонзиліт, лікування, знеболення, НПЗП, німесулід

Головні принципи лікування запальних захворювань ЛОР-органів

Основною причиною таких запальних захворювань ЛОР-органів, як ГРС і ГСО, є вірусна інфекція (Таточенко В.К. та співавт., 2012). Відповідно до наказу МОЗ України від 11.02.2016 року № 85 пацієнти з ГРС можуть потребувати патогенетичного і симптоматичного лікування, проте лише незначна частина ГРС трансформується в бактеріальний ГРС із необхідністю антибактеріальної терапії (АБТ). Таким чином, призначення НПЗП є важливим компонентом лікування ГРС. Метою призначення НПЗП у разі ГРС є:

- зменшення запалення слизової оболонки носа і придаткових пазух;
- купірування больового синдрому, який практично завжди супроводжує риносинусит як вірусної, так і бактеріальної етіології;
- формування в пацієнта високого комплаєнсу і запобігання необґрунтованій АБТ.

Щодо ГСО, останній найчастіше виникає на тлі гострих респіраторних вірусних інфекцій, при цьому важливе значення має вид збудника і його вірулентність. Згідно з даними Уніфікованого клінічного протоколу «Гострий середній отит», висока частота самоодужання при ГСО дає можливість застосовувати тактику уважного спостереження без призначення антибіотиків, тобто симптоматичного лікування (зокрема, знеболення). За відсутності покращення загального стану необхідно розглянути питання щодо призначення АБТ.

Згідно з даними Уніфікованого клінічного протоколу «Тонзиліт», до основних збудників бактеріального тонзиліту належать β-гемолітичний стрептокок групи А (*Streptococcus pyogenes*), а також стрептококи групи С і J, *Haemophilus influenzae, Corynebacterium, Neisseria gonorrhoeae*. АБТ має бути призначена пацієнтам із I-II ступенем тяжкості тонзиліту. Препаратом першої лінії є пеніциліни, захищені клавулановою кислотою. Макроліди як препарати першої лінії призначають тоді, коли підтверджено наявність атипової флори або є протипоказання до призначення захищених пеніцилінів. Як і інші запальні захворювання ЛОР-органів, тонзиліти супроводжуються больовим синдромом і потребують адекватного патогенетичного і симптоматичного лікування, зокрема призначення НПЗП.

Незважаючи на те що причиною більшості запальних захворювань ЛОР-органів є вірусна інфекція, необґрунтована АБТ залишається поширеним явищем. Адекватне симптоматичне і патогенетичне лікування, а також підвищення обізнаності лікарів і пацієнтів щодо етіології запальних захворювань ЛОР-органів сприяють зменшенню нераціональної АБТ і пов'язаних із нею негативних наслідків. Як уже було зазначено, НПЗП застосовують у лікуванні як вірусних, так і бактеріальних запальних захворювань ЛОР-органів, оскільки ці препарати сприяють полегшенню симптомів і покращенню стану пацієнтів із ЛОР-патологією, а також допомагають запобігти необґрунтованому призначенню антибактеріальних препаратів.

Необхідно зазначити, що дуже важливим питанням у менеджменті запальних захворювань ЛОР-органів має оптимальна тривалість прийому НПЗП, що є необхідною умовою для досягнення адекватних протизапального і знеболювального ефектів. Необхідність курсового прийому НПЗП патогенетично обґрунтована. Як відомо, виділяють три стадії запалення – альтерація, ексудація і проліферація. У разі запальних захворювань ЛОР-органів стадія альтерації – це приблизно перші 1-2 дні захворювання, коли на клітинному рівні відбувається пошкодження мітохондрій і лізосом, розвиваються гіпоксія та ацидоз. Друга стадія – ексудація – це приблизно 2-3-й день захворювання, коли внаслідок

збільшення проникності судинної стінки відбувається вихід рідкої частини крові, електролітів і білків у тканини, що призводить до набряку слизових оболонок. Третя стадія – 4-5-й день – проліферація під час якої, завдяки активності фібробластів відбувається відновлення структури тканин. Середня тривалість деяких гострих респіраторних інфекцій наведена в таблиці.

Таблиця. **Середня тривалість деяких респіраторних інфекцій (за д**
Уніфікованого клінічного протоколу «Гострі респіраторні інфе

Гостра респіраторна інфекція	Середня тривалість захвор
ГСО	4 доби
Гострий фарингіт / гострий тонзиліт	1 тиждень
Гострий бронхіт, ларингіт, трахеїт, бронхіоліт	3 тижні

Ураховуючи патогенез і тривалість гострої стадії запалення при захворюваннях ЛОР-органів, НПЗП (зокрема, німесулід) мають застовуватися регулярно впродовж 5-10 днів. Коротший курс лікування або епізодичний прийом НПЗП (у режимі «за необхідності») не забезпечує адекватних протизапального і знеболювального ефектів, необхідних для успішного лікування запальних захворювань ЛОР-органів.

Роль НПЗП у консервативній отоларингології

НПЗП широко застосовують у консервативній отоларингологічній практиці для контролю запального процесу і купірування больового синдрому. Механізм дії НПЗП полягає в інгібуванні синтезу простагландинів шляхом конкурентного зв'язування з циклооксигеназою (ЦОГ). Своєю чергою, ЦОГ-ферменти каталізують перетворення арахідонової кислоти на простагландини. НПЗП здатні пригнічувати як ЦОГ-1, так і ЦОГ-2. При цьому ЦОГ-1 грає важливу роль у забезпеченні цілісності слизової оболонки травного тракту і реалізації «фізіологічних» ефектів простагландинів, тож її зв'язування асоціюється з розвитком побічних ефектів неселективних НПЗП. Водночас саме ЦОГ-2 бере участь у синтезі прозапальних простагландинів, які відіграють не менш важливу роль у патогенезі запалення і виникненні больового синдрому. Інгібування ЦОГ-2 веде до зменшення вивільнення переважно простагландину Е2, що забезпечує реалізацію протизапального, жарознижувального й знеболювального ефектів НПЗП.

Відповідно до взаємодії НПЗП із ЦОГ розрізняють так звані класичні (неселективні НПЗП, які пригнічують активність як ЦОГ-1, так і ЦОГ-2) і селективні НПЗП (Bruno A. et al., 2014).

Німесулід – перший у світі представник НПЗП, який пригнічує синтез простагландинів шляхом впливу на ЦОГ-2 (Grossman C.J. et al., 1995).

Німесулід – золотий стандарт НПЗП у консервативній отоларингологічній практиці

За своєю хімічною структурою німесулід є сульфоновим похідним аніліну. Уперше попередник німесуліду – фенокси-4-нітротрифлуорометаносульфоанілід – був синтезований 1969 року у процесі досліджень хіміка-органіка Джорджа Мура, фармаколога Карла Швінгле і фармакохіміка Боба Шерера. В експерименті на тваринах фенокси-4-нітротрифлуорометаносульфоанілід продемонстрував протизапальну дію.

Через 2 роки було отримано безфторову сполуку під назвою R-805. Саме вона і стала прототипом сучасного німесуліду.

1974 року, після низки лабораторних досліджень, німесулід був запатентований у США, 1980 року патент придбала швейцарська компанія, а 1985-го німесулід уперше був зареєстрований в Італії. Уже за кілька років німесулід застосовували в більш як 50 країнах Європи, Азії, Північної і Південної Америки. Таким чином, німесулід використовують у клінічній практиці, у тому числі в отоларингології, уже понад 35 років, при цьому він залишається одним із найбільш застосовуваних ефективних і безпечних представників НПЗП.

Механізм дії німесуліду

Німесулід характеризується протизапальними і знеболювальними властивостями, а також хорошим профілем безпеки. Завдяки селективному інгібуванню ЦОГ-2 німесулід рідше спричинює побічні ефекти з боку травного тракту і нирок (Nennett A. et al., 2000).

Додаткова дія німесуліду полягає в його здатності знижувати рівень субстанції Р, пригнічувати синтез прозапальних цитокінів, у тому числі [інтерлейкіну] IL-6, [фактора некрозу пухлини альфа] TNF-α і лейкотрієну В4, зменшувати активність макрофагів і нейтрофілів, які грають важливу роль у патогенезі гострої запальної реакції (Ottaviani A. et al., 1993).

Німесулід належить до нового покоління НПЗП, вибірково пригнічує активність ЦОГ-2, має потужний протизапальний і знеболювальний ефект. Метою призначення німесуліду в лікуванні запальних захворювань ЛОР-ораганів є зменшення запалення слизових оболонок, купірування больового синдрому і, відповідно, полегшення перебігу захворювання і формування прихильності пацієнтів до терапії. Крім того, німесулід має протианафілактичні й антигістамінні властивості завдяки його здатності пригнічувати секрецію гістаміну базофільними гранулоцитами й опасистими клітинами, а також синтез медіаторів алергії базофільними гранулоцитами. Ці властивості німесуліду можуть з успіхом використовуватися в лікуванні пацієнтів з ускладненим алергологічним анамнезом (Casolaro V. et al., 1993).

Усі вищезазначені властивості і переваги німесуліду роблять його препаратом вибору при лікуванні ЛОР-патології, у разі якої тривалість застосування НПЗП має становити 5-10 днів.

Дослідження з вивчення ефективності й безпеки німесуліду

Висока ефективність німесуліду була продемонстрована в численних клінічних дослідженнях. Небажані явища внаслідок застосування німесуліду спостерігають рідше, ніж у разі застосування інших НПЗП. Нижче наведені деякі з досліджень, в яких автори вивчали ефективність і безпечність застосування німесуліду в менеджменті запальних захворювань ЛОР-органів.

- У подвійному сліпому дослідженні M.E. Nouri та співавт. (1984) вивчали протизапальні, протиексудативні і жарознижувальні властивості німесуліду проти плацебо в пацієнтів із гострими запальними захворюваннями верхніх дихальних шляхів. Стан учасників оцінювали за такими параметрами: почервоніння горла і мигдаликів, набряк мигдаликів, осиплість, біль у горлі, головний біль і артралгії. Статистично значуща різниця між німесулідом і плацебо була очевидною за всіма

параметрами (p<0,01). Аналіз дослідження показав, що німесулід був ефективним у 22 (92%) із 24 пацієнтів, тоді як плацебо – у 4 (16%) із 25 учасників (p<0,01). Побічних ефектів, асоційованих із прийомом німесуліду, зареєстровано не було.

- 1993 року були опубліковані результати багатоцентрового клінічного дослідження ефективності й безпеки німесуліду при запальних захворюваннях вуха, горла і носа. У дослідженні взяли участь 940 пацієнтів віком від 15 до 77 років. 309 учасників із ГСО, 631 пацієнт – із запаленням верхніх дихальних шляхів. Усі пацієнти отримували німесулід у дозі 100 мг 2 р./добу, середня тривалість лікування становила 10 днів. Було продемонстровано, що німесулід значуще знижує інтенсивність симптомів запальних захворювань ЛОР-органів. При цьому учасники добре переносили препарат – із 940 пацієнтів лише 26 відмовилися від лікування німесулідом через побічні явища (Ottaviani A. et al.).
- Результати дослідження L. Bellussi та співавт. (1993) продемонстрували високу ефективність німесуліду в лікуванні ГСО. Автори зазначили, що усунення запального процесу в середньому вусі має важливе значення для запобігання розвитку таких ускладнень, як хронічний фарингіт, ларингіт і риносинусит.

Численні клінічні дослідження та їх метааналізи з високим ступенем доказовості свідчать, що побічні дії з боку травного тракту на тлі застосування німесуліду виникають значно рідше, ніж при застосуванні «класичних» неселективних НПЗП (Воробйова О.В. та співавт., 2009).

У 2020 р. розпочався новий проєкт Cochrane «Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for acute sore throat» (Venekamp R.P. et al., 2020), присвячений вивченню ефективності і безпеки різних НПЗП у терапії гострого болю в горлі в дорослих і дітей. Проводитиметься аналіз рандомізованих контрольованих, проспективних і ретроспективних когортних досліджень із вивчення ефективності і безпеки застосування НПЗП у пацієнтів із гострим болем у горлі (тонзилітом, фарингітом тощо). На думку авторів, цей проєкт допоможе визначити і порівняти потенційні ризики й переваги застосування НПЗП у лікуванні запальних захворювань горла, зокрема впливу на біль, тривалість захворювання, необхідність повторних консультацій і частоту виникнення гнійних ускладнень (у тому числі перитонзилярного абсцесу).

Найз® – оптимальний вибір при захворюваннях ЛОР-органів

Згідно з чинними українськими протоколами застосуванню НПЗП відведено одну з головних ролей у менеджменті запальних захворювань ЛОР-органів. Німесулід – представник НПЗП, який завдяки своєму селективному впливу на ЦОГ-2 має виражені протизапальні і знеболювальні властивості в поєднанні з хорошим профілем безпеки. Німесулід сприяє полегшенню симптомів при ЛОР-патології, а також покращенню якості життя пацієнтів. Адекватна знеболювальна і протизапальна дія німесуліду дає можливість запобігти необґрунтованому і безконтрольному призначенню антибактеріальних препаратів. Переваги німесуліду проти інших НПЗП, а також тривалий досвід застосування в клінічній практиці роблять цей засіб золотим стандартом НПЗП у класичній отоларингології.

На сучасному фармацевтичному ринку України німесулід представлений у вигляді таблетованого препарату Найз® (Dr. Reddy's Laboratories Ltd, Індія). Швидкий знеболювальний ефект Найзу зумовлений унікальною технологією виробництва. У разі запальних захворювань ЛОР-органів оптимальна тривалість лікування із застосуванням Найз® зазвичай становить 5-10 днів, що дає можливість зменшити вираженість запалення і купірувати больовий синдром. Безумовною перевагою препарату Найз® є його

таблетована форма. На відміну від інших форм німесуліду у вигляді гранул або порошку таблетки Найз® є зручними, простими й доступними, їх прийом не потребує зусиль і обладнання (наприклад, застосування додаткових ємностей для приготування суспензій, кип'яченої охолодженої води, інтенсивного збовтування тощо). На відміну від суспензій таблетки Найз® можуть тривало зберігатись і використовуватися за потреби, що є економічно вигідно.

Найз® – якісний, зручний і доступний препарат на основі німесуліду. Завдяки своїм очевидним перевагам Найз® – один із найпопулярніших препаратів німесуліду, який щороку застосовують понад 100 млн пацієнтів в усьому світі (Біль Б.Н., 2019).

Тематичний номер «Пульмонологія, Алергологія, Риноларингологія» № 1 (54), 2021 р.

- Номер:
- Тематичний номер «Пульмонологія, Алергологія, Риноларингологія» № 1 (54), 2021 р.