



О.К. Дуда, д.м.н., професор, І.В. Манжелєва, Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

Пацієнт із підозрою на COVID-19 лікується вдома: роль німесуліді

Глобальна пандемія, спричинена інфекцією SARS-CoV-2, є надзвичайною ситуацією в галузі охорони здоров'я, що потребує негайного вирішення. Міжнародна наукова спільнота, дотримуючись вказівок Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВОЗ), розпочала різні випробування препаратів, які, можливо, можуть блокувати інфекцію SARS-CoV-2 або усувати симптоми коронавірусної хвороби (COVID-19). Паралельно проводяться дослідження, присвячені кращому розумінню молекулярної біології SARS-CoV-2, для розроблення ефективної вакцини.



О.К. Дуда

Клінічна картина гострого респіраторного захворювання, зумовленого SARS-CoV-2, включає підвищення температури тіла, виражену слабкість, ломоту в тілі (особливо головні болі та болі в суглобах), тому на ранніх етапах рекомендованою є симптоматична терапія з використанням нестероїдних протизапальних засобів (Little P., 2020, клінічні рекомендації ВОЗ).

Італія першою з країн західного світу зіткнулася з епідемією нової коронавірусної інфекції та є однією з країн ЄС, яка найбільше постраждала від неї. З іншого боку, італійські лікарі отримали цінний практичний досвід, що є дуже важливим для всього світу.

Сьогодні пандемія продовжує швидко поширюватися світом, лікарні переповнені пацієнтами та працюють на межі можливостей. Нещодавно група італійських експертів на чолі з Джузеппе Ремуччі (професор Інституту фармакологічних досліджень Маріо Негрі, м. Мілан) опублікували оновлений протокол лікування COVID-19 у домашніх умовах – рекомендації для сімейних лікарів, розроблені задля того, щоб розвантажити стаціонари й водночас покращити результати терапії.

Лікування амбулаторних пацієнтів із підозрою на COVID-19 італійські експерти рекомендують розпочинати з німесуліді (оригінальний препарат Німесил®, в Італії відомий під назвою Aulin®), який оториноларингологи широко застосовують при гострих риносинуситах. Пропонуємо ознайомитися зі стислим оглядом цього протоколу та сподіваємося, що зазначені рекомендації стануть у пригоді в боротьбі з COVID-19 і в нашій країні.

Лікування COVID-19 удома: італійський протокол

За появи ранніх симптомів амбулаторний пацієнт звертається до сімейного лікаря, котрий здійснює візит додому чи проводить віддалену консультацію (бажано за допомогою відеозв'язку – Skype, Zoom тощо) та призначає діагностичний назофарингеальний мазок.

У пацієнта з підозрою на COVID-19 спостерігаються міалгії, артралгії, головний біль або інші больові синдроми; ще до отримання результатів тестування першою рекомендацією є призначення німесуліді – нестероїдного протизапального препарату (НПЗП), який переважно інгібує циклооксигеназу-2 (ЦОГ-2); його застосовують перорально дозою 100 мг 2 р/день (після їди) протягом 15 діб (не довше). Альтернатива – селективний інгібітор ЦОГ-2 целекоксіб: початкова доза 400 мг із подальшим прийомом 200 мг у 1-й день; згодом – до 400 мг/день (200 мг 2 р/день) за потреби.

Якщо у пацієнта підвищується температура тіла ($\geq 38,6^\circ\text{C}$) або з'являються лабораторні ознаки гепатотоксичності, німесулід потрібно замінити на ацетилсаліцилову кислоту (АСК) – 500 мг перорально 2 р/день після їди. Експерти зазначають, що німесулід може асоціюватися з незначним ризиком гострого uszkodження печінки, проте за умови призначення в рекомендованих добових дозах і впродовж рекомендованого періоду цей ризик є дуже низьким. Водночас наголошується, що німесулід має потужний антипіретичний ефект.

Лікування НПЗП варто доповнювати прийомом інгібіторів протонної помпи (наприклад, лансопразол 30 мг/день, омепразол 20 мг/день або пантопразол 20 мг/день).

Парацетамол не слід застосовувати, оскільки він має низьку протизапальну активність.

Приблизно через 3 дні після появи симптомів (або якщо минуло більше днів і лікар консультує пацієнта вперше) рекомендовано провести низку гематохімічних тестів (загальний аналіз крові, D-димер, С-реактивний білок – СРБ (кількісний показник), креатинін, глюкоза натще, аланінамінотрансфераза – АЛТ). Якщо запальні маркери (СРБ, кількість нейтрофілів), АЛТ і D-димер у межах норми, лікування німесулідом/целекоксібом (або АСК) у монотерапії слід продовжувати.

Німесулід – НПЗП групи метансульфонанлідів і перший із синтезованих селективних інгібіторів ЦОГ-2, який має протизапальну, знеболювальну та жарознижувальну дію. Терапевтичний ефект німесуліді зумовлений впливом на метаболізм арахідонової кислоти, зниженням біосинтезу простагландинів шляхом пригнічення ЦОГ. За рахунок вибіркової дії на ЦОГ-2 синтез простагландинів, які мають цитопротекторну дію на клітині слизової оболонки шлунка, не змінений, а отже, знижений ризик розвитку побічних ефектів. Окрім того, німесулід зменшує утворення супероксидних аніонів нейтрофільними гранулоцитами та пригнічує продукування вільних радикалів, які генеруються при запаленні. Показаннями до застосування препарату є гострий больовий синдром, симптоматична терапія остеоартрозу з больовим синдромом, а також первинна дисменорея.

Одним з ефектів німесуліді є сприяння активації глюкокортикоїдних рецепторів, що забезпечує підвищення клітинної активності ендогенних глюкокортикоїдів. З огляду

на користь від застосування системних глюкокортикоїдів у лікуванні тяжкого перебігу COVID-19 стає актуальним використання в терапії засобів, які мали би протизапальний, антипіретичний ефекти, а також підвищували б ефективність дії інших патогенетичних препаратів. Окрім того, фармакодинамічні ефекти препарату зумовлені зниженням синтезу супероксидних аніонів нейтрофільними гранулоцитами, пригніченням утворення вільних радикалів, які з'являються при запаленні. Останнє є особливо актуальним для терапії коронавірусної інфекції, що характеризується лімфопенією та відносним нейтрофіліозом.

Ефективність і переносимість німесуліді 100 мг (2 р/добу) порівняно з диклофенаком 75 мг (2 р/добу) оцінювали в рандомізованому подвійному сліпому клінічному дослідженні, в якому взяли участь 122 пацієнти (Wober W., 1998). Німесулід і диклофенак продемонстрували однаково ефективність за підсумками 14 днів терапії з невеликою перевагою німесуліді. Переносимість німесуліді була кращою, ніж диклофенаку. Отже, співвідношення користь/ризик було кращим для німесуліді.

Чому слід застосовувати саме німесулід при лікуванні COVID-19 удома?

- Німесулід – НПЗП із потужною знеболювальною, протизапальною й антипіретичною активністю, підтвердженою експериментально та доведеною в клінічних дослідженнях.

- Німесулід є потужним інгібітором субодиноці B⁰AT1 рецептора ангіотензинперетворювального ферменту-2 (ACE2) – вхідних воріт для SARS-CoV-2. Нещодавно була отримана 3D-структура ACE2, а також встановлено, що саме B⁰AT1 є «містком», необхідним для зв'язування вірусу ACE2 і його транспортування всередину клітини. Німесулід «скасовує» транспортну функцію B⁰AT1, завдяки чому розглядається як ад'ювантна терапія COVID-19.

- Німесулід чинить вплив на обидві ізоформи ЦОГ із переважним інгібуванням ЦОГ-2. У терапевтичних концентраціях німесулід пригнічує 88% активності ЦОГ-2 і 45% активності ЦОГ-1. Якщо вплив на ЦОГ-1 припиняється через 24 год, то дія на ЦОГ-2 триває; ця різниця зберігається при тривалому застосуванні. Така збалансована дія німесуліді на ізоформи ЦОГ пояснює знижений ризик ускладнень із боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ) порівняно з традиційними НПЗП, а також відсутність вираженої кардіоваскулярної токсичності (на відміну від високоелективних інгібіторів ЦОГ-2 – коксибів).

- Німесулід має низьку фармакологічних ефектів, які не залежать від клас-специфічного впливу на ЦОГ-2 і можуть зменшувати цитокіновий шторм при COVID-19. Зокрема, препарат пригнічує гіперпродукцію головних прозапальних цитокінів (інтерлейкіну-6, фактора некрозу пухлини), знижує активність металопротейназ, чинить антигістамінну дію. До не-ЦОГ-2-асоційованих ефектів німесуліді також належить його здатність пригнічувати фермент фосфодіестеразу-4, завдяки чому знижувати активність макрофагів і нейтрофілів, які мають визначну роль у патогенезі гострої запальної реакції.

- Німесулід зазвичай добре переноситься, зокрема пацієнтами похилого віку, котрі часто приймають кілька препаратів різних груп і є вразливою щодо COVID-19 популяцією.

Якого лікування, крім НПЗП, може потребувати пацієнт?

Дексаметазон (за збереження гарячки / болю в м'язах, наявності легкого підвищення запальних маркерів – СРБ, кількості нейтрофілів, появи кашлю чи зниження сатурації кисню SpO₂ <92%) 8 мг перорально 3 дні, згодом – 4 мг 3 дні та 2 мг 3 дні – загалом 42 мг протягом 9 днів (тривалість лікування також залежить від клінічного перебігу захворювання).

Низькомолекулярний гепарин (якщо гематохімічні тести свідчать про навіть легке підвищення D-димеру чи з метою тромбопрофілактики в лежачих пацієнтів), наприклад еноксапарин у профілактичній дозі 4000 МО (40 мг) підшкірно протягом 6-14 днів, незалежно від покращення рухового стану пацієнта, за відсутності протипоказань (наприклад, активна кровотеча чи тромбоцити <25×10⁹/л).

Оксигенотерапія може бути доцільною за частоти дихання >14/хв і SpO₂ <92%, але є необхідною за SpO₂ <90% при диханні кімнатним повітрям. Рідкий кисень: розпочати з 8-10 л/хв, моніторувати SpO₂ кожні 3-4 год; титрувати швидкість подання кисню до досягнення цільового SpO₂ >92%, після чого її можна зменшити до 4-5 л/хв (але продовжувати моніторинг SpO₂ кожні 3-4 год). Газоподібний кисень: розпочати з 2,5-3 л/хв; моніторувати SpO₂ частіше, ніж у разі використання рідкого кисню; титрувати подання до досягнення цільового SpO₂ >92%. Якщо пацієнт погано відповідає на високі дози кисню, рекомендована госпіталізація.

Антибіотики (за підозри на бактеріальну пневмонію чи вторинну бактеріальну інфекцію верхніх дихальних шляхів, або в пацієнтів із загальним поганим здоров'ям, або за значного підвищення рівнів запальних маркерів – СРБ, кількості нейтрофілів) – доксициклін 200 мг/день перорально впродовж 7 днів (азитроміцин не рекомендований).

Безпека застосування

Вивчення профілю безпеки німесуліді довело, що основні його особливості збігаються з такими, характерними для всього класу НПЗП (European Medicines Agency – EMA). Найпоширенішими побічними ефектами від застосування НПЗП є реакції з боку ШКТ, у т. ч. диспепсія. На цьому тлі німесулід має переваги, оскільки краще переноситься, особливо в контексті утворення виразок, кровотечі чи перфорації кишечника. Контрольовані клінічні дослідження продемонстрували, що при застосуванні німесуліді кровотечі у верхніх відділах ШКТ розвиваються дуже рідко (Vjarnason I., 2005). Результати клінічних досліджень, які свідчать про сприятливий профіль безпеки німесуліді, підтверджуються даними досліджень на клітинному та молекулярному рівнях.

Поява занепокоєння у 2002 р. стосовно впливу німесуліді на функцію печінки стала причиною розгляду Комітетом із лікарських засобів для застосування в людині (Committee for Medicinal Products for Human Use – CHMP) EMA питання про подальше використання цього препарату.

CHMP було прийнято рішення про застосування німесуліді в пацієнтів із раніше діагностованими ураженнями печінки, в осіб, які мають алкогольну/наркотичну залежність.

Згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України від 27.09.2007 № 596, відповідно до рекомендацій EMA та на підставі рішення науково-експертної ради Державного експертного центру МОЗ України внесено відповідні зміни до інструкцій стосовно обмеження (Вікторов О.П., 2008):

- тривалість прийому препарату – до 15 днів;
- вікові обмеження (призначається лише дітям віком >12 років і дорослим);
- заборонений одночасний прийом з іншими гепатотоксичними лікарськими засобами, алкогольними та наркотичними речовинами.

Перспективи використання німесуліді як противірусного засобу

Оскільки геном SARS-CoV-2 на 70% схожий на геном збудника коронавірусної інфекції 2002-2003 рр., на перших етапах упровадження протоколів лікування використовувалися дані щодо вже відомого захворювання. Попередні дослідження продемонстрували, що SARS-CoV переважно інфікує дихальні шляхи та клітини альвеолярного епітелію, ендотеліальні клітини судин і макрофаги. Крім того, вірусні частинки SARS-CoV і вірусний геном були виявлені в моноцитах і лімфоцитах (Gu et al., 2005). Збудник нової коронавірусної інфекції (SARS-CoV-2) використовує для зараження той самий вхідний рецептор (ангіотензинперетворювальний фермент-2 – ACE2), що й SARS-CoV; це свідчить про високу ймовірність того, що «мішенню» для інфекції будуть одні й ті самі клітини (Zhao et al., 2020; Zhou et al., 2020).

ACE2 – один із білків людської мембрани, що контактує з вірусом; відповідає за його проникнення до клітин-мішеней. Нещодавно отримано тривимірну структуру ACE2, яка демонструє його фізичну взаємодію з B⁰AT1 (SLC6A19) – транспортером плазматичної мембрани, що бере участь в обміні амінокислот у клітинах. Рецептор, націлений на SARS-CoV-2, є суперкомплексом, утвореним димером ACE2-B⁰AT1, у якому ACE2 зв'язує вірусний білок, а B⁰AT1 стабілізує гетеродимер. Ці висновки дають важливе уявлення про молекулярні основи розпізнавання та зараження коронавірусом (Renhong Y. et al., 2020).

Було продемонстровано, що німесулід блокує транспортну функцію B⁰AT1, тому проводяться дослідження в Італії та Пакистані з метою вивчення можливості використання німесуліді як противірусної терапії нової коронавірусної інфекції – COVID-19 (Scalise M., Indiveri C., 2020).

Отже, протягом ранньої фази COVID-19 пацієнти зазвичай мають легкий/субклінічний перебіг за типом гострого респіраторного захворювання. Водночас спостерігаються різноманітні симптоми, як-от гарячка, кашель, загальна слабкість, біль у горлі, головний і м'язовий біль, іноді – втрата смаку чи нюху. Амбулаторним пацієнтам з одним або декількома з цих симптомів рекомендовано просте лікування, що розпочинається з призначення німесуліді чи целекоксібі як альтернативи.

Список літератури знаходиться в редакції.



німесулід
Німесил[®]



**НІМЕСУЛІД №1
В УКРАЇНІ**

**ДЛЯ ЛІКУВАННЯ
ГОСТРОГО БОЛЮ^{2*}**



Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я. Фармакотерапевтична група: нестероїдні протизапальні засоби. Код АТХ М01А Х17. **Склад:** 1 однодозовий пакет по 2 г гранул містить німесулід 100 мг. **Показання.** Лікування гострого болю. Лікування первинної дисменореї. Рішення про призначення німесулід 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 німесулід (1 однодозовий пакет) 2 рази на добу після їди. Максимальна тривалість курсу лікування Німесилом - 15 днів. Для того щоб мінімізувати можливі небажані побічні ефекти, потрібно застосовувати мінімально ефективну дозу протягом найкоротшого часу. Рекомендується застосовувати після прийому їжі.

Протипоказання. Відома підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату, тяжке порушення функції нирок або печінки та ін. **Побічні дії.** Запаморочення, лабільність артеріального тиску, диспепсія, гіпотермія та ін. Повний перелік показань, протипоказань, побічних ефектів, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування препарату можна знайти в інструкції для медичного застосування препарату Німесил[®] від 17.07.2019 р. №1625. **Виробник.** Лабораторіос Менаріні С.А./Laboratories Menarini S.A. **Місцезнаходження.** Альфонс XII, 587, Бадапона, Барселона, 08918 Іспанія.

Перед застосуванням уважно ознайомитись з повною інструкцією для застосування лікарського засобу Німесил[®].

1. За результатами роздрібного продажу лікарських засобів у грошовому вираженні в АТС-групі М01А Х17 «Німесулід» за 2018–2019 рр., за даними аналітичної системи дослідження ринку «PharmXplorer»/«Фармстандарт» компанії «Proxima Research». 2. Інструкція для медичного застосування препарату Німесил[®] №1625 від 17.07.2019. * Німесулід слід застосовувати тільки у якості препарату другої лінії.

Код UA-NIM-04-2020-V1-press. Дату затвердження 01.06.2020.

За повною детальною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування лікарського засобу Німесил[®], затверджена наказом МОЗ України № 1625 від 17.07.2019, 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, факс: (044) 494-33-89.



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**