

І.А. Григорова*, О.О. Погребняк

*Харківський національний медичний
університет,
Національний медичний університет
ім. О.О. Богомольця, м. Київ

ЛІКУВАННЯ БОЛЬОВОГО СИНДРОМУ В ПАЦІЄНТІВ ІЗ ДИСФАГІЄЮ

Резюме

У статті наведено результати оглядового дослідження лікування больового синдрому в пацієнтів із дисфагією. Больовий синдром є найчастішою скаргою, із якою пацієнти звертаються за допомогою до лікаря. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), частота таких звернень коливається в межах 11-40%. За даними МОЗ України, серед усіх звернень до лікаря з приводу больового синдрому, пацієнти із захворюваннями суглобів і хребта посідають найбільший відсоток. На сьогодні відомо й те, що остеоартроз відноситься до захворювань із найвищим ступенем коморбідності. Тому часто його супроводжують захворювання інших систем органів, зокрема, дисфагія. Досить часто пацієнти з дисфагією приховують наявність таких проблем. Звертаючись за допомогою до лікарів, вони не завжди вчасно отримують інформацію про це захворювання, як із ним жити далі та які сучасні форми випуску лікарських форм є для них зручними.

Ключові слова

Больовий синдром, захворювання суглобів і хребта, дисфагія, лікарські форми, лікування, Мовіксикам® ОДТ.

Больовий синдром у практиці лікаря. Відповідно до визначення Міжнародної асоціації з вивчення болю (IASP — International Association for the Study of Pain), «**біль** — це неприємне сенсорне або емоційне відчуття (переживання), яке виникає у зв'язку з потенційним ураженням тканин, що відбулось або відбувається» [29]. Біль є першим суб'єктивним проявом патологічного процесу та викликає захисну реакцію, яка спрямована на усунення больового впливу [25].

Біль є однією з основних причин, через яку пацієнти звертаються за медичною допомогою. За даними ВООЗ, частота таких звернень коливається в межах 11-40% [10]. Близько 70% усіх відомих захворювань супроводжуються болем, кожна п'ята працездатна людина страждає від нього. Біль може виникати при досить різних станах. Так, за даними Європейського епідеміологічного дослідження [11], частота хронічних неонкологічних больових синдромів у країнах західної Європи сягає 20%, тобто кожен п'ятий дорослий європейець страждає на хронічний больовий синдром (ХБС), а епізоди гострого болю спостерігаються у 80-100% випадків [13]. ХБС є найрозповсюдженішим при захворюваннях суглобів, болях у спині, головних болях, скелетно-м'язових і невропатичних болях.

У США та країнах Західної Європи частота синдрому болю в нижній частині спини сягає 40-80%, у 11-84% працездатного американського населення біль у спині реєструється як мінімум один раз у житті [26]. Необхідно наголосити й на тому, що в структурі патологій опорно-рухового апарату найважливішу роль відіграють ураження суглобів, які,

за даними епідеміологічних досліджень останніх років, діагностуються у 20-25% населення земної кулі [12]. Також необхідно відмітити, що з віком відмічається значне зростання розповсюженості захворювань суглобів. Так, натеper прояви остеоартрозу (ОА) виявляються в 50% українців віком старше 65 років і у 80% осіб старше 75 років. Важоме значення має той факт, що ці захворювання вкрай негативно впливають на якість життя пацієнтів, а також призводять до тимчасової непрацездатності та інвалідизації [27].

На сьогодні відомо, що ОА відносять до захворювань із високим рівнем коморбідності, причому встановлено, що пацієнти з ОА мають значно вищий ризик розвитку коморбідних станів, ніж пацієнти без ОА. Як правило, у хворого на ОА одночасно мають місце 5-6 супутніх захворювань. Найчастіше ОА поєднується з артеріальною гіпертензією та іншими серцево-судинними захворюваннями (ССЗ) — атеросклерозом, ішемічною хворобою серця, ожирінням, цукровим діабетом, захворюваннями шлунково-кишкового тракту, хронічними обструктивними захворюваннями легень тощо. ССЗ спостерігаються більше ніж у 50% пацієнтів з ОА [14]. Одним із загрозливих ускладнень ССЗ є гостре порушення мозкового кровообігу, внаслідок якого у 25-70% пацієнтів може з'являтися синдром дисфагії. Однак, останній може бути причиною й низки інших захворювань.

Дисфагія — це клінічний синдром, що характеризується утрудненням при проковтуванні їжі або відчуттям дискомфорту при проходженні харчової грудки [1]. Пацієнт сприймає це як відчуття «застрягання» їжі під час проходження через ротову

© І.А. Григорова, О.О. Погребняк

порожнину, глотку або стравохід. Так скаржаться 2-5% населення індустріально розвинених країн. За даними огляду зарубіжних авторів, із 792 респондентів майже 60% пацієнтів, що зазнавали труднощів при ковтанні ліків були віком старше 60 років. Аналогічний відсоток пацієнтів вимушений відкривати капсули або подрібнювати таблетки, щоб полегшити проходження ліків, не підозрюючи того, що це може чинити негативний вплив на активність препарату [20]. Утім, дисфагія є причиною лише 3-4% звернень до лікарів загальної медичної практики та 10% звернень до гастроентеролога.

Лікарі часто не знають того, що їх пацієнт має проблеми з ковтанням. А це важливо знати як медичним працівникам, так і фармацевтам.

Труднощі з ковтанням, або дисфагія, можуть статися в будь-якій віковій групі, хоча найчастіше зустрічаються в літніх людей, оскільки вони схильніші до супутніх захворювань і появи вікових змін у функціонуванні слинних залоз [20]. Відомо, що в 1/3 жителів будинків для літніх людей виникають ускладнення при ковтанні через подрібнення таблеток або відкриття капсул [21, 22].

У дорослої людини стравохід завдяки еластичності стінки може розтягуватися до 4 см і більше в діаметрі. Дисфагія виникає тоді, коли стравохід не розтягується до діаметра просвіту (більше 2,5 см). У тому випадку, коли він розтягується щонайбільше до 1,3 см у діаметрі, обов'язково буде наявна симптоматика порушення ковтання. Невідповідність розміру харчової грудки діаметра стравоходу або зовнішнє стискання просвіту ковтального каналу зумовлюють **механічну дисфагію**, а порушення ковтання внаслідок патології м'язів ковтального апарату, його нервової регуляції, дискоординації перистальтичних скорочень стравоходу — **рухову дисфагію**.

Потрібно зважати на **рівень порушення ковтання** й вирізняти орофарингеальну та стравохідну дисфагію. При **орофарингеальній («верхній») дисфагії** утруднення виникає на початку ковтання. При **стравохідній («нижній») дисфагії** утруднення виникає на шляху проходження харчової грудки від ротової порожнини до шлунка. Перший тип дисфагії зустрічається частіше (у 80-85%).

Епідеміологія. Дисфагія - розповсюджений недуг. Так, при наданні термінової медичної допомоги вона може спостерігатися в 33% випадків, а аналіз даних про надання допомоги на дому показує, що 30-40% хворих мають порушення ковтання, що призводить до великої кількості аспіраційних ускладнень.

Тільки у 25% хворих дисфагія має функціональний характер, тоді як у 75% дисфагія має органічний генез.

Причини виникнення дисфагії чисельні та різноманітні [4]. Їх можна класифікувати так:

1.1. Орофарингеальна (ротоглоточна, «верхня») дисфагія. У молодих пацієнтів орофарингеаль-

на дисфагія в більшості випадків виникає внаслідок запальних захворювань м'язів, наявності мембран і кільцеподібних утворень. У людей старшого віку причиною цього виду дисфагії частіше бувають розлади **центральної нервової системи** (ЦНС), у тому числі інсульт, хвороба Паркінсона й деменція.

Як правило, необхідно провести диференціальну діагностику між механічними причинами та порушеннями моторики нейром'язового походження, які вказані нижче.

1.1.1. Механічні причини: інфекція (у тому числі ретроперитонеальні абсцеси), зоб, лімфаденопатія, дивертикул Ценкера (при наявності маленького дивертикулу причиною може слугувати дисфункція верхнього стравохідного сфінктера), патологія м'язів (міозит, фіброз), злоякісне ураження голови та шиї, шийні остеофіти (рідко), злоякісне ураження рота й глотки (рідко).

1.1.2. Нейром'язові розлади:

- захворювання ЦНС (інсульт, хвороба Паркінсона, параліч черепних нервів, або бульбарний параліч (розсіяний склероз, хвороба рухового нейрона), боковий аміотрофічний склероз;
- контрактильні розлади, такі як крикофарингеальний спазм (дисфункція верхнього стравохідного сфінктера) або міастенія гравіс, окулофарингеальна м'язова дистрофія тощо.

Післяінсультна дисфагія виявляється майже в 50% випадків. Тяжкість дисфагії залежить від важкості інсульту; у 50% пацієнтів із хворобою Паркінсона проявляється низка симптомів, поєднаних з орофарингеальною дисфагією, і майже в 95% порушення виявляються при проведенні відеоезофагографії. Клінічно виражена дисфагія може виявитись і на ранніх стадіях хвороби Паркінсона, але набагато частіше — на пізніх.

1.1.3. Інші причини: неправильне розташування зубів, виразки ротової порожнини, ксеростомія, тривале застосування пеніциламіну.

1.2. Стравохідна дисфагія, найчастіші причини стравохідної дисфагії поділяють на три типи:

1.2.1. Ураження слизової оболонки («внутрішні»), що призводять до звуження просвіту внаслідок запалення, фіброзу або росту пухлини. Це:

- **гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба** — ГЕРХ (пептична стриктура),
- стравохідні кільця та мембрани (сидеропенічна дисфагія або синдром Пламера-Вінсона) [2],
- пухлини стравоходу,
- ураження стравоходу хімічними речовинами (проковтування лугів, медикаментозний езофагіт, склеротерапія варикозно-розширених вен),
- радіаційні ураження,
- інфекційний езофагіт,
- еозинофільний езофагіт;

1.2.2. Хвороби середостіння («зовнішні»), що призводять до обструкції стравоходу шляхом прямого стиснення або внаслідок збільшення лімфатичних вузлів: пухлини (у тому числі рак легенів,

лімфома), інфекції (у тому числі туберкульоз, гістоплазмоз), серцево-судинні захворювання (дилатація передсердя, стиснення судини);

1.2.3. Нейром'язові захворювання, що уражують гладкі м'язи стравоходу та його іннервацію й порушують перистальтику або роботу нижнього стравохідного сфінктера, або те й інше: ахалазія, склеродермія, інші рухові порушення, стани після хірургічних втручань (фундоплікації, імплантації антирефлюксних механічних пристроїв);

1.2.4. Чужорідні тіла в просвіті стравоходу (зазвичай слугують причиною гострої дисфагії).

Розповсюдженість больового синдрому в пацієнтів із дисфагією та перешкоди до ефективного його купірування. Існує велика кількість пацієнтів із больовим синдромом, у тому числі дітей, людей похилого віку та працездатного населення, які страждають від дисфагії і, отже, мають певні труднощі в досягненні оптимального керування болем при призначенні їм твердих пероральних препаратів [16].

Нещодавно група американських вчених провела дослідження, яке включало обстеження 34 лікарів і 1021 пацієнтів із больовим синдромом. У ході обстеження лікарями було виявлено утруднення при ковтанні у 5-20% пацієнтів. Насправді, у 29% обстежених пацієнтів були або наявні проблеми з ковтанням твердих пероральних лікарських форм, або вони просто не любили ковтати таблетки та капсули. Тобто, у 80% пацієнтів лікарі не виявили дисфагії. Це було обумовлено тим, що лікарі взагалі не поцікавились чи є в пацієнта такі проблеми, або пацієнти приховали цю проблему. Щоб уникнути труднощів із ковтанням, деякі пацієнти (16%) подрібнювали тверді таблетки для полегшення проковтування лікарської форми. Більшість із цих пацієнтів (65%) не знають того, що зміна форми випуску таблетки потенційно може змінити вивільнення лікарського засобу (фармакокінетично) та призвести до серйозних побічних ефектів. У результаті проведеного дослідження було з'ясовано те, що в частини пацієнтів із больовим синдромом має місце дисфагія, яка не завжди виявляється лікарями, що створює певні труднощі при ковтанні твердих пероральних лікарських форм пацієнтами й перешкоджає лікарям досягти ефективного купірування больового синдрому [16].

Число пацієнтів із **больовим синдромом при дисфагії (БСД)** може бути більшим, ніж передбачається в наш час медичними працівниками. Лікарі повинні активно з'ясовувати наявність дисфагії при комплексному обстеженні та опитуванні пацієнтів, незалежно від скарг, із якими звернувся пацієнт до лікаря [15].

Наявні на цей час методи лікування мають обмеження, тому нові варіанти лікування будуть втілюватися як лікарями так і самими пацієнтами. Активність лікарів повинна бути направлена на навчання пацієнтів із метою підвищення обізнаності про шкідливі наслідки, пов'язані зі зміною способу застосування наявних лікарських форм.

Просвіта пацієнта в цьому напрямку має допомогти покращити результати лікування [16].

Таким чином, лікування пацієнтів із дисфагією є серйозною проблемою сучасної системи охорони здоров'я:

1. Терапевтичні ефекти від призначеної терапії можуть бути порушені в пацієнтів, які не дотримуються правильності прийому призначених ліків.
2. Таблетки або капсули можуть викликати задуху з подальшим ризиком розвитку аспірації дихальних шляхів.
3. При подрібненні твердих таблетованих форм чи розкритті капсул внаслідок зміни концентрації діючої речовини можуть мати зміни ефективності та переносимості лікарських засобів, можлива навіть поява підвищеного ризику пошкодження у стінці ротоглотки або стравоходу.
4. Призначення способу вживання ліків, який не дозволено юридично інструкцією для застосування лікарського засобу має серйозні медичні та правові наслідки [20].

Оптимізація лікування больового синдрому в пацієнтів із дисфагією [19]. При виявленні дисфагії в пацієнтів із больовим синдромом:

1. Лікар обов'язково повинен запитати пацієнта або людину, що здійснює нагляд за нею чи опікування, про наявність труднощів при ковтанні та оцінити їх причину.
2. Лікар обов'язково повинен врахувати наявні труднощі при ковтанні при призначенні відповідного лікування.
3. Виробники фармацевтичних препаратів повинні переглянути можливості прийому лікарських форм у пацієнтів із дисфагією.

Можливі варіанти оптимізації вибору лікарської форми в пацієнтів із дисфагією [17]:

1. Альтернативні форми випуску твердих лікарських засобів. Цей варіант можливо розглянути лише в легких випадках дисфагії, коли розмір таблетки може мати значення, і коли зменшивши розмір таблетки, у пацієнта можуть зменшитись труднощі при ковтанні. Використання таблеток із ризиками для ділення також може допомогти, але за тієї умови, що виробник лікарського засобу вказав на цю можливість. Втім, як свідчить практика та результати проведених досліджень [29], навіть ті форми лікарських засобів, що призначені для ділення, не завжди гарантують забезпечення точності дозування діючої речовини в поділених часточках лікарської форми.
2. Альтернативні шляхи введення лікарських засобів [30]: парентеральний (ін'єкційний), трансдермальний, букальний, інтраназальний, ректальний, сублінгвальний. При виборі альтернативних шляхів введення лікарських засобів необхідно врахувати той факт, що далеко не всі нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), які існують сьогодні

на ринку, можуть застосовуватись у пацієнтів із порушеним ковтанням. Тому є важливим розглянути можливість застосування різних лікарських форм, враховуючи високий рівень коморбідності пацієнта.

Так, наприклад, застосування трансдермальних форм неможливе при супутніх захворюваннях шкіри, інтраназальних — при захворюваннях слизової оболонки носа. Існують певні труднощі та обмеження для тривалого застосування ін'єкційних і ректальних форм лікарських засобів. Застосування ін'єкційних форм у більшості випадків обмежене тривалістю застосування до 5 днів.

3. Вибір рідких форм випуску. Рідкі форми випуску лікарських засобів можуть бути переважним шляхом введення в пацієнтів із відсутністю труднощів при ковтанні рідини [31]. Але ці труднощі в пацієнтів із дисфагією досить часто існують паралельно з труднощами при ковтанні твердої їжі. Важливим є той факт, що хоча більшість зареєстрованих рідких форм є біоеквівалентними існуючим твердим формам, у деяких випадках зміна форми випуску може змінити його біодоступність, ефективність і профіль побічної дії одного й того ж лікарського засобу. Тому вкрай важливою є перевірка еквівалентності дози діючої речовини в різних формах випуску одного й того ж лікарського засобу. Також необхідно регулювати частоту прийому необхідної дози рідкої форми випуску. Помилкою буде розчинення у воді твердих лікарських форм, які не призначені для цього.
4. Вибір швидкорозчинних шипучих форм випуску. Шипучі таблетки для розчинення також можуть вимагати великого об'єму рідини для ефективного розчинення, що є досить незручним методом у пацієнтів із дисфагією. Окрім того, швидкорозчинні шипучі форми досить часто мають великі розміри та містять велику кількість натрію. Останнє обмежує застосування таких форм у пацієнтів з обмеженнями в споживанні натрію.
5. Припинення прийому незручного лікарського засобу або такого, що викликає дискомфорт і труднощі при ковтанні, та вибір альтернативного зручного для прийому лікарського засобу. Якщо ризики від застосування препарату перевищують користь, то необхідно припинити його застосування (тимчасово або остаточно). У випадку, коли в лікарському засобі не існує альтернативної, зручної для пацієнта з дисфагією, форми випуску препарату, необхідно розглянути можливість вибору іншого лікарського засобу з аналогічними фармакологічними властивостями.
6. Перехід на лікарські форми препаратів, які диспергують у ротовій порожнині. Ородиспергуємі (ті, що диспергують у ротовій порожнині) лікар-

ські засоби натеper є найсучаснішими формами випуску у світовій медицині. У США, Європі та Японії доля ринку фармацевтичних препаратів зі швидким вивільненням діючої речовини в ротовій порожнині від початку цього десятиліття стрімко зростає.

Ородиспергуємі таблетки (ОДТ) відрізняються від традиційних таблеток тим, що розчиняються в ротовій порожнині протягом короткого часу. Тому зменшується (порівняно зі стандартною твердою таблеткою) кількість препарату, що піддається пресистемному метаболізму або ефекту первинного проходження через ШКТ і печінку [18]. Найчастіше ОДТ розчиняється в ротовій порожнині за 10-30 с. Ці форми можуть застосовувати не лише пацієнти, в яких є труднощі при ковтанні, а й пацієнти, які ведуть активний спосіб життя, знаходяться в дорозі тощо. Це особливо важливо при захворюваннях горла, застуді, а також при нападах морської хвороби, алергії й бронхіті. Ородиспергуємі швидкорозчинні таблетки є зручними для людей похилого віку та пацієнтів, що прикуті до ліжка, із тремором рук і дисфагією. До другої групи пацієнтів, які відмічають труднощі з традиційним пероральним прийомом лікарських препаратів, відносять хворих із психічними розладами, неконтактних і нерухомих пацієнтів, пацієнтів, яким не можна приймати великої кількості рідини, хворим із нудотою та блюванням.

Метаболізм лікарської речовини до потрапляння в системний кровоток при проходженні через ШКТ і печінку називають ефектом первинного проходження. Ступінь метаболізму лікарських засобів при первинному проходженні визначається метаболічною ємкістю ферментів для цього препарату, швидкістю метаболічних реакцій та абсорбції. Якщо лікарську речовину застосовують перорально в невеликій дозі, а ємкість ферментів і швидкість метаболізму — значні, то більша частина препарату біотрансформується, за рахунок чого знижується його біодоступність.

Фармакологічні дослідження показали, що біодоступність препаратів у формі ОДТ посилюється завдяки тому, що всмоктування починається вже в ротовій порожнині. Окрім того, кількість препарату, яка піддається пресистемному метаболізму або ефекту первинного проходження, є меншою порівняно з традиційною таблеткою.

Переваги ОДТ такі:

- прийом у випадку, коли потрібен швидкий вплив препарату;
- підвищена біологічна доступність;
- зручність застосування;
- можливість призначення пацієнтам похилого віку, а також іншим групам пацієнтів, які відчують труднощі з традиційними пероральними лікарськими засобами;
- усунення ризику задухи або спазму;
- поліпшення сприйняття препарату всіма групами пацієнтів завдяки приємному смаку.

Ефективне купірування больового синдрому в пацієнтів із дисфагією. Значна частина зусиль лікаря направлена на усунення больового синдрому, оскільки саме він є одним із провідних клінічних проявів більшості захворювань опорно-рухового апарату, що викликає дезадаптуєчий вплив на фізичний і психоемоційний стан пацієнта. НПЗП займають одне з основних місць у протизапальній і знеболюючій терапії патології суглобів. Рекомендації щодо застосування цих засобів базуються на даних численних досліджень, відповідно до яких НПЗП є препаратами першої лінії в європейських керівництвах із лікування болю. Така ж практика має місце й у США.

У цьому році на ринку України з'явився унікальний препарат Мовіксикам® ОДТ — єдиний інноваційний ородиспергуємий мелоксикам в Україні. Він містить діючу речовину мелоксикам. Його фармакотерапевтичний спектр, тобто перелік захворювань, при яких у схемах лікування використовується мелоксикам, є таким: хронічне запалення з больовим синдромом м'язів і суглобів, остеоартроз із синовіітом і без, у стадії загострення, ревматоїдний артрит, хвороба Бехтерева, біль у нижній частині спини.

Мелоксикам уведений в клінічну практику в 1995 році [38]. Його ефективність підтверджена великою кількістю клінічних досліджень. Ефективність і безпечність застосування встановлено у понад 230 клінічних дослідженнях тривалістю до 1,5 року [39, 40].

У межах вивчення можливості застосування мелоксикаму при ревматоїдному артриті (РА) обстежено більше 2500 хворих. За даними 3-тижневого контрольованого дослідження, мелоксикам (7,5; 15 і 22,5 мг) був ефективнішим за плацебо за всіма параметрами, особливо за загальною оцінкою результатів лікування лікарем і хворим за допомогою візуальної аналогової шкали болю (ВАШ), а в дозі 15 мг він був аналогічним за анальгетичним ефектом із диклофенаком натрію у дозі 150 мг.

Важливою рисою мелоксикаму є його гарна переносимість. Це підтверджено даними багатоцентрового дослідження у 27 країнах — **MELISSA** (Meloxicam Large International Study Safety Assessment). У ньому порівнювали гастроінтестинальну безпеку мелоксикаму в дозі 7,5 мг/добу та диклофенаку 100 мг/добу. У групі мелоксикаму спостерігалась достовірно менша частота побічних явищ, а саме: диспепсія, біль у животі, нудота й блювання, діарея. У групі пацієнтів, що отримували мелоксикам, загальна кількість днів госпіталізації з приводу побічних реакцій у ШКТ складала 5 днів, у той час як у групі диклофенаку цей показник складав 121 день [42].

Міжнародна багатоцентрова програма **SELECT** (Safety and Efficacy Large — Scale Evaluation of COX-inhibiting Therapies) також передбачала 4-тижневе подвійне сліпе рандомізоване дослідження мелоксикаму (7,5 мг/добу) при ОА, але порівня-

но з піроксикамом (20 мг/добу). Небажані явища спостерігались рідше в групі мелоксикаму (22,5%), ніж у групі піроксикаму (27,9%), і виявлялись в основному в ШКТ (10,3 порівняно з 15,4%) [41].

Таким чином, дослідження MELISSA й SELECT, що включали близько 18 тис. хворих, показали кращу переносимість хворими на ОА мелоксикаму порівняно з іншими НПЗП як за частотою розвитку побічних реакцій, так і за ступенем тяжкості. Наведені дані свідчать про добрий профіль безпеки мелоксикаму у хворих із високим ризиком розвитку НПЗП-індукованих гастропатій.

За даними мета-аналізу F. Degnir et al. (2001), що включав результати рандомізованих подвійних сліпих досліджень з участю хворих на ОА, гастроінтестинальна безпека мелоксикаму в дозі 7,5 і 15 мг/добу не відрізнялась від плацебо.

Порушення регуляції ниркового кровотоку та нефротоксичність є другою за значимістю групою негативних реакцій НПЗП, які проявляються у вигляді затримки рідини, гіпернатріємії, зростання рівня креатиніну в сироватці крові, підвищення артеріального тиску. НПЗП можуть викликати розвиток інтерстиційного нефриту. Важливо відмітити й те, що на фоні застосування мелоксикаму не відмічено суттєвого збільшення ризику розвитку ниркової недостатності та її прогресування у хворих із помірною нирковою недостатністю (кліренс креатиніну — 20-40 мл/хв).

Слід відмітити також і те, що мелоксикам характеризується низькою гепатотоксичністю. При вивченні повідомлень про випадки печінкової недостатності на фоні прийому різних НПЗП, за даними ВООЗ (3-й квартал 2003), не було зафіксовано випадків печінкової недостатності при використанні мелоксикаму.

Проблема кардіоваскулярної безпечності НПЗП є особливо актуальною при ревматичних захворюваннях, коли системний запальний процес асоціюється з підвищенням ризику судинних катастроф (інфаркт міокарда, інсульт) незалежно від «класичних» факторів ризику артеріального тромбозу. Увага до цієї проблеми зросла у зв'язку з результатами дослідження VIGOR (Viox Gastrointestinal Outcomes Research), аналіз яких продемонстрував вищу частоту розвитку інфаркту міокарда в пацієнтів, які отримували високоселективний інгібітор ЦОГ-2 рофекоксиб [43]. На підставі мета-аналізу результатів клінічних випробувань рофекоксибу й целекоксибу було висловлено припущення про те, що тромбоз є класпецифічним побічним ефектом високоселективних інгібіторів ЦОГ-2.

Через те, що питання кардіоваскулярної безпеки стоїть гостро для специфічних інгібіторів ЦОГ-2, вона була детально вивчена й для селективних ЦОГ-2, зокрема для мелоксикаму. Було проведено об'єднаний аналіз 35 досліджень з вивчення мелоксикаму тривалістю не менше 3 тижнів із загальною кількістю пацієнтів 27039 (35% віком

Таблиця. Порівняння препарату Мовіксикам® ОДТ із традиційними таблетками мелоксикаму

Склад	C_{max} (нг/мл)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
Мовіксикам® ОДТ	1,637.3±232.8	3,8±2,0	22,9±8,8
Мелоксикам, традиційна таблетка	1,443.5±258.7	4,8±1,6	23,7±10,3

Примітки: C_{max} (нг/мл) — максимальна пікова концентрація в плазмі крові; t_{max} (h) — час досягнення максимальної пікової концентрації в плазмі крові; $t_{1/2}$ (h) — період напіввиведення

65 років і старше) [44]. Цей аналіз підтвердив, що мелоксикам не підвищує ризик розвитку інфаркту міокарда, серцевої недостатності, набряків та артеріальної гіпертензії порівняно з іншими НПЗП. Завдяки високому рівню кардіоваскулярної безпечності мелоксикам можна використовувати й в осіб похилого віку із супутньою серцево-судинною патологією.

Мета-аналіз рандомізованих клінічних досліджень підтверджує низький ризик важких побічних ефектів у ШКТ при прийомі мелоксикаму. Ці дані підтверджує й дослідження IMPROVE, в якому оцінювали «терапевтичний успіх» мелоксикаму при ОА [32], для чого були вибрані такі параметри (кінцева точка): завершення дослідження без переходу на прийом іншого НПЗП або завершення дослідження та відсутність необхідності прийому НПЗП. Мелоксикам отримували 662 пацієнти, інші НПЗП — 647. Кінцевої точки досягли 67% із групи хворих, які приймали мелоксикам, і 45% хворих із групи порівняння.

Оскільки всмоктування діючої речовини при застосуванні Мовіксикаму® ОДТ починається вже в ротовій порожнині, то вплив ферментів CYP 3A4, який переважно знаходиться в стінці кишківника, і CYP 2C9, який знаходиться в печінці, на метаболізм є значно нижчим, ніж при застосуванні традиційних таблеток. Що, у свою чергу, свідчить про вищу біодоступність, і, як наслідок, вищу ефективність Мовіксикаму® ОДТ.

Пікова концентрація препарату в плазмі крові досягається на 20% швидше порівняно зі звичайною таблеткою.

Мелоксикам ОДТ представлено в 36 країнах світу, в Україні під назвою Мовіксикам® ОДТ. Він пройшов перевірку біоеквівалентності нової ородиспергуємої форми мелоксикаму.

Тест розчинення показав швидше розчинення мелоксикаму ОДТ (Мовіксикам® ОДТ) порівняно

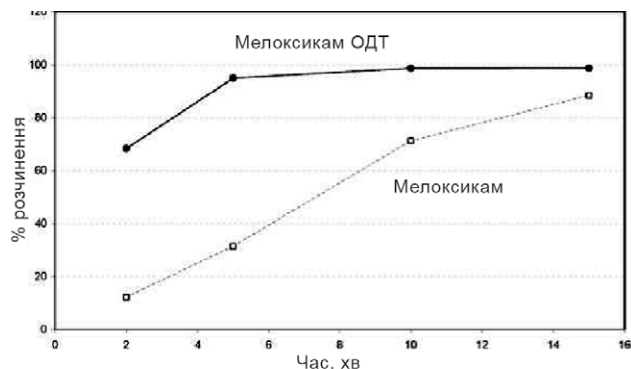


Рис. Тест розчинення

з мелоксикамом у вигляді традиційних таблеток. При застосуванні мелоксикаму ОДТ (Мовіксикам® ОДТ) уже через 2 хвилини було досягнуто розчинення більше 60%, у той час як традиційні таблетки через 2 хвилини розчинились менше ніж на 20%.

Таким чином перевагами Мовіксикаму® ОДТ є:

- швидке купірування болю й запалення в суглобах (у 3 рази більша швидкість розчинення і на 20% вища швидкість досягнення пікової концентрації в плазмі крові, ніж у традиційних таблеток [33];
- доведена безпечність [34-36]: низький ризик ускладнень у ШКТ, серцево-судинній системі й у печінці;
- зручність застосування: розчинюється в ротовій порожнині, немає необхідності ковтати таблетку;
- приємний смак лісових ягід.

Висновки

Існує незадовільнена медична потреба в ширшому визнанні дисфагії, усвідомленні потенційних проблем, пов'язаних із вибором медикаментів для таких хворих і вибір альтернативних лікарських форм, які є зручними для купірування больового синдрому. Необхідно сформулювати в сучасного лікаря розуміння того, що на сьогодні у світі існують нові сучасні форми випуску медичних препаратів, які є зручними для використання в цієї категорії пацієнтів і можуть полегшити проблеми, пов'язані з труднощами при ковтанні, забезпечивши при цьому практично ефективне знеболення й, тим самим, підвищити комплаєнс в лікуванні [15].

Список використаної літератури

1. J.R. Malagelada, F. Bazzoli, A. Elewaut et al. *Практическое руководство Всемирного гастроэнтерологического общества (ВГО). Дисфагия.* — РЖГК. — 2007. — № 6. — С. 77-86.
2. Atmatzidis K., Papaziogas B., Pavlidis T., Mirelis C.H., Papaziogas T. *Plummer-Vinson syndrome. Dis Esophagus.* — 2003. — V. 16. — P. 154-7 (PMID: 12823219).
3. Линеvский Ю.В. *Синдром дисфагии: диагностика и лечение / Ю.В. Линеvский, К.Ю. Линеvская, К.А. Воронин // Конспект гастроэнтеролога. Часть 1: Симптомы и синдромы при заболеваниях желудочно-кишечного тракта.* — Донецк: Издатель Заславский А.Ю., 2009. — С. 41-55.
4. *Болезни пищевода / Под ред. В.Т. Ивашкина, А.С. Трухманова.* — М.: Триада-Х. — 2000. — 179 с.

5. М.М. Руденко, О.В. Томаш, К.Ю. Ліневська, А.Е. Дорофеев, Т.Б. Нечипуренко, Я.В. Гетьман. Синдром дисфагії в загальномедичній практиці (лекція) / Медицина транспорту України. — № 1. — 2008. — С. 86-91.
6. Chang Y.C., Chen S.Y., Lui L.T., Wang T.G., Wang T.C., Hsiao T.Y. et al. Dysphagia in patients with nasopharyngeal cancer after radiation therapy: a videofluoroscopic swallowing study. *Dysphagia*. — 2003. — V. 18. — P. 135-43 (PMID: 12825907).
7. Scharitzer M., Pokieser P., Schober E., Schima W., Eisenhuber E., Stadler A. et al. Morphological findings in dynamic swallowing studies of symptomatic patients. *Eur Radio*. — 2002. — V. 12. — P. 1139-44 (PMID: 11976859).
8. Barkhausen J., Goyen M., von Winterfeld F., Lauenstein T., Arweiler-Harbeck D., Debatin J.F. Visualization of swallowing using real-time TrueFISP MR fluoroscopy. *Eur Radiol*. — 2002. — V. 12. — P. 129-33.
9. Ramsey D.J., Smithard D.G., Kalra L. Early assessments of dysphagia and aspiration risk in acute stroke patients. *Stroke*. — 2003. — V. 34. — P. 1252-7 (PMID: 12677020).
10. Ананьєва Л. Раціональна терапія болю — комбінація анальгетиків // Ліки України. — № 2 (91). — 2005. — С. 81-82.
11. Breivik H., Collett B., Ventafridda V., Cohen R., Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain*. — 2006, May. — V. 10(4). — P. 287-333.
12. Эрдес Ш.Ф. и соавт. Неспецифическая боль в нижней части спины. Клинические рекомендации для участковых терапевтов и врачей общей практики, Москва, 2008 «КомплектСервис». — 70 с.
13. Michael K. Nicholas, PhD. Expanding Patients' Access to Help in Managing Their Chronic Pain. — Vol. 23. — № 1. — 2015.
14. Caughey G.E., Vitry A.I., Gilbert A.L., Roughead E.E. Prevalence of comorbidity of chronic diseases in Australia. *BMC Public Health*. — 2008. — V. 8. — P. 221.
15. Charles E. Argoff and Ernest A. Kopecky. Patients with Chronic Pain and Dysphagia (CPD): Unmet Medical Need and Pharmacologic Treatment Options. — *Current Medical Research and Opinion*. — 2014. — V. 30, № 12. — P. 2543-2559 (doi:10.1185/03007995.2014.967388) Read More: <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.1185/03007995.2014.967388>
16. Joseph V. Pergolizzi, Robert Taylor, Srinivas Nalamachu, Robert B. Raffa, Douglas R. Carlson, Ravi K. Varanasi and Ernest A. Kopecky. Challenges of treating patients with chronic pain with dysphagia (CPD): physician and patient perspectives. — 2014. — V. 30, No. 2. — P. 191-202 (doi:10.1185/03007995.2013.854197).
17. Medicines optimisation in patients with dysphagia / <http://www.dysphagia-medicine.com/medicines-optimisation.html>
18. Paramita Dey and Sabyasachi Maiti. Orodispersible tablets: A new trend in drug delivery. — *J Nat Sci Biol Med*. — 2010, Jul-Dec. — V. 1(1). — P. 2-5. (doi: 10.4103/0976-9668.71663).
19. David Wright, Nigel Chapman, Mathias Foundling-Miah, Ralph Greenwall, Richard Griffith, Anne Guyon, Honor Merriman. Consensus guideline on the medication management of adults with swallowing difficulties. <http://www.eguidelines.co.uk/dysphagia>
20. Strachan I., Greener M. Medication-related swallowing difficulties may be more common than we realise. *Pharmacy in Practice*. — 2005. — V. 15 (10). — P. 411-414.
21. Wright D. Medication administration in nursing homes. *Nursing Standard*. — 2002. — V. 16(42). — P. 33-38.
22. Stevenson J. Meeting the challenge of dysphagia. *Nurse2Nurse*. — 2002. — V. 3. — P. 2-3.
23. National Institute for Health and Clinical Excellence. Clinical guideline 32: Nutrition support in adults. London: NICE, February. — 2006. www.nice.org.uk
24. Коваленко В.М. Остеоартроз: практична настанова / В.М. Коваленко, О.П. Борткевич. — К.: Моріон, 2010. — 608 с.
25. Michael K., Nicholas, Ph.D. Expanding Patients' Access to Help n Managing Their Chronic Pain. — *Pain: clinical updates*. — 2015. — V. 23, № 1. — P. 1-8.
26. Walker B.F., French S.D., Grant W., Green S. A Cochrane review of combined chiropractic interventions for low-back pain. *Spine (Phila Pa 1976)*. — 2011. — V. 36(3). — P. 230-242.
27. О.А. Шавловская. Остеоартроз: фокус на быстрое и максимально полное купирование боли. *Consilium Medicum*. — 2014. — V. 02. — P. 67-70.
28. <http://www.swallowingdifficulties.com/>
29. <http://www.iasp-pain.org/>
30. Teng J. et al. Lack of medication dose uniformity in commonly split tablets. *J Am Pharm Assoc*. — 2002. — V. 42(2). — P. 195-199.
31. Beckwith M.C., Feddema S.S., Barton R.G., Grave C. A guide to drug therapy in patients with enteral feeding tubes: dosage for selection and administration methods. *Hosp Pharmacy*. — 2004. — V. 39. — P. 225-37.
32. NEWT Guidelines for administration of medication to patients with enteral feeding tubes or swallowing difficulties. www.newtguidelines.com (Accessed June 2012).
33. Singh G., Triadafilopoulos G. Meloxicam has a low risk of serious gastrointestinal complication: pooled analysis of 27039 patients: the results of the IMPROVE trial // EULAR Congress. — 2001, Prague.
34. Bioequivalence study of a novel orodispersible tablet of meloxicam in a porous matrix after single-dose administration in healthy volunteers. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*. — V. 51, № 3. — 2013. — P. 234-243.
35. Singh G., Lanes S., Triadafilopoulos G. Risk of serious upper gastrointestinal and cardiovascular thromboembolic complications with meloxicam. *Am J Med*. — 2004. — V. 117(2). — P. 100-106.
36. Sanchez-Matienzo D., Arana A., Castellsague J., Perez-Gutthann S. Hepatic disorders in patients treated with COX-2 selective inhibitors or nonselective NSAIDs: a case/noncase analysis of spontaneous reports. *Clin Ther*. — 2006. — V. 28(8). — P. 1123-1132.
37. Rostom A., Goldkind L., Laine L. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and hepatic toxicity: a systematic review of randomized controlled trials in arthritis patients. *Clin Gastroenterol Hepatol*. — 2005, May. — V. 3(5). — P. 489-498.
38. Насонова В.А. Мелоксикам (мовалис) — селективный ингибитор ЦОГ-2 в клинической практике / В.А. Насонова // Науч. — практ. ревматол. — 2000. — № 4. — С. 16-21.
39. Цветкова Е.С. Оценка эффективности применения мовалиса при остеоартрозе и ревматоидном артрите (данные многоцентрового российского исследования) / Е.С. Цветкова // Науч. — практ. ревматол. — 2005. — № 2. — С. 29-31.
40. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. International MELISSA Study Group. *Meloxicam Large-scale International Study Safety Assessment* / C. Hawkey, A. Kahan, K. Steinbruck et al. // *Br. J. Rheumatol*. — 1998. — V. 37, № 9. — P. 937-945.
41. Dequeker J., Hawkey C., Kahan A. et al. Improvement in gastrointestinal tolerability on the selective cyclooxygenase (COX)-2 inhibitor meloxicam, compared with piroxicam: results of the Safety and Efficacy Large scale Evaluation of COX inhibiting Therapies (SELECT) trial in osteoarthritis. *Br J Rheumatol*. — 1998. — V. 37. — P. 946-51.
42. Hawkey C., Kahan A., Steinbruck K. et al. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. *International MELISSA Study Group. Meloxicam Large Scale International Study Safety Assessment*. *Br J Rheumatol*. — 1988. — V. 37. — P. 937-45.
43. Juni P., Rutjes A.W.S., Dieppe P.A. Are selective COX 2 inhibitors superior to traditional non steroidal anti-inflammatory drugs? *BMJ*. — 2002. — V. 324. — P. 1287-8.
44. Singh G., Ramey D., Triadafilopoulos G. Early experience with selective COX-2 inhibitors: Safety profile in over 340,000 patient years of use [abstract]. *Arthritis Rheum*. — 1996. — V. 39 Suppl. — P. S296.

Надана компаніїю «МОВІ ХЕЛС», збережена авторська стилістика статті.

Надійшла до редакції 29.06.2015