



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **114638** (13) **U**

(51) МПК (2017.01)

A61K 31/00

A61P 19/02 (2006.01)

A61P 9/12 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2016 10329	(72) Винахідник(и): Ждан В'ячеслав Миколайович (UA), Хайменова Галина Сергіївна (UA), Люлька Надія Олександрівна (UA), Скрипник Ігор Миколайович (UA), Мамонтова Тетяна Василівна (UA), Дубровінська Тетяна Володимирівна (UA)
(22) Дата подання заявки: 10.10.2016	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.03.2017	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.03.2017, Бюл.№ 5	(73) Власник(и): ВИЩИЙ ДЕРЖАВНИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД УКРАЇНИ "УКРАЇНЬСКА МЕДИЧНА СТОМАТОЛОГІЧНА АКАДЕМІЯ", вул. Шевченка, 23, м. Полтава, 36011 (UA)

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ОСТЕОАРТРИТУ У ПОЄДНАННІ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

(57) Реферат:

Спосіб лікування остеоартриту у поєднанні з артеріальною гіпертензією включає призначення нестероїдних протизапальних препаратів (диклофенак), міорелаксантів (мідокалм), бета-адреноблокаторів (бісопролол), інгібіторів ангіотензин перетворюючого ферменту (фозиноприл), діуретиків (гідрохлортіазид), блокаторів кальцієвих каналів (амлодипін). Додатково призначають лікарський препарат розувастатин по 20 мг 1 раз на добу протягом 12 днів.

UA 114638 U

Корисна модель належить до галузі медицини, а саме до внутрішніх хвороб та може бути використана у ревматології, кардіології та інших напрямках клінічної медицини для лікування та попередження прогресування остеоартриту, перебіг якого супроводжується серцево-судинною патологією.

Захворювання опорно-рухового апарата належать до числа найбільш поширених у осіб похилого та старечого віку. Серед них найчастішим є остеоартрит (ОА). Поширення ОА серед осіб старше 65 років становить 60-70 %, у цій же віковій групі у 50 % зустрічається артеріальна гіпертензія (АГ), причому частіше у жінок з надмірною масою тіла. Уражаються, головним чином, навантажувальні суглоби, такі як колінні і тазостегнові. Біль, який виникає, приносить фізичні страждання, обмежує здатність до пересування і самообслуговування, погіршує якість життя та призводить до інвалідизації хворих.

Основною патогенетичною ланкою розвитку остеоартриту поряд з дегенеративними змінами є хронічне запалення, в основі якого лежать активізація прозапальних медіаторів і порушення обміну холестерину. В ураженому суглобі посилюється продукція "прозапальних" цитокінів, циклооксигенази, які ініціюють реакції запалення і посилюють пошкодження хрящової тканини та оточуючих структур суглоба. Серцево-судинні захворювання є актуальною проблемою світової та національної медицини. Провідне місце серед серцево-судинних захворювань належить артеріальній гіпертензії (АГ).

Однією з причин, які призводять до формування АГ, є поступове накопичення структурних і функціональних змін артерій.

За даними літератури вміст прозапальних цитокінів (ІЛ-1(3), ІЛ-6, ФНП-α) збільшуються в крові при артеріальній гіпертензії. Формування АГ, поряд з іншими патогенетичними факторами, тісно пов'язане з наявністю латентного запального процесу в ендотелії судин, а його активність пов'язана зі збільшенням концентрації в крові прозапальних цитокінів. На сьогодні основною патогенетичною ланкою розвитку атеросклерозу як остеоартриту є хронічне запалення, в основі якого лежать активізація прозапальних медіаторів і порушення обміну холестерину (Наумов А. В., Шапуилова М. М., Вєрткин А. Л., Алексеева Л. И., Мендель О. И., Лучихина А. В. Остеоартроз и сердечно-сосудистые заболевания у лиц пожилого возраста, клинические и патогенетические взаимосвязи // Успехи геронтологии. "Эскулап". - СПб, 2010. - Т. 23. - № 2. - С. 304-313).

Лікування остеоартриту (ОА) у осіб, які страждають на артеріальну гіпертензію, являє собою складну задачу. Враховуючи вищеописані патогенетичні механізми, лікування пацієнтів з остеоартритом та артеріальною гіпертензією має бути направлене на зменшення больового синдрому, пригнічення активності запального процесу, стабілізацію артеріального тиску.

Відомий спосіб лікування хворих на остеоартрит, що включає пероральне використання нестероїдних протизапальних препаратів, який відрізняється тим, що додатково на вражені суглоби призначають аплікації з лікувальною сумішшю, до складу якої входять гепарин, но-шпа, проректин, димексид на 30-40 хв. протягом 15 днів з інтервалом в 3 місяці при такому співвідношенні компонентів (мас%): но-шпа 0,3-0,4; проректин 2,0-3,0; диклоберл 20,0-25,0; димексид-решта (Пат.України 41781 А, МПК А61К31/00. Спосіб лікування хворих на остеоартроз/ / винахідники:Ткаченко Т.І., Катеренчук І.П.,№2001042469; заявл. 12.04.2001; опубл. 17.09.2001, Бюл. № 8, 2001 р). Відомий спосіб передбачає використання для лікування остеоартриту нестероїдних протизапальних препаратів з подальшим аплікаціями, тобто препаратів, що відносяться до групи симптом-модифікуючих препаратів, дія яких спрямована на пригнічення болю в уражених суглобах.

Відомий, також, спосіб комплексного лікування остеоартриту, що включає застосування структурно-модифікуючого препарату та пентоксифіліну, який відрізняється тим, що як структурно-модифікуючий препарат застосовують терафлекс одночасно із застосуванням диклофенаку натрію, при цьому терафлекс застосовують в дозі 2 капсули/добу (1 капсула містить глюкозамін гідрохлорид 500 м т натрій хондроїтин сульфат 400 мг), диклофенак натрію в дозі 25мг/добу, пентоксифілін в дозі 300 мг/доб протягом місяця (Пат. України 11418, МПК А61К31/00. Спосіб комплексної терапії остеоартрозу/ Лисенко І.В. (UA); заявник та патентовласник: Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеско Академії медичних наук України (UA). № 200506740; заявл. 08.07.2005; опубл. 15.12.2005, Бюл. № 12, 2005 р.).

Проте пероральне використання великих доз нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), здатних зменшити суглобову біль, викликають ушкодження слизової оболонки верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, особливо, коли необхідне їх тривале використання. Крім локального впливу нестероїдні протизапальні препарати мають і системний вплив, обумовлений пригніченням синтезу простагландинів, що в свою чергу, викликає зменшення секреції слизового гелю, зниження секреції бікарбонатів, порушення кровообігу в слизовій

оболонці та призводить до порушення функціонування слизового бар'єру шлунково-кишкового тракту.

Крім того, нестероїдні протизапальні препарати, внаслідок пригнічення синтезу судинорозширювальних простагландинів, нерідко викликають дестабілізацію хворого з

5 артеріальною гіпертонією і розвиток гіпертонічних кризів.

Найбільш близьким до запропонованого способу є спосіб лікування артеріальної гіпертензії у поєднанні з остеоартритом та ожирінням, що включає використання стандартної базисної терапії, що включає призначення НПЗП (диклофенак), міорелаксантів (мідокалм), бета-адреноблокаторів (бісопролол), інгібіторів ангіотензин перетворюючого ферменту (фозиноприл), діуретиків (гідрохлортіазид), блокаторів кальцієвих каналів (амлодипін) (Бокарев

10 І.Н. Современные подходы к лечению первичной 10 артериальной гипертонии / И. Бокарев, Е. Матвиенко / Клиническая медицина. -2013. -№ 3. - С. 4-8).

Однак відомий спосіб недостатньо ефективний при лікуванні остеоартриту у сполученні з артеріальною гіпертензією за рахунок обмеженої дії базисної терапії і потребує застосування

15 нових більш ефективних засобів із захисним механізмом дії.

В основу корисної моделі поставлена задача розробити спосіб лікування остеоартриту у поєднанні з артеріальною гіпертензією, шляхом удосконалення відомого способу, досягти підбору лікувальних препаратів з широким спектром дії з урахуванням особливостей патогенетичних механізмів розвитку захворювання і забезпечити підвищення ступеню його

20 ефективності.

Поставлену задачу вирішують створенням способу лікування остеоартриту у поєднанні з артеріальною гіпертензією, що включає призначення НПЗП (диклофенак), бета-адреноблокаторів (бісопролол), інгібіторів ангіотензин перетворюючого ферменту (фозиноприл), діуретиків (гідрохлортіазид), блокаторів кальцієвих каналів (амлодипін), який,

25 згідно корисній моделі, відрізняється тим, що додатково призначають лікарський препарат розувастатин по 20 мг 1 раз на добу протягом 12 днів.

Спільною ознакою корисної моделі та прототипу є використання базисної терапії у лікуванні артеріальної гіпертензії у поєднанні з остеоартритом. Відмінною ознакою корисної моделі від прототипу є додаткове до базисної терапії використання лікарського препарату розувастатину.

30 Запропонований спосіб лікування остеоартриту у поєднанні з артеріальною гіпертензією здійснюють наступним чином. На фоні використання базисної терапії, що включає призначення НТЗП (диклофенак), міорелаксантів (мідокалм), бета-адреноблокаторів (бісопролол), інгібіторів ангіотензин перетворюючого ферменту (фозиноприл), діуретиків (гідрохлортіазид), блокаторів кальцієвих каналів (амлодипін), додатково призначають лікарський препарат

35 розувастатин по 20 мг 1 раз на добу протягом 12 днів. Розувастатин - гіполіпідемічний засіб з групи статинів, селективний і конкурентний інгібітор ГМГ-КоА-редуктази ферменту, що перетворює ГМГ-КоА в мевалонат, попередник холестерину. Первинним місцем дії розувастатину є печінка, де здійснюється регулювання рівня ХС Інгібування активності ГМГ-

40 КоА-редуктази призводить до серії послідовних реакцій, в результаті яких знижується внутрішньоклітинний вміст холестерину і відбувається компенсаторне підвищення активності ЛПНЩ-рецепторів і відповідно прискорення катаболізму холестерину (Хс) ЛПНЩ. Крім гіполіпідемічної дії, він позитивно впливає на судинну стінку при дисфункції ендотелію (доклінічна ознака раннього атеросклерозу), покращує реологічні властивості крові, має антиоксидантні, антипроліферативні властивості. Розувастатин накопичується в печінці. Vd

45 приблизно 134 л. Зв'язування з білками плазми (переважно з альбуміном) становить приблизно 90 %. Розувастатин показаний при первинній гіперхолестеринемії (за винятком сімейної гетерозиготної гіперхолестеринемії) або змішаній дисліпідемії (тип ІІb) як доповнення до дієтотерапії. Для профілактики серцево-судинних порушень, для зниження ризику виникнення

50 серйозних серцево-судинних порушень у дорослих пацієнтів з підвищеним ризиком розвитку атеросклеротичних серцево-судинних захворювань, про що свідчить наявність таких факторів ризику, як вік, АГ, низький рівень ХС ЛПВЩ, підвищений рівень СРБ, куріння або наявність в сімейному анамнезі раннього розвитку ішемічної хвороби серця. Препарат є одним з найбільш

досліджених статинів - його вплив було вивчено на більш ніж 170 тисяч осіб.

Приклад: Хвора М, 65 років. Звернулася до ревматологічного відділення Полтавської обласної клінічної лікарні ім. М.В. Скліфосовського спільно з кафедрою сімейної медицини і терапії УМСА, зі скаргами на виражений біль в правому та лівому колінних суглобах при тривалому перебуванні у вертикальному положенні та при тривалому фізичному навантаженні, при спусканні зі сходів відчуває біль та хрускіт у суглобах. Вперше біль виник 6 років тому, коли з'явилися біль, почервоніння та набряк правого колінного суглоба. Лікувалась амбулаторно з

60 використанням НПЗП (диклофенак 75 мг внутрішньом'язово 5 днів 1 раз на добу, мідокалм 1 мл

в/м 5 днів 1 раз на добу). Після проведеного лікування стан дещо покращився, але після 2 тижнів стан знову погіршився (посилились вищеописані скарги). Майже постійно приймає диклофенак 100 мг 1 раз на добу.

Об'єктивно: болючість, набряклість, збільшення в розмірах правого і лівого колінних суглобів, обмеження пасивних і активних рухів. АТ 160/100 мм рт.ст. ЧСС 72 за 1 хв. Тони серця ритмічні, звучні, акцент II тону над аортою. Пульс 72 за хв. ритмічний, напружений. ЧД 18 за хв. Над легенями дихання везикулярне, хрипи не вислуховуються. Симптом Пастернацького негативний. Зріст - 160 см, маса тіла - 78 кг. ІМТ -31.

Були проведені клініко-діагностичні обстеження: гемоглобін - 134 г/л, еритроцити - $4,0 \times 10^{12}$ /л, колірний показник - 0,97, тромбоцити - 264×10^9 /л, лейкоцити - $7,3 \times 10^9$ /л, паличкоядерні лейкоцити - 1 %, сегментоядерні лейкоцити - 74 %, еозинофіли - 3 %, базофіли - 0 %. лімфоцити 30-17 %, моноцити - 5 %, ШОЕ - 23 мм/год. СРБ - 384 мг/л, сіалові кислоти - 4,2 ммоль/л, фібриноген - 4,5 г/л, сечовина - 4,5 ммоль/л, креатинін - 80 мкмоль/л, загальний білок - 71 г/л, Загальний аналіз сечі: жовта, прозора, питома вага 1020, білок, цукор не виявлений, лейкоцити 5-4 екземплярів у полі зору, епітелій перехідний 4-5 екземплярів у полі зору, циліндри не виявлені, кристали оксалатів небагато, швидкість клубочкової фільтрації 96 мл/хв., ФНП-α - 63,4 35 пкг/мл, ІЛ-6-30,2 пкг/мл, ІЛ-1 (3-50,7 пкг/мл).

При рентгенологічному дослідженні колінних суглобів виявлено звуження суглобових поверхонь, що відповідає II стадії остеоартриту. При ультразвуковому дослідженні колінних суглобів були виявлені ознаки звуження суглобової щілини правого та лівого колінних суглобів, кіста Бейкера правого колінного суглоба, стан зв'язок та м'язів без особливостей. Рівень болю за шкалою ВАШ склав 82 мм, за шкалою 40 WOMAC 147 балів. З приводу цього було призначено лікування запропонованим способом лікування.

Після проведених обстежень за сукупністю клінічних та рентгенологічних даних встановлений клінічний діагноз: Остеоартрит колінних суглобів II стадії у фазі загострення, ПФС II. Гіпертонічна хвороба II стадія (гіпертензивне серце: гіпертрофія лівого шлуночка. СНО ст., ФК Іст.), II ступінь, дуже високий ризик.

Хворій було призначено лікування запропонованим способом: базова терапія включала в себе бета-адреноблокатор (бісопролол), інгібітор ангіотензин перетворюючого ферменту (фозиноприл), діуретик (гідрохлортіазид), блокатор кальцієвих каналів (амлодипін), додатково до базисної терапії був призначений лікарський препарат розувастатин по 20 мг 1 раз на добу протягом 12 днів. Артеріальний тиск контролювався в межах систолічний 130 ± 7 мм рт. ст., діастолічний 81 ± 3 мм рт. ст., перебіг захворювання до початку застосування розувастатину було стабільне, підвищення артеріального тиску не реєструвалося протягом лікування.

Критеріями ефективності лікування були: біль, фізична функція, якість життя пацієнтів і активність запального процесу, обстеження пацієнтів проводилось двічі: до початку лікування і на 12 день лікування. Вивчення больового синдрому проводилося шляхом самооцінки болю з використанням візуально-аналогової шкали (ВАШ), яка представляє собою горизонтальну пряму довжиною 10 см (0 см - немає болю, 10 - максимально виражена біль). При цьому пацієнтка наносила вертикальну риску в зоні, відповідної, за уявленням, рівнем вираженості больового синдрому.

Запропонованим способом було проліковано 30 хворих на остеоартрит у поєднанні з артеріальною гіпертензією (11 чоловіків, 19 жінок, середній вік 61 ± 7 років), які страждають ОА в стадії загострення. Діагноз встановлювався на підставі критеріїв Американської ревматологічної асоціації за сукупністю клінічних та рентгенологічних даних. У дослідження включалися пацієнти, які не отримували НПЗП. У всіх хворих мала місце супутня артеріальна гіпертензія II стадії, II ступінь, високий ризик, середня тривалість захворювання $9,4 \pm 1,2$ років. На момент включення в дослідження пацієнти отримували комбіновану гіпотензивну терапію, яка включала в себе бета-адреноблокатори (бісопролол), інгібітори ангіотензин перетворюючого ферменту (фозиноприл), діуретики (гідрохлортіазид), блокатори кальцієвих каналів (амлодипін). Артеріальний тиск контролювався в межах систолічний 130 ± 7 мм рт. ст., діастолічний 81 ± 3 мм рт. ст., в перебіг захворювання до початку застосування розувастатину було стабільне, підвищення артеріального тиску не реєструвалося протягом як мінімум 3 місяців. Всі хворі протягом періоду лікування продовжували приймати базисну гіпотензивну терапію. Критеріями виключення з дослідження були: суглобовий синдром іншої етіології, вік хворих молодше 18 років, гострий коронарний синдром, порушення мозкового кровообігу протягом 3 місяців до початку лікування, передбачувана тривалість життя пацієнта менше 6 місяців, зловживання алкоголем. Розувастатин призначали по 20 мг 1 раз на добу протягом 12 днів.

Критеріями ефективності лікування були: біль, фізична функція, якість життя пацієнтів і активність запального процесу, обстеження пацієнтів проводилось двічі: до початку лікування і на 12 день лікування. Вивчення больового синдрому проводилося шляхом самооцінки болю з використанням візуально-аналогової шкали (ВАШ), яка представляє собою горизонтальну пряму довжиною 10 см (0 см - немає болю, 10 - максимально виражена біль). При цьому пацієнти наносили вертикальну риску в зоні, відповідної, за їхніми уявленнями, рівнем вираженості больового синдрому. Шляхом вимірювання відстані від нульової точки проводилася кількісна оцінка вираженості болю. Фізична функція оцінювалася за допомогою альгофункціональних індексів Лекена і Стенфордської анкети оцінки здоров'я Health Assessment Questionnaire (HAQ). Якість життя пацієнта визначалася за опитувальником European Quality of life Questionnaire (EQ-5D). Активність захворювання контролювалася за допомогою визначення рівня лейкоцитів, С-реактивного білка і ШОЕ в крові хворих. Вплив на перебіг гіпертонічної хвороби оцінювали за рівнем систолічного і діастолічного АТ, який визначався аускультативно методом Короткова. До початку дослідження пацієнти навчалися вимірювання ЧСС і АТ. Протягом всього дослідження пацієнти вели щоденник, де реєстрували показники ЧСС і АТ вранці, в денний час і ввечері. Один раз в тиждень контроль ЧСС та АТ здійснювався медичним працівником на базі клініки. Застосування розувастатину у даної категорії хворих дозволяє зменшити больовий синдром, поліпшити функцію суглобів, знизити активність захворювання і підвищити якість життя пацієнтів. До того ж розувастатин не впливає на рівень систолічного і діастолічного артеріального тиску і може використовуватися при супутній артеріальній гіпертензії.

Таким чином, можна зробити висновки: застосування розувастатину позитивно впливає при загостренні остеоартриту, що дозволяє уникнути призначення НПЗП, які мають ряд побічних ефектів.

Лікування запропонованим способом лікування остеоартриту у поєднанні з артеріальною гіпертензією з застосуванням розувастатину на фоні базисної терапії надає позитивний ефект при загостренні остеоартриту: викликає зменшення больового синдрому, поліпшення функції суглобів, зниження активності захворювання і підвищення якості життя пацієнтів. Розувастатин не впливає на рівень систолічного і діастолічного артеріального тиску і частоту серцевих скорочень і може бути використаний у хворих остеоартритом з супутньою гіпертонічною хворобою.

Запропонований спосіб апробований та впроваджений на базі ревматологічного відділення Полтавської обласної клінічної лікарні ім. М.В. Скліфосовського спільно з кафедрою сімейної медицини і терапії ВДНЗУ "УМСА" має суттєві переваги у порівнянні з відомим способом і тому може бути рекомендований для поширеного використання в клінічній практиці.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб лікування остеоартриту у поєднанні з артеріальною гіпертензією, що включає призначення нестероїдних протизапальних препаратів (диклофенак), міорелаксантів (мідокалм), бета-адреноблокаторів (бісопролол), інгібіторів ангіотензин перетворюючого ферменту (фозиноприл), діуретиків (гідрохлортiazид), блокаторів кальцієвих каналів (амлодипін), який **відрізняється** тим, що додатково призначають лікарський препарат розувастатин по 20 мг 1 раз на добу протягом 12 днів.

Комп'ютерна верстка В. Мацело

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601