



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **42839** (13) **U**
(51) МПК (2009)
A61K 31/00
A61K 31/14

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ОСТЕОПЕНІЧНОГО СИНДРОМУ У ЖІНОК В ПОСТМЕНОПАУЗУ З ЗАХВОРЮВАННЯМИ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ

1

(21) u200901190
(22) 13.02.2009
(24) 27.07.2009
(46) 27.07.2009, Бюл.№ 14, 2009 р.
(72) НІШКУМАЙ ОЛЬГА ІВАНІВНА, ІВАНОВА ЛАРИСА МИКОЛАЇВНА
(73) НІШКУМАЙ ОЛЬГА ІВАНІВНА, ІВАНОВА ЛАРИСА МИКОЛАЇВНА
(57) 1. Спосіб лікування остеопенічного синдрому у

2

жінок в постменопаузу з захворюваннями серцево-судинної системи, що включає введення препаратів кальцію та вітаміну Д₃, який **відрізняється** тим, що додатково хворим призначається препарат бівалос.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що бівалос вводять внутрішньо по 2 г водного розчину, 1 раз на добу, протягом 6 місяців поспіль.

Корисна модель відноситься до галузі медицини, а саме до способів лікування внутрішніх хвороб.

Актуальність корисної моделі пов'язана з поширенням ранньої менопаузи, яка призводить до розвитку остеопорозу у жінок з підвищенням ризику переломів кісток. В патогенезі розвитку остеопорозу в постменопаузі головна роль, належить процесам стимуляції остеокластогенезу.

Існує спосіб лікування остеопенічного синдрому у жінок в менопаузі з застосуванням антирезорбентів групи бісфосфонатів (Поворознюк В.В., Григорьева Н.В. Менопауза та остеопороз. - К., 2005. - С.332-333). Однак, даний препарат впливає тільки на пригнічення резорбції шляхом гальмування остеокластів.

До недоліків найближчого аналога відносяться відсутність впливу на механізм кісткоутворення, що є одним з патогенетичних ланок порушення мікроархітекtonіки кісток у жінок в постменопаузі. Однак оскільки інших способів лікування остеопенічного синдрому у жінок в менопаузі із захворюваннями серцево-судинної системи не існує, він був обраний як найближчий аналог.

Заявлена корисна модель дозволяє застосування препарату, який не тільки може впливати на резорбцію кісток, але й на кісткоутворення, що дає більш виражений приріст мінеральної щільності кісток (МЩК). Спосіб відрізняється тим, що при лікуванні бівалосом відбувається підвищення експресії остеобластами рівню остеопротегерину (ОПГ), який є негативним регулятором остеокластів, а також пригнічує експресію RANKL - регуля-

тора активності та диференціровки остеокластів, в наслідок чого значно підвищується МЩК та знижується ризик переломів кісток.

Спосіб технічно простий та може бути рекомендований для поширеного використання в умовах клінік загальнотерапевтичного профілю.

Задача корисної моделі - підвищення ефективності існуючого способу шляхом лікування препаратом групи стронцію ранелату (Бівалос) за оцінкою його впливу на стан МЩК у жінок в постменопаузі з захворюваннями серцево-судинної системи.

Для реалізації задачі корисної моделі авторами пропонується введення бівалосу по 2г (1 пакетик) розчиняти у склянці води і вводити між прийомом їжі 1 раз на добу, протягом 6 місяців.

Заявлений спосіб здійснюється таким чином. У хворих менопаузальних жінок на кардіальну патологію беруть кров з вени в кількості 1-5мл, з якої виділяють сироватку. Застосований нами спосіб визначення маркерів кісткового метаболізму ґрунтується на використанні аналітичних методів, з яких найбільш чутливим і доступним методом кількісного дослідження є імуноферментний аналіз (ІФА). Рівень маркерів резорбції (С-термінальний тепепептид CrossLaps) вивчався імуноферментним методом за допомогою набору сертифікованих в Україні тест-систем "Serum CrossLaps ELISA" фірми "Nordicbiosciens" (Данія). Рівень маркерів формування (остекальцину) вивчався імуноферментним методом сертифікованих в Україні тест-систем на наборі "Osteocalcin ELISA" фірми "Nordicbiosciens" (Данія). Визначали рівень ОСП

(13) **U**
(11) **42839**
(19) **UA**

гетерогенним методом на наборі сертифікованих в Україні тест-систем "human Osteoprotegerin Instant ELISA" виробництва "Bender MedSystems" (Австрія).

Всім хворим проводилася ультразвукова денситометрія на денситометрі "Achiffes+" фірми "Lunar" (США) з визначенням Т-індексу - відхилення від референтного значення пікової кісткової маси здорових людей. Остеопенія I ст. діагностували при значенні Т від -1,0 до -1,5 SD, II ст. - від (-1,5 до -2 SD), III ст. від (-2,0 до -2,5 SD). Остеопороз діагностували при Т-індексу менш (-2,5 SD).

При розробці заявленого способу оцінки ефективності антирезорбентів у постменопаузальних жінок з кардіальною патологією, нами було обстежено дві групи хворих - перша (15 осіб), яка лікувалася бівалосом та друга (17 осіб), які приймали препарат групи бісфосфонатів (Алендрос).

Хворі першої групи одержували лікування остеопенічного синдрому у жінок в постменопаузу з захворюваннями серцево-судинної системи згідно

до заявленого способу та хворі другої групи - згідно до існуючого способу-прототипу.

В обох групах паралельно проводили обстеження за допомогою виявлення найбільш ефективного способу лікування остеопенічного синдрому. У жінок у постменопаузу, хворих на кардіальну патологію були виявлено суттєве зменшення Т-індексу - в 1,68 разів в першій групі та 1,58 разів у другій ($P < 0,01$). Вміст СТК та ОК не виходили за межі норми. Відмічено значне зменшення рівню ОПГ у крові. Концентрація ОПГ була менше нижньої межі норми в 4,38 разів в першій групі і в 4,44 разів - в другій ($18,24 \pm 0,83$ нг/мл і $17,98 \pm 0,87$ нг/мл відповідно; $P < 0,01$). Таким чином, при серцево-судинних захворюваннях у жінок в період менопаузи відмічається порушення остеосинтезу. Показово, що вірогідні різниці між показниками у хворих першої та другої групи до початку лікування не було ($P > 0,05-0,1$). Обидві групи обстежених, як в клінічному плані, так і в лабораторному відношенні були одно типовими (див. таблицю).

Таблиця

Визначення рівнів маркерів кісткового метаболізму

Показники	Норма	Перша група (заявлений) n=15		Друга група (прототип) n=17	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Т-індекс (SD)	до -1,0.	-1,68±0,08	-1,50±0,07*	-1,58±0,05	-1,54±0,03
СТП (нг/мл)	0,112-0,738	0,38±0,0502	0,18±0,04*	0,27±0,03	0,25±0,28
ОК (нг/мл)	8,4-33,9	7,9±0,3	10,37±0,7*	8,67±0,02	8,64±0,03
ОПГ (нг/мл)	80-100	18,24±0,83	39,24±0,73*	17,98±0,87	22,68±0,94*

Примітка: * - достовірна різниця показників у порівнянні з групою після лікування, $P < 0,05$.

З таблиці видно, що в першій групі, яка приймала бівалос відбувалося достовірне збільшення Т-індексу в 1,12 рази: ($P < 0,05$) при порівнянні з початковим рівнем, тоді як в другій групі (прототип) - 1,02 рази ($P > 0,1$), тобто відбувалося зростання МЦК. Водночас спостерігалось вірогідне підвищення підвищення маркеру формування кісток. Так, рівень ОПГ в першій групі підвищився в 2,15 разів і складав у середньому $39,24 \pm 0,73$ ($P < 0,05$), тоді як у хворих другої групи його вміст зростав в 1,26 разів ($22,68 \pm 0,94$; $P < 0,05$). Отже, пацієнтки, які приймали алендрос (спосіб-прототип), відмічалася лише тенденція до зниження показників Т-індексу та маркеру резорбції кісток, але, не було відмічено змін показника маркеру кісткоутворення.

Отримані дані дозволяють підтвердити високу ефективність заявленого способу лікування препаратом бівалос та його вплив на стан мінеральної щільності кісток у постменопаузальних жінок з захворюваннями серцево-судинної системи та ефективність його використання в клінічній практиці.

Наводимо конкретні приклади використання запропонованого методу.

Приклад 1

Хвора 3, віком 49 років, приватний підприємець.

Скаржиться на дратівливість, біль в області серця при підвищенні артеріального тиску до 160

та 90 мм рт. ст. порушення ритму серця, сексуальні розлади. Хворіє на гіпертонічну хворобу з настанням менопаузи. Відмічає вищезазначені скарги протягом 3 років. Об'єктивний стан: задовільний, шкіра - бліда, волога. Периферійні набряки відсутні. При об'єктивному дослідженні в легенях везикулярне дихання, хрипів немає, частота дихання 16 за хвилину. Перкуторно межі серця в нормі. Аускультативно тони приглушені, ритмічні. АТ 150/75 мм. рт. ст. ЧСС - 78 уд/хв., живіт при пальпації м'який, безболісний. Печінка по краю реберної дуги. Симптом Пастернацького негативний з обох сторін.

ЕКГ-дослідження: ритм синусовий, правильний, ЧСС 75 ударів за хв. Без патології. Ехокардіографія: розміри камер серця у нормі, ураження клапанного апарату відсутнє, скоротлива функція лівого шлуночка в нормі.

Дані ультразвукової денситометрії: Т-індекс - 1,52 SD. Маркери кісткового метаболізму: СТП - 0,74 нг/мл, ОК - 8,2 нг/мл, ОПГ - 17,85 нг/мл. Відмічається початкові зміни МЦК: зменшення Т-індексу на рівні остеопенії, незначне підвищення рівня маркера резорбції кісток та зменшення індексу формування кісток. Було призначено препарат алендрос по 10 мг, протягом 6 місяців (спосіб-найближчий аналог). Ефективність лікування оцінювали через 6 місяців.

При повторній госпіталізації поряд з біохімічним та імунологічним дослідженням було визначено

но маркери кісткового метаболізму та проведена ультразвукова денситометрія.

Дані ультразвукової денситометрії: Т-індекс - 1,50 SD. Маркери кісткового метаболізму: СТП - 0,7нг/мл, ОК - 8,1нг/мл, ОПГ - 19,24нг/мл. Заключення: несуттєве зменшення Т-індексу та маркеру резорбції без зміни маркеру формування кісток.

Через 1 місяць у хворої відбувся перелом променевої кістки низькоенергетичного характеру.

Таким чином, використання найближчого аналога вказує на відсутність впливу на механізми кісткоутворення та значного підвищення якості кісток, що виражено у незначному прирості Т-індексу тільки внаслідок гальмування процесів резорбції.

Приклад 2

Хвора О., 50 років, робітниця профкому.

З анамнезу тривалість менопаузи - 5 років. Діагноз: Гіпертонічна хвороба. Клімактеричний синдром.

Скаржиться на головний біль при підвищенні артеріального тиску понад 150 та 90мм. рт. ст., серцебиття, сексуальні розлади, погіршення стану відмічає протягом 2 років, коли став коливатися артеріальний тиск.

Об'єктивний стан: задовільний, шкіра бліда, волога. Периферійні набряки відсутні. При об'єктивному дослідженні в легенях везікулярне дихання, хрипів немає, частота дихання 16 за хвилину. Перкуторно межі серця в нормі. Аускультативно тони приглушені, ритмічні. АТ 139/80мм. рт. ст. ЧСС - 75уд/хв. живіт при пальпації м'який, безболісний. Печінка по краю реберної дути. Симптом Пастернацького негативний з обох сторін.

ЕКГ-дослідження: ритм синусовий, правильний, ЧСС 75 ударів за хв. Без патології. Ехокардіогра-

фія: розміри камер серця у нормі, ураження клапанного апарату відсутнє, скоротлива функція лівого шлуночка в нормі.

Дані ультразвукової денситометрії: Т-індекс - 1,57 SD. Маркери кісткового метаболізму: СТП - 0,78нг/мл, ОК - 8,5нг/мл, ОПГ - 18,16нг/мл. За даними оцінки кісткового метаболізму визначається зниження МЩК за рахунок підвищення резорбції, на що вказують рівень СТП. Формування кісток за даними ОПГ. Було призначено поряд з стандартною терапією препарати кальцію та препарат бівалос по 2г, протягом 6 місяців.

Після лікування, було проведено повторне обстеження.

Виявилось: Т-індекс - 1,42 SD, Маркери кісткового метаболізму: СТП - 0,36нг/мл, ОК - 8,76нг/мл, ОПГ - 28,22нг/мл. Як видно з результатів, відбулося покращення показнику Т-індексу, зменшення маркерів резорбції та підвищення маркерів формування кісток. Протягом року хвора відчула значне підвищення фізичної активності, відсутність переломів кісток.

Таким чином, наведені дані свідчать про ефективність заявленого способу лікування остеопенічного синдрому у жінок в постменопаузу з захворюваннями серцево-судинної системи за допомогою застосування препарату стронцію ранелату (Бівалос). Заявлений спосіб характеризується доброю переносимістю, відсутністю токсичних та алергічних реакцій на введення бівалосу. Бівалос є в достатній кількості в аптечній мережі України, доступний за ціною. Спосіб не потребує коштовних препаратів, економічно корисний має суттєві переваги відносно прототипу і може бути рекомендований для використання в клінічній практиці.