



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **112339** (13) **U**
(51) МПК (2016.01)

A61K 33/06 (2006.01)

A61K 47/02 (2006.01)

A61P 19/10 (2006.01)

A61P 9/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2016 06645**

(22) Дата подання заявки: **17.06.2016**

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **12.12.2016**

(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: **12.12.2016, Бюл.№ 23**

(72) Винахідник(и):

**Кирилюк Михайло Лазарович (UA),
Кирилюк Наталія Вікторівна (UA),
Атанова Яна Олегівна (UA)**

(73) Власник(и):

**УКРАЇНСЬКИЙ НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ
ЦЕНТР ЕНДОКРИННОЇ ХІРУРГІЇ,
ТРАНСПЛАНТАЦІЇ ЕНДОКРИННИХ
ОРГАНІВ І ТКАНИН МОЗ УКРАЇНИ,
Кловський узвіз, 13-А, м. Київ, 01021 (UA)**

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ПОРУШЕНЬ МІНЕРАЛЬНОЇ ЩІЛЬНОСТІ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ ПРИ СУБКЛІНІЧНОМУ СИНДРОМІ КУШИНГА У СПОЛУЧЕННІ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

(57) Реферат:

Спосіб лікування порушень мінеральної щільності кісткової тканини при субклінічному синдромі Кушинга у сполученні із цукровим діабетом 2 типу. На тлі застосування цукрознижувальної терапії у комплексній терапії застосовують магнію оротату дигідрат по 1,0 г тричі на день перед їжею перші 7 днів, далі по 0,5 г 3 рази на добу тривалістю 9-12 місяців.

UA 112339 U

Корисна модель належить до галузі медицини, а саме ендокринології та травматології.

Синдром Кушинга (СК) або гіперкортизолізм включає в себе велику групу ознак і прогресуючих симптомів, які відображають тривалий і надмірно високий вплив глюкокортикоїдів на тканини. Ранні ознаки гіперкортизолізму включають в себе ожиріння (86 %), артеріальну гіпертензію (68 %), порушення толерантності до вуглеводів (45 %) [9]. Проблема діагностики СК найбільш актуальна з точки зору субклінічного варіанта цього захворювання. За даними низки досліджень, незважаючи на відсутність типових клінічних проявів, у пацієнтів з субклінічним СК значно частіше виявляються надмірна маса тіла, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет (ЦД) 2 типу, репродуктивні розлади і остеопороз [6].

Одними із хронічних ускладнень ЦД 2 типу, особливо на тлі СК, є гіперкальціурія (зниження органічної складової кісткової матриці за рахунок катаболізму білків при глюконеогенезі), гіпомагніємія (при гіперглікемії знижується тубулярна реабсорбція магнію в нирках та зменшується його рівень в плазмі крові) і втрата кісткових мінеральних компонентів (діабетична остеоартропатія) [2, 4, 8]. Відомо, що ЦД 2 типу є однією з найчастіших причин гіпомагніємії, поширеність якої становить 13,0-47,7 % [7]. Баланс Mg^{2+} модулює трансмембранний потік глюкози у м'язи, гепатоцити, нейрони, перешкоджаючи формуванню інсулінрезистентності та ЦД 2 типу [5].

Таким чином, хворі на субклінічний СК у сполученні із ЦД 2 типу потребують одночасного відновлення кісткової матриці та нормалізації вмісту магнію в крові.

Існує спосіб відновлення кісткової тканини та фосфорно-кальцієвого обміну при СК, що постраждали від катаболізму білків кісткового матриксу, за рахунок протекторного ефекту нестероїдного стимулятора репарації оротату калію у дітей, що приймали інгалаційні кортикостероїди [1]. Проте, це були хворі на бронхіальну астму.

За найближчий аналог прийнятий спосіб лікування остеопорозу при ЦД 2 типу у дорослих осіб, що включає застосування на тлі комплексної цукрознижуючої терапії препарату калію оротату по 0,5 г тричі на день тривалістю 3-9 місяців [3], який за рахунок анаболічного ефекту поліпшує процеси остеосинтезу та клінічний перебіг остеопорозу. Головним лікувальним ефектом оротової кислоти є її участь у синтезі піримідинових основ на шляху біосинтезу нуклеїнових кислот (ДНК та РНК) клітин і залежного від них синтезу білків. Недоліком найближчого аналога є застосування калієвої солі оротової кислоти, яка не нормалізує вміст магнію в крові.

В основу корисної моделі поставлена задача удосконалення способу лікування порушень мінеральної щільності кісткової тканини шляхом застосування магнію оротату дигідрату, що забезпечить нестероїдний анаболічний вплив на органічну матрицю кісткової тканини, фіксацію кальцію в кістковій тканині, буде сприяти нормалізації вмісту в крові магнію та тим самим дозволить підвищити ефективність лікування хворих на субклінічний синдром Кушинга та цукровий діабет 2 типу у сполученні із остеопенією чи остеопорозом.

Поставлена задача вирішується тим, що у способі лікування хворих із субклінічним СК та ЦД 2 типу на тлі застосування цукрознижуючої терапії, згідно з корисною моделлю, у комплексній терапії застосовують магнію оротату дигідрат по 1,0 г тричі на день перед їжею перші 7 днів, далі по 0,5 г 3 рази на добу тривалістю 9-12 місяців. Якщо причина субклінічного СК була усунена та прояви ЦД 2 типу зникли, то приймання магнію оротату дигідрату можна закінчити.

Клінічний ефект оцінюється за показниками мінерального обміну (вміст магнію в крові, добова екскреція кальцію із сечею), маркерами остеосинтезу (остеокальцин) та остеодеструкції (β -CrossLaps), DEXA -двоенергетична рентгенівська абсорбціометрія (Dual Energy X-ray Absorptiometry) за необхідністю. Біохімічний контроль проводиться кожні 3 місяці, радіологічний - 1 раз на рік.

Заявлений спосіб пояснюється прикладами конкретного виконання.

Приклад 1.

Пацієнт В., 37 років, звернувся по консультацію до ендокринолога УНПЦЕХ, ТЕОіТ з приводу ожиріння. На підставі клінічного огляду ендокринолога лабораторного обстеження (глікований гемоглобін 8,2 %, гіперінсулінемія натще, кортизол крові натще в 8.00 27,4 мкг/дл, кортизол крові після нічного супресивного тесту з 1 мг дексаметазону 6,37 мкг/дл, остеокальцин 26,2 нг/мл, β -CrossLaps 0,836 нг/мл, магній крові 0,47 ммоль/л, гіперкальціурія, добова екскреція кортизола із сечею 470 нмоль/добу) пацієнту було встановлено діагноз: субклінічний СК, ендокринне ожиріння 1 ступеня ($IMT=36,3 \text{ кг/м}^2$), цукровий діабет 2-го типу, середнього ступеня важкості, декомпенсація. Остеопенічний синдром. Пацієнту призначили цукрознижувальну терапію та рекомендували приймання магнію оротату дигідрат по 1,0 г тричі на день перед їжею перші 7 днів, далі по 0,5 г 3 рази на добу тривалістю 9 місяців. В результаті комплексного 9-місячного лікування із застосуванням магнію оротату дигідрату лабораторне обстеження

показало збільшення концентрації остеокальцину крові до 37,2 нг/мл (вікова норма 14-42), зменшення концентрації β -CrossLaps до 0,610 нг/мл (вікова норма < 580), стабілізацію вуглеводного обміну, нормалізацію вмісту магнію в крові та нормокальціурію. Після додаткового обстеження та встановлення причини субклінічного СК пацієнта було прооперовано, після чого ознаки ЦД 2 типу нівелювалися.

Приклад 2.

Пацієнтка К., 29 років, звернулася до ендокринолога поліклініки УНПЦЕХ, ТЕОіТ по консультацію після обстеження у гінеколога з приводу порушення менструального циклу, ожиріння та підозри на синдром Кушинга. Вважає себе хворою протягом останніх 7 років, коли почала повніти та з'явилися стрії на бічній поверхні живота. Цукровий діабет 2 типу був виявлений 3 роки тому. Діабет контролює дієтою, прийомом метформіну 2000 мг на добу. На підставі даних анамнезу, об'єктивного, інструментального та лабораторного обстеження (МРТ гіпофіза, глікований гемоглобін 6,9 %, гіперінсулінемія натще, кортизол крові натще в 8.00 28,6 мкг/дл, АКТГ крові 69,7 пг/мл, негативна дексаметазонова проба, остеокальцин 31,3 нг/мл, β -CrossLaps 0,596 нг/мл, магній крові 0,61 ммоль/л, помірна гіперкальціурія, добова екскреція кортизола із сечею 285 нмоль/добу) пацієнтці було скореговано діагноз: пубертатний диспитуїтаризм, гіперкортизолізм, гіпоталамічне ожиріння 2 ступеня (ІМТ=40,2 кг/м²), цукровий діабет 2-го типу, легкого ступеня, субкомпенсація, остеопенія (Т-критерій (-1,1SD)).

Пацієнтці було подовжено антигіперглікемічну терапію та рекомендовано прийом магнію оротату дигідрат по 0,5 г тричі на день протягом 12 місяців. В результаті лікування остеопенічного синдрому у пацієнтки покращились показники денситометрії (Т-критерій (-0,2SD) - норма), нормалізувався вміст в крові маркеру остеодеструкції, магнію, зникла кальціурія.

За заявленим способом проліковано 13 осіб різного віку із субклінічним СК та ЦД 2 типу з ожирінням. Проведений аналіз показав можливість підвищення ефективності лікування порушень мінерального обміну у хворих на субклінічний СК і ЦД 2 типу та використання заявленого способу в установах ендокринологічного профілю.

Джерела інформації:

1. Домницкая Т.М., Трошина С.В. Влияние оротата калия на отдельные показатели апоптоза и кальциевого гомеостаза у детей в фазе ремиссии бронхиальной астмы // Современная педиатрия. Научно-практический журнал. - 2005. - № 3. - С. 46-49.

2. Мануленко В.В., Шишкин А.Н., Дабетическая остеопатия // Вестник Санкт-Петербургского университета. - 2008. - Сер. 11, Вып. 3. - С. 70-79.

3. Пат. на корисну модель 105744 UA, МПК А61К (2016.01), А61Р 19/10 (2006.01), А61Р 3/14 (2006.01), С07F 1/06 (2006/01). Спосіб лікування постменопаузального остеопорозу при цукровому діабеті 2 типу [Текст] / М.Л. Кирилюк (UA), Л.В. Щекатурова (UA), О.Е. Третьак (UA): заявник і патентовласник Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України (UA). №u201506256; 24.06.15; опубл. 11.04.16. Бюл. №7.

4. Порушення мінеральної щільності кісткової тканини у хворих на цукровий діабет / Н.В. Пасечко, А.М. Швед, Л.П. Мартинюк [та ін.] // Вісн. наук, досліджень. - 2004. - № 4. - С. 71-72.

5. Суслик Г.І. Особливості вмісту мікроелементів у крові хворих на цукровий діабет 2-го типу з ожирінням // Експер. та клін. фізіологія та біохімія, - 2012. - №3. - С. 54-59.

6. Трошина Е.А., Бельцевич Д.Г., Молашенко Н.В., Газизова Д.О. Диагностика, дифференциальная диагностика и лечение эндогенного гиперкортицизма // Проблемы эндокринологии. - 2010. - 2. - С. 53-63.

7. Шостак Н.А., Погонченкова И.В., Рашид М.А., Карпова Н.Ю., Ядров М.Е., Суляхина Я.И. Магний в клинике внутренних болезней // РМЖ. - 2015. - №28. - С. 1705-1709.

8. McNair P., Christiansen M. S., Madsbad S. Christiansen C., Transbøl I. Hypoparathyroidism in diabetes mellitus // Acta Endocrinol. - 1981. - Vol. 96. - P. 81-86.

9. Nieman L.K., Biller B.M.K., Findling J.W., Newell-Price J., Savage M.O., Stewart P.M, Montori V.M. The Diagnosis of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline // First published in the Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, May 2008, 93(5): 1526-1540.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб лікування порушень мінеральної щільності кісткової тканини при субклінічному синдромі Кушинга у сполученні із цукровим діабетом 2 типу, який **відрізняється** тим, що на тлі застосування цукрознижувальної терапії, у комплексній терапії застосовують магнію оротату дигідрат по 1,0 г тричі на день перед їжею перші 7 днів, далі по 0,5 г 3 рази на добу тривалістю 9-12 місяців.

Комп'ютерна верстка А. Крулевський

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