



УКРАЇНА

(19) UA (11) 18662 (13) U
(51) МПК (2006)
A61K 33/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ КОРЕКЦІЇ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПОРУШЕНЬ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ НЕСПЕЦИФІЧНІ ЗАПАЛЬНІ ЗАХВОРЮВАННЯ КИШОК

1

2

(21) u200605597

(22) 22.05.2006

(24) 15.11.2006

(46) 15.11.2006, Бюл. № 11, 2006 р.

(72) Бойко Тетяна Йосипівна, Сорочан Олена Вікторівна, Крекнін Олександр Федорович

(73) ІНСТИТУТ ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЇ АМН УКРАЇНИ

(57) Спосіб корекції структурно-функціональних порушень кісткової тканини у хворих на хронічні неспецифічні запальні захворювання кишок, який включає застосування дієти та медикаментозних засобів, який **відрізняється** тим, що поряд з використанням базисної терапії додатково призначається препарат "Кальцій-Дз Нікомед" по 2 таблетки на ніч протягом 6-12 місяців.

Корисна модель, що заявляється, відноситься до медицини, зокрема до способів лікування захворювань внутрішніх органів людини і може використовуватися для лікування остеопорозу у хворих на хронічні неспецифічні запальні захворювання кишок (ХНЗК).

ХНЗК, які представлені двома нозологічними одиницями - хворобою Крона та неспецифічним виразковим колітом, залишаються тяжкими захворюваннями з прогресуючим перебігом, системними проявами та небезпечними для життя ускладненнями, які часто приводять до інвалідизації осіб молодого віку. Порушення всмоктування кишечником кальцію та вітаміну Д, залучення в патологічний процес інших органів та систем, які приймають участь в метаболізмі кісткової тканини (КТ), непереносимість хворими молочних продуктів, їх низька фізична активність та використання в лікуванні даної категорії пацієнтів глюкокортикоїдів сприяють зниженню мінеральної щільності кісткової тканини [1].

Незважаючи на те, що під впливом лікування за допомогою сучасних лікарських засобів покращується загальний стан хворих, зменшується ректальна кровотеча, частота випорожнень та запальні зміни в слизовій оболонці товстої кишки, зниження мінеральної щільності кісткової тканини залишається, а при відсутності відповідних мір з корекції структурно-функціонального стану кісткової тканини прогресує та, з часом приводить до остеопорозу з його ускладненнями, що погіршує якість життя пацієнтів, приводить до інвалідності, а іноді до летальних наслідків через ускладнення з боку дихальної та серцево-судинної систем. Ліку-

вання остеопенічного синдрому при патології шлунково-кишкової о тракту (ШКТ) є складною проблемою, оскільки захворювання має багатофакторну природу, як правило пізно діагностується, потребує активної участі хворого в лікувальному процесі, результати лікування проявляються через тривалий період часу [2]. У зв'язку з цим лікування остеопорозу та остеопенії у хворих на ХНЗК є актуальною проблемою.

Способи корекції структурно-функціонального стану кісткової тканини відомі. Запропоновані методи ґрунтуються на дієтотерапії, використанні дозованих фізичних навантажень, медикаментозного лікування.

Відомий спосіб корекції остеопенічного синдрому, який ґрунтується на дієтотерапії. Дієта з підвищеним вмістом кальцію - необхідний компонент в комплексі антиостеопоротичних заходів при аліментарній патології. Основним джерелом кальцію є молочні (молоко, сир, тверді сири), рибні продукти, зернові, лісові горіхи, цвітна та морська капуста, яйця. Засвоєнню кальцію перешкоджають продукти з високим вмістом щавелевої кислоти (шпинат, смородина, рівень) [3]. Проте пацієнти із запальними захворюваннями шлунково-кишкового тракту часто не можуть вживати молочні продукти внаслідок ферментативної недостатності, що ускладнює завдання лікарю, потребує подальшого вивчення та розробки єдиних програм рекомендацій [4].

Існує спосіб корекції структурно-функціонального стану кісткової тканини з використанням динамічного фізичного навантаження, яке викликає гідродинамічні ефекти, в першу чергу в

(19) UA (11) 18662 (13) U

епіфізарному хрящі, забезпечує достатню його трофіку, збереження структури, процеси ендохондрального остеогенезу. При цьому перевагу віддають фізичним вправам з навантаженням на хребет та вправам із гантелями до 4кг. Хороший результат на формування КТ мають уроки плавання [5]. Але самостійно цей спосіб використовують лише для профілактики зниження мінеральної щільності кісткової тканини.

Важливе значення має медикаментозна корекція остеопенічного синдрому. Препарати для лікування остеопорозу можуть застосовуватися як у вигляді монотерапії для безперервного або курсового лікування, так і в різних поєднаннях для комбінованої терапії.

Критерієм ефективності лікування є: покращення клінічного самопочуття хворого, відсутність від'ємної динаміки мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ), приріст кісткової маси (КМ) за даними кісткової денситометрії (більше 1% на рік), нормалізація біохімічних параметрів [6].

Серед існуючих способів медикаментозної корекції структурно-функціонального стану КТ найбільшою ефективністю відзначається спосіб з використанням біфосфонатів, які є потенційними інгібіторами резорбції кісткової тканини. Та застосування біфосфонатів обмежене у пацієнтів із захворюваннями органів травлення, оскільки найбільш поширеними ускладненнями при їх прийомі є шлунково-кишкові розлади [7].

Існує спосіб лікування остеопорозу, що ґрунтується на використанні активних метаболітів вітаміну Д (кальцитріол- D_3 і альфакальцидіол- D_3), які покращують всмоктування кальцію та є потужними антирезорбентами [9]. Але препарати вітаміну D_2 в останні роки майже не використовуються, тому що вітамін D_2 по відношенню до організму є чужерідною речовиною, його зв'язок з транспортними та рецепторними білками і перетворення в активні метаболіти значно нижчі, ніж у вітаміні D_3 . Збільшення дози D_2 з метою досягнення ефекту категорично протипоказане, тому що активність ферментів, під впливом яких вітамін D_2 перетворюється на активні метаболіти, інгібується самим вітаміном Д [8].

Відомий спосіб використання вітаміну D_3 для профілактики та корекції порушень кальцій-фосфорного обміну і кісткової тканини при патології органів травлення. Кальцитріол підвищує абсорбцію кальцію в кишечнику, знижує резорбцію кістки, забезпечує нормальну її мінералізацію. Він стабілізує параметри кісткової тканини і попереджує прогресування резорбції та використовується при станах, які супроводжуються порушенням метаболізму кальцію внаслідок погіршення всмоктування на фоні запальних захворювань ШКТ [10]. Однак цей спосіб не забезпечує високої ефективності лікування остеопенії та остеопорозу.

Існує спосіб корекції остеодefіциту з використанням солей кальцію. У хворих з діагностованим остеопорозом добові дози кальцію складаються 1500-2000мг, причому доза може змінюватися в залежності від індивідуальних факторів. Найбільш часто використовуються такі препарати кальцію: хлористий кальцій, глюконат кальцію, гліцерофосфат кальцію, фосфат кальцію, карбонат кальцію,

лактат кальцію, цитрат кальцію (препарати подані в порядку збільшення їх біодоступності). Останнім часом стало відомим, що в нічний час проходить прискорена втрата мінеральних компонентів кісткою (циркадне прискорення резорбтивних процесів в кістці). Таким чином більш доцільним є вечірній прийом препаратів кальцію, що запобігає його прискореній втраті в другій половині ночі [8]. Цей спосіб, як найбільш близький до заявленого нами за своєю суттю та ефектом, який досягається, прийнятий за прототип. Однак, самостійне використання препаратів кальцію не забезпечує високої ефективності у профілактиці розвитку та лікуванні порушень МЩКТ у хворих на ХНЗК через недостатню абсорбцію кальцію у ШКТ, яка, як відомо, активується вітаміном Д.

В основу корисної моделі поставлене завдання розробити спосіб корекції структурно-функціонального стану кісткової тканини у хворих на ХНЗК, який дозволив би запобігати розвитку та прогресування остеопорозу і не мав побічних ефектів.

Поставлене завдання відносно предмету корисної моделі досягається тим, що в способі корекції структурно-функціонального стану кісткової тканини у хворих на ХНЗК на фоні базисної терапії (салазопрепарати, кортикостероїди, панкреоферменти, пробіотики в загальноприйнятих дозах) використовують комплекс кальцію та вітаміну D_3 .

Одним з таких комплексних препаратів є „Кальцій-Д₃ Нікомед” (Нікомед, Норвегія-1 жувальна таблетка містить 1250мг карбонату кальцію (500мг кальцію) і 200 МО холекальциферолу (вітамін D_3)).

Спосіб корекції структурно-функціонального стану кісткової тканини у хворих на НВК та ХК, який заявляється, заснований на комплексному використанні препаратів кальцію та вітаміну D_3 . Він здійснюється наступним чином. Пацієнтам з хворобою Крона та неспецифічним виразковим колітом проводять денситометричне обстеження. При визначенні у хворих остеопенії чи остеопорозу на фоні базисної терапії призначають препарат „Кальцій-Д₃ Нікомед” по 2 таблетки на ніч протягом від 6-12 місяців з послідовним денситометричним контролем ефективності лікування.

Спосіб корекції структурно-функціонального стану кісткової тканини у хворих на ХНЗК ілюструється такими прикладами.

Приклад 1

Хвора Б., 31 року (історія хвороби №1133) поступила у відділення захворювань кишечника Інституту гастроентерології АМНУ 08.04.05р. При надходженні скаржилася на біль у нижній частині живота, більш у лівих відділах, тенезми, хибні позиви до дефекації, збільшення частоти випорожнень кишечника до 8-10 разів на добу, домішки у калі слизу та крові, загальну слабкість, підвищення температури тіла до 38°C, періодичні болі в хребті та в суглобах.

З анамнезу: хворіє на неспецифічний виразковий коліт біля 6 років. Впродовж 2003-2005рр. неодноразово приймала короткі курси стероїдної терапії. Останні 8міс. знаходиться на підтримувачій терапії преднізолоном в дозі 5-10мг. Останнє загострення на протязі 1міс.

При об'єктивному обстеженні - стан хворої середнього ступеня тяжкості. Астенізована. Зріст 1,60м, вага 46,5кг. Індекс маси тіла - 18,2кг/м². Відзначається блідість шкіри та слизових оболонок. Над легенями дихання везикулярне. Пульс - 76 ударів за хвилину, задовільних властивостей. АТ - 110/70мм рт.ст. Язик вологий з білим нальотом біля кореня. Живіт при пальпації м'який, болючий в нижніх відділах. Печінка не збільшена.

Дані лабораторних та інструментальних методів дослідження:

Загальний аналіз крові 10.04.05:

гемоглобін - 102г/л, еритроцити - $3,2 \times 10^{12}$ /л, кольоровий показник - 0,87, лейкоцити - $7,6 \times 10^9$ /л, ШЗЕ - 31мм/ч, базофіли - 1%, еозинофіли - 2%, паличк. - 11%, сегм. - 48%, лімф. - 34%, мон. - 9%

Загальний аналіз сечі 10.04.05:

РН - кисл., питома вага 1018, білок - відс., глюкоза - відс., лейкоц. - 0-1, в п. з., епітелій - одиничний, слиз - +, добова сеча на сахар - відс., амілаза сечі - 68,8г/л

Біохімічний аналіз крові 12.04.05:

загальний білок - 59,0г/л, білірубін загальний - 10,6мкмоль/л, прямий - негативн., АлАТ - 0,62ммоль/л, глюкоза - 4,9ммоль/л, амілаза - 28,8г/л, кальцій крові - 1,74ммоль/л, магній крові - 0,68ммоль/л, фосфор крові - 1,12ммоль/л (при

нормі: кальцій крові - 2,15-2,50ммоль/л, магній крові - 0,65-1,03ммоль/л, фосфор крові - 0,87-1,45ммоль/л).

Дослідження мікрофлори калу 09.04.05: заключення: знижені біфідо- та лактобактерії. Значно підвищений вміст Staph. aureus (10^6).

Копрограма 09.04.05: неоформл., м'як., коричнева, реакція на приховану кров-позитивна, мила - незначна кількість, неперетравлена клітковина - незначна кількість.

Ректороманоскопія 10.04.05: В ділянці анального сфінктера гемороїдальні вузли. При пальцевому дослідженні болючість виражена. Тубус ректоскопу введений на 13см. Слизова оболонка дослідженої ділянки кишки бліда, рихла, місцями з геморагічно-ерозивним компонентом, виразками, тонус кишки знижений, судинний рисунок відсутній, контактна кровоточивість виражена, сфінктер різко гіперемований. Взята біопсія.

Заключення: НБК, стадія загострення, помірна активність.

Іригоскопія 01.04.05: Заключення: НБК, хронічна форма з тотальним ураженням товстої кишки.

Морфологічне дослідження 10.04.05: Заключення: В гістологічному матеріалі обривки слизової оболонки кишки з вираженою запальною інфільтрацією. Картина відповідає НБК.

Результати ультразвукової денситометрії п'яркової кістки від 18.04.05

Вимірювальні показники	SOS m/s	BUA db/MHz	STIFFNESS	T-score	YA, %	Z-score	AM, %
Результати зліва	1485	81	50	-3,88	50,0	-3,25	54,0
Результати справа	1474	81	47	-4,08	47,0	-3,44	51,0

Заключення: остеопороз з втратою 53 % кісткової маси.

За даними скарг хворої, анамнезу захворювання, даних додаткових лабораторних та інструментальних методів дослідження був виставлений діагноз: НБК хронічна рецидивуюча форма, тяжкий перебіг, тотальне ураження товстої кишки з вираженою активністю запалення, фаза загострення. Постгеморагічна анемія. Дисбактеріоз кишечника. Остеопороз.

Хворій на фоні базисної терапії (сульфазалазін, креон, есенціале, біфідумбактерін, преднізо-

лон) було призначено препарат „Кальцій-Дз Нікомед” по 2 таблетки на ніч протягом 8 місяців. На фоні проводимої терапії хвора відмічає зменшення болей в хребті, збільшення працездатності, покращення якості життя. В контрольному аналізі елетролітів крові від 12.01.05: кальцій крові - 2,10ммоль/л, магній крові - 0,74ммоль/л, фосфор крові - 0,98ммоль/л.

Результати контрольної ультразвукової денситометрії п'яркової кістки від 12.01.06

Вимірювальні показники	SOS m/s	BUA db/MHz	STIFFNESS	T-score	YA, %	Z-score	AM, %
Результати зліва	1515	86	57	-3,58	54,0	-3,12	58,0
Результати справа	1514	85	52	-3,90	51,0	-3,23	55,0

Заключення: в порівнянні з денситометричним дослідженням від 18.04.05 динаміка позитивна, збільшення кісткової маси на 4%.

Приклад 2

Хвора Т. (історія хвороби №1132), 29 років, знаходилась у відділенні захворювань кишечника Інституту гастроентерології з 08.04.05р. по

30.04.05. При надходженні скаржилась на біль у правій здухвинній ділянці живота, збільшення частоти випорожнень кишечника до 4-6 разів на добу, домішки у калі слизу та неперетравленої їжі, гур-

чання в животі, слабкість, періодичні болі в колінних суглобах та в поперековому відділі хребта.

З анамнезу: хворіє на хворобу Крона з 2002 року, діагноз був встановленим при рентгенослідженні тонкої кишки. Препарати стероїдного ряду пацієнтка отримувала коротким курсом у 2002 та в 2003 році.

При надходженні: загальний стан хворої відносно задовільний. Нормального тілоскладання. Зріст 1,67м, маса тіла 62,0кг, індекс маси тіла - 22,2кг/м². Над легеньми дихання везикулярне. Тони серця приглушені, ритмічні. Пульс - 74 удара за хвилину, задовільних властивостей. АТ - 120/80мм рт.ст. Язик вологий обкладений білим нальотом. Живіт при пальпації м'який, болючий у правій здухвинній ділянці. Печінка не збільшена.

Дані лабораторних та інструментальних методів дослідження:

Загальний аналіз крові 09.04.05:

гемоглобін - 114г/л, еритроцити - $3,6 \times 10^{12}/л$, кольоровий показник - 0,9, лейкоцити - $4,4 \times 10^9/л$,

ШЗЕ - 24мм/ч, еозинофіли - 1%, паличк. - 3%, сегм. - 44%, лімф. - 51%

Загальний аналіз сечі - 9.04.05:

РН - нейтр., питома вага 1022, білок - відс., глюкоза - відс., лейкоц. - 1-3 в п. з., добова сеча на сахар - відс., амілаза сечі - 16,0г/л

Біохімічний аналіз крові 11.04.05:

загальний білок - 64г/л, білірубін загальний - 8,5мкмоль/л, прямий - негативн., АлАТ - 0,23ммоль/л, лужна фосфатаза - 0,83, глюкоза - 4,0ммоль/л, амілаза - 20,8г/л, кальцій крові - 2,15ммоль/л, магній крові - 0,68ммоль/л, фосфор крові - 1,02ммоль/л.

Дослідження мікрофлори калу 18.04.05. Заключення: знижений вміст біфідо- та лактофлори, підвищений вміст ентерококів та дріжджіподібних грибів роду Candida.

Копрограма 09.04.05: неоформл., м'який, коричнев., мила - незначна, кількість, неперетравлена клітковина - незначна кількість.

Результати ультразвукової денситометрії п'якової кістки від 22.04.05

Вимірювальні показники	SOS m/s	BUA db/MHz	STIFFNESS	T-score	YA, %	Z-score	AM, %
Результати зліва	1512	111	80	-1,62	80,0	-0,68	97,0
Результати справа	1508	106	75	-1,84	75,0	-1,02	86,0

Заключення: остеопенія II ступеня.

За даними скарг хворої, анамнезу та результатів додаткових лабораторних та інструментальних методів дослідження був виставлений діагноз: Хвороба Крона, хронічна форма, середнього ступеня тяжкості, з ураженням здухвинної кишки, фаза загострення. Остеопенія I ст.

Хворій на фоні базисної терапії (сульфазалазін, мезім, ессенціале, біфі-форм) було призначе-

но препарат „Кальцій-Д₃ Нікомед” по 2 таблетки на ніч протягом 7 місяців. На фоні проводимої терапії хвора відмічає зменшення болі в суглобах та поперековому відділі хребта. В контрольному аналізі електrolітів крові від 22.04.05: кальцій крові - 2,22ммоль/л, магній крові - 0,68 ммоль/л, фосфор крові - 0,98ммоль/л.

Результати контрольної ультразвукової денситометрії п'якової кістки від 12.11.05

Вимірювальні показники	SOS m/s	BUA db/MHz	STIFFNESS	T-score	YA, %	Z-score	AM, %
Результати зліва	1515	114	83	-1,49	83,0	-0,62	54,0
Результати справа	1512	110	79	-1,68	79,0	-0,94	51,0

Заключення: в порівнянні з денситометричним дослідженням від 18.04.05 динаміка позитивна, збільшення кісткової маси на 3%.

Даний спосіб корекції структурно-функціонального стану кісткової тканини у хворих на ХНЗК використано при лікуванні 22 хворих з остеопенічним синдромом, які знаходились на

лікуванні в відділенні захворювань кишечника Інституту гастроентерології АМН України. Результати проведених досліджень представлені у таблиці 1.

Таблиця 1

Динаміка структурно-функціонального стану кісткової тканини на фоні використання препарату „Кальцій-Д3 Нікомед”

Досліджені критерії	До лікування	Після лікування
Скарги з боку опорно-рухового апарату	20 (90,9%)	7 (31,8%)
Показники електролітного складу крові:		
кальцій крові	2,14±0,12	2,24±0,08
фосфор крові	1,12±0,06	0,98±0,08
магній крові	0,68±0,07	0,74±0,04
% втрати кісткової маси	36,4±12,4	28,2±9,8
Мінеральна щільність кісткової тканини за Т-показником:		
Остеопенія I ступеня	4 (18,2%)	3 (13,6%)
Остеопенія II ступеня	7 (31,8%)	7 (31,8%)
Остеопенія III ступеня	3 (13,6%)	4 (18,2%)
Остеопороз	8 (36,4 %)	7 (31,8%)
Норма	0 (0,0%)	1 (4,5%)

Таким чином, використання в терапії остеоденфіциту у хворих на ХНЗК на фоні базисної терапії препарату „Кальцій-Д3 Нікомед” по 2 таблетки на ніч протягом більше 6 місяців сприяє зменшенню скарг хворих з боку опорно-рухового апарату, припиненню втрати або збільшенню кісткової маси, покращенню показників електролітного складу крові та якості життя пацієнтів. Метод простий у виконанні та забезпечує достатню ефективність, не має побічних ефектів та може бути запропонований для масового використання в медичних закладах.

Список джерел інформації

1. Адлер Г. Болезнь Крона и язвенный колит /Пер. с нем. А.А. Шептулина.- М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001.- 500с.
2. Руководство по остеопорозу. Под ред. Л.И. Беневоленской. -М.: Бином. Лаборатория знаний. 2003. -524с. Адлер Г. Болезнь Крона и язвенный колит /Пер. с нем. А.А. Шептулина.- М.: ГЭОТАР-МЕД 2001.- 500с.
3. Франке Ю., Рунге Г. Остеопороз /Пер с нем. А.Ю. Болотиной, Н.М. Мылова. -М.: Медицина, 1995. 3004с.

4. Moran C.E., Sosa K.G., Martinez S.M. Bone mineral density in patients with pancreatic insufficiency and steatorrhea //Am. J. Gastroenterol. - 1997. -Vol.92. -P.867-871.

5. Drinkwater B.L. Exercise in the prevention of osteoporosis //Osteoporosis Int. 2003. Suppl. 3. -Vol /1/ -P /169-171.

6. Dequeker J. Overview of osteoporosis treatment //Brit. J. Rheum. -1997. -Vol.46. - Suppl.I. - P.5-9.

7. Білозецька-Сміян С.І. Остеопороз - патогенез, клініка, діагностика, лікування (лекція). - Тернопіль: Медична академія, 1997. -19с.

8. Дедух Н.В., Бенгус Л.М. Гісто-цитологічні аспекти аліментарного остеопорозу //Вісник морфології. -2000. -№1. -С.83-85.

9. Апуховская Л.И., Омельченко Л.И., Калашников А.В. Витамин Д3: физиологическая роль и медицинское применение //Журнал практического врача. -1997. -№3. -С.35-37.

10. Поворознюк В.В., Григор'єва Н.В. Застосування препаратів кальцію та вітаміну Д у профілактиці та лікуванні остеопорозу //Укр. ревматолог, журн. -2001. -№3-4 -С.33-38.