



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **101675** (13) **U**
(51) МПК (2015.01)
A61K 31/00
A61P 29/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2015 02985	(72) Винахідник(и): Хухліна Оксана Святославівна (UA), Танас Олена Володимирівна (UA)
(22) Дата подання заявки: 31.03.2015	(73) Власник(и): БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ МОЗ УКРАЇНИ, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.09.2015	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.09.2015, Бюл.№ 18	

(54) СПОСІБ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ОСТЕОАРТРОЗУ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА ОЖИРІННЯМ

(57) Реферат:

Спосіб комплексного лікування остеоартрозу у пацієнтів із артеріальною гіпертензією та ожирінням включає використання препарату діацереїн (флексерин). Додатково дозою в 50 мг 1 раз на добу після прийому їжі протягом першого тижня з подальшим переходом на 50 мг 2 рази на добу впродовж 3 місяців (сумарно) призначають препарат НПЗП - мелоксикам (ревмоксикам) дозою 1,5 мл внутрішньом'язово протягом 2-ох тижнів та стандартну терапію АГ у поєднанні з ожирінням згідно з протоколом, яка включає в себе дієту № 10; використання препаратів групи інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту: раміприл 5-10 мг 1-2 рази на добу або периндоприл 4-8 мг 1 раз на добу, або лізиноприл 5-10 мг 1-2 рази на добу, або еналаприл 5-10 мг 1-2 рази на добу; за потребою сечогінного засобу індапаміда 2,5 мг 1 раз на добу та статину - розувастатин, 10 мг 1 раз на добу.

UA 101675 U

Корисна модель належить до галузі внутрішньої медицини, а саме до ревматології, кардіології, травматології, ендокринології та інших галузей внутрішньої медицини, і може бути використана для лікування та попередження прогресування остеоартрозу, перебіг якого супроводжується артеріальною гіпертензією та ожирінням.

Захворювання опорно-рухового апарата належать до числа найбільш поширених у осіб похилого та старечого віку. Серед них найчастішим є остеоартроз (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, і 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.

За даними більшості наукових джерел, в основі патогенезу остеоартрозу, поряд з дегенеративними змінами, важливу роль відіграє запалення. 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 даної патології належить артеріальній гіпертензії (АГ). Численні дослідження свідчать, що навіть при невеликому підвищенні артеріального тиску (АТ) збільшується ризик виникнення інсульту, інфаркту міокарда, серцевої недостатності та фатальних катастроф. Однією з причин, які призводять до формування АГ, є поступове накопичення структурних і функціональних змін артерій. За даними літератури вміст прозапальних цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНП- α) збільшуються в крові при артеріальній гіпертензії. Можна припустити, що 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.

Враховуючи вищеописані патогенетичні механізми, комплексне лікування пацієнтів з остеоартрозом, артеріальною гіпертензією та ожирінням має бути направлене на зменшення больового синдрому, пригнічення активності запального процесу, стабілізацію артеріального тиску, нормалізацію ваги тіла та реабілітаційні заходи, які допоможуть пацієнтам повернутись до активного соціального життя.

Найближчим аналогом запропонованої корисної моделі є спосіб лікування остеоартрозу [Пат. № 35156 UA МПК А61К 31/00, Спосіб лікування остеоартрозу / Коваленко Володимир Миколайович (UA); Борткевич Олег Петрович (UA); Шуба Неоніля Михайлівна (UA); Проценко Галина Олександрівна (UA); Бойчук Наталя Сергіївна, Заявник ІНСТИТУТ КАРДІОЛОГІЇ ІМЕНІ АКАДЕМІКА М.Д. СТРАЖЕСКА" АМН УКРАЇНИ, заяв. № u200712965 від 10.09.2008, опубл. 10.09.2008, бюл. №17], в якому використовують діацереїн як протизапальний та структурно-модифікуючий препарат із застосуванням фолієвої кислоти і вітаміну В12, причому діацереїн спочатку застосовують дозою по 1 капсулі/добу, а фолієву кислоту і вітамін В12 дозою по 0,8-2,0 мг протягом 3-4 тижнів, а потім діацереїн застосовують дозою по 2 капсули/добу протягом 3-6 місяців.

Недоліком найближчого аналога є те, що при лікуванні не враховують поєднання остеоартрозу із АГ та ожирінням, до того ж діацереїн починає діяти з 2-го тижня лікування, а до початку його дії пацієнт страждає від болю.

В основу корисної моделі поставлена задача вдосконалити спосіб комплексного лікування остеоартрозу у пацієнтів із артеріальною гіпертензією та ожирінням шляхом додаткового до діацереїну (флексерин) використання препарату НПЗП - мелоксикаму (ревмоксикаму) протягом 2-ох тижнів від початку лікування та стандартної терапії АГ у поєднанні з ожирінням.

Спільними ознаками найближчого аналога та корисної моделі є лікування остеоартрозу шляхом використання препарату діацереїн (флексерин).

Відмінною ознакою корисної моделі від найближчого аналога є лікування остеоартрозу із супутніми АГ та ожирінням шляхом додаткового до діацереїну (флексерин) використання препарату НПЗП - мелоксикаму (ревмоксикаму) протягом 2-ох тижнів від початку лікування та стандартної терапії АГ у поєднанні з ожирінням.

Визначення термінів, які використовуються в описі корисної моделі: остеоартроз, артеріальна гіпертензія, ожиріння, діацереїн, мелоксикам, стандартної терапії АГ у поєднанні з ожирінням.

Теоретичні передумови здійснення способу, що заявляється.

Сучасна клінічна практика базується на комплексному підході до терапії ОА. Призначення препаратів, що мають не тільки симптом-модифікуючий ефект, а й структурно-модифікуючу дію, при ОА сприяє зменшенню вираженості больового синдрому та потребу в анальгетичній терапії,

підвищення комплайенсу пацієнтів. До таких засобів належить діацереїн. Хондропротектор, анальгетик та протизапальний засіб для лікування дегенеративних захворювань суглобів (остеоартриту та подібних захворювань). Внаслідок специфічного механізму дії, що не пов'язаний із впливом на синтез простагландинів, діацереїн має властивості хондропротектора та анаболічну, антикатаболічну дію на суглобовий хрящ, а також протизапальну, болезаспокійливу та жарознижувальну дії. У клінічних дослідженнях доведена ефективність діацереїну у порівнянні з плацебо та НПЗЗ у відношенні до зменшення болю і покращення функціонального стану кульшових та колінних суглобів. Встановлено, що діацереїн полегшує перебіг ОА, усуваючи такий симптом, як біль та відновлює функцію суглобів. Діацереїн, стимулює синтез протеогліканів, глюкозаміногліканів і гіалуронової кислоти. Зменшує прояви запалення синовіальної оболонки та пошкодження хряща. Клінічний ефект препарату виявляється після 2-4 тижнів лікування, досягаючи максимуму на 4-6 тиждів. Але дія препарату продовжується декілька місяців після завершення прийому діацереїну (ефект післядії).

Ефективність діацереїну підтверджена при різних захворюваннях суглобів та опорно-рухового апарату, в тому числі при ОА, псоріатичному і подагричному артриті, периартриті плечового суглоба в патогенезі яких важливу роль також відіграють ІЛ-1 β , ФНП- α , ІЛ-6.

Незважаючи на вивчення ефектів діацереїну, дані щодо ефективності застосування у пацієнтів з поєднаним перебігом ОА, АГ та ожиріння відсутні.

Відомою є стандартна терапія АГ у поєднанні з ожирінням згідно з протоколом, яка включає в себе дієту №10; використання препаратів групи інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту (АПФ): раміприл 5-10 мг 1-2 рази на добу або периндоприл 4-8 мг 1 раз на добу, або лізиноприл 5-10 мг 1-2 рази на добу, або еналаприл 5-10 мг 1-2 рази на добу; за потребою сечогінного засобу індапаміда 2,5 мг 1 раз на добу та статину - розувастатину 10 мг 1 раз на добу.

Як НПЗП, часто використовується препарат мелоксикам, який має знеболюючу і протизапальну дію, яка пов'язана з його здатністю пригнічувати синтез простагландинів шляхом гальмування активності циклооксигенази (ЦОГ). На відміну від інших НПЗП, мелоксикам належить до класу оксикамів, який зв'язується з верхньої частиною каналу ЦОГ-2 і має збалансований профіль ЦОГ-2-селективності. У результаті синтез простагландинів знижується у вогнищі запалення в значно більшій мірі, ніж в слизовій оболонці шлунка і нирках. Крім впливу на синтез простагландинів, мелоксикам пригнічує пероксидне окиснення ліпідів, знижує утворення вільних радикалів кисню, фактора активації тромбоцитів, фактора некрозу пухлини-альфа, протеїназ та інших медіаторів запалення. Мелоксикам не взаємодіє з іншими лікарськими засобами, включаючи цитостатики, діуретики, серцеві глікозиди, адреноблокатори, що має велике значення при веденні хворих з супутніми захворюваннями. Численні дослідження, щодо впливу мелоксикаму на суглобовий хрящ показали, що він підвищує синтез протеогліканів в експлантаті остеоартрозного хряща, а також гальмує апоптоз хондроцитів. Крім того, мелоксикам не стимулює експресію прозапальних цитокінів. Це дозволяє розглядати його як НПЗП з хондропротекторною дією. Таким чином, наявність у мелоксикаму протизапального, аналізуючого ефектів, відсутність катаболічного впливу на суглобовий хрящ, а також гарна переносимість, дозволяють його широко використовувати у хворих ОА.

Спосіб здійснюється наступним чином.

Хворим на ОА з супутніми АГ та ожирінням призначають протизапальний та структурно-модифікуючий препарат діацереїн (флексерин) дозою в 50 мг 1 раз на добу після прийому їжі протягом першого тижня з подальшим переходом на 50 мг 2 рази на добу впродовж 3 місяців (сумарно), додатково до нього призначають препарат НПЗП - мелоксикам (ревмоксикам) дозою 1,5 мл внутрішньом'язово протягом 2-ох тижнів та стандартну терапію АГ у поєднанні з ожирінням згідно з протоколом, яка включає в себе дієту №10; використання препаратів групи інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту (АПФ): раміприл 5-10 мг 1-2 рази на добу або периндоприл 4-8 мг 1 раз на добу, або лізиноприл 5-10 мг 1-2 рази на добу, або еналаприл 5-10 мг 1-2 рази на добу; за потребою сечогінного засобу індапаміда 2,5 мг 1 раз на добу та статину - розувастатину 10 мг 1 раз на добу.

Приклади використання корисної моделі.

Комплексне лікування проводилося 60 хворим на ОА колінних суглобів II-III ст. з супутніми АГ та ожирінням. Для проведення дослідження хворих було поділено на дві групи: першу групу (30 хворих) лікували за допомогою запропонованого способу, другу групу (30 хворих) лікували за допомогою способу-найближчого аналога.

Порівняльний аналіз основних клініко-лабораторних показників та змін цитокінового профілю крові в динаміці лікування хворих на ОА із супутніми АГ та ожирінням з використанням

запропонованого способу виявив зменшення продукції прозапальних цитокінів ФНП- α , ІЛ-1 β , ІЛ-6, що є прогностично позитивною ознакою, яка клінічно проявляється у зменшенні больового синдрому, показників загальної інтенсивності болю, показників вмісту в крові С-реактивного білка та швидкості осідання еритроцитів, що не спостерігалось при лікуванні пацієнтів за допомогою способу-найближчого аналога.

Конкретний приклад використання корисної моделі у клінічній практиці.

Приклад. Хвора Т., 68 років. Клінічний діагноз: Остеоартроз колінних суглобів II стадії, реактивний синовіт у фазі загострення, ПФС II. Ожиріння I ступеня. Гіпертонічна хвороба II стадія (гіпертензивне серце: гіпертрофія лівого шлуночка. СНО ст., ФК Іст.), II ступінь, дуже високий СС ризик.

При госпіталізації виказувала скарги на виражений біль в правому та лівому колінних суглобах при підйомі тяжких речей, тривалому перебуванні у вертикальному положенні, при тривалому фізичному навантаженні, при спусканні зі сходів відчуває біль та хрускіт у суглобах. З анамнезу відомо, що вперше біль виник 5 років тому, коли з'явилися біль, почервоніння та набряк правого колінного суглоба. Пролікувалась амбулаторно з 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). На цей раз лікар призначив введення дипропаспану 1 мл в суглоб. Стан покращився, але лише на 3 тижні, після чого з'явився біль і в лівому колінному суглобі. Майже постійно приймає диклофенак 100 мг 1 раз на добу. При об'єктивному обстеженні визначалася болючість, набряклість, збільшення в розмірах правого і лівого колінних суглобів, обмеження пасивних і активних рухів. При обстеженні інших органів і систем - без особливостей. Зріст - 160 см, маса тіла - 78 кг. ІМТ - 31. 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.

Результати лабораторного 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 - 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 екземпляра у полі зору, циліндри не виявлені, кристали оксалатів небагато, швидкість клубочкової фільтрації 96 мл/хв., ФНП- α -63,4 пкг/мл, ІЛ-6-30,2 пкг/мл, ІЛ-1 β — 50,7 пкг/мл. При рентгенологічному дослідженні колінних суглобів виявлено звуження суглобових поверхонь, що відповідає II стадії остеоартрозу. 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 WOMAC 147 балів.

З приводу цього було призначено запропонований спосіб лікування. Від початку лікування відмічалось покращення самопочуття, зменшення больового синдрому та ознак активності запалення, покращення функціональної активності суглобів. Рівень болю за шкалою ВАШ склав 35 мм. Лабораторні показники активності запалення змінилися на 5-7 добу (ШОЕ, вміст фібриногену в крові). АТ 140/80 мм.рт.ст. Зниження СРБ спостерігалось вже на першому тижні лікування. Також спостерігалось зниження вмісту ключових прозапальних цитокінів (ФНП- α , ІЛ-1 β , ІЛ-6).

Технічний результат: використання запропонованого способу дозволяє поліпшити перебіг остеоартрозу у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та ожирінням шляхом нормалізації балансу прозапальних (ФНП- α , ІЛ-1 β , ІЛ-6) цитокінів та зменшення рівня болю за шкалою ВАШ, призводить до нормалізації факторів імунної системи, наслідком чого є гальмування запального процесу в суглобах та попередження прогресування хвороби, подовження ремісії та запобігання розвитку тяжких ускладнень артеріальної гіпертензії, в тому числі фатальних катастроф.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб комплексного лікування остеоартрозу у пацієнтів із артеріальною гіпертензією та ожирінням шляхом використання препарату діацереїн (флексерин), який **відрізняється** тим, що додаткового до діацереїну (флексерину) дозою в 50 мг 1 раз на добу після прийому їжі протягом першого тижня з подальшим переходом на 50 мг 2 рази на добу впродовж 3 місяців (сумарно)

- 5 призначають препарат НПЗП - мелоксикам (ревмоксикам) дозою 1,5 мг внутрішньом'язово протягом 2-ох тижнів та стандартну терапію АГ у поєднанні з ожирінням згідно з протоколом, яка включає в себе дієту № 10; використання препаратів групи інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту: раміприл 5-10 мг 1-2 рази на добу або периндоприл 4-8 мг 1 раз на добу, або лізиноприл 5-10 мг 1-2 рази на добу, або еналаприл 5-10 мг 1-2 рази на добу; за потребою сечогінного засобу індапамід 2,5 мг 1 раз на добу та статину - розувастатин, 10 мг 1 раз на добу.

Комп'ютерна верстка А. Крижанівський

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