



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **111899** (13) **C2**
(51) МПК (2016.01)**A61K 31/00****A61K 31/593** (2006.01)**A61P 1/04** (2006.01)**A61P 19/08** (2006.01)ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД****(21)** Номер заявки: **а 2014 12988****(22)** Дата подання заявки: **04.12.2014****(24)** Дата, з якої є чинними
права на винахід: **24.06.2016****(41)** Публікація відомостей
про заявку: **25.05.2015, Бюл.№ 10****(46)** Публікація відомостей
про видачу патенту: **24.06.2016, Бюл.№ 12****(72)** Винахідник(и):**Пасієшвілі Людмила Михайлівна (UA),
Заздравнов Андрій Анатолійович (UA),
Андруша Аліна Борисівна (UA)****(73)** Власник(и):**ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ,
пр. Леніна, 4, м. Харків, 61022 (UA)****(74)** Представник:**Євтушенко Тамара Григорівна****(56)** Перелік документів, взятих до уваги експертизою:Торопцова Н.В., Никитинская О.А.,
Беневоленская Л.И. Новый взгляд на
профилактику остеопороза: фокус на Кальций-Д3
Никомед // Современная ревматология. - 2007. -
№ 1. - С. 64-68Водянова О.В., Шепелькевич А.П., Васильева
Н.А. Опыт применения стронция ранелата в
комплексной терапии постменопаузального
остеопороза // Медицинские новости. - 2011. - №
7. - С. 49-53Щербинина М.Б., Закревская Е.В. Клинические
аспекты использования ингибиторов протонной
помпы при лечении кислотозависимых
заболеваний // Сучасна гастроентерологія. - 2009.
- № 2(46) - С. 81-87Зборовский А. Б., Заводовский Б. В., Степанова
Н. Н. и др. Опыт применения стронция ранелата
для лечения остеопороза у женщин с
ревматоидным артритом по данным
ультразвуковой остеоденситометрии //

Остеопороз и остеопатии. - 2008. - № 2. - С. 22-24

Заздравнов А.А., Пархоменко К.Ю. Особенности
лечения остеопороза у больных
анкилозирующим спондилоартритом,осложненным поражением пищевода // Кримський
терапевтичний журнал. - 2013, № 1 - С. 107-110Поворознюк В.В., Григорьева Н.В., Дзерович Н.И.
Стронция ранелат в клинической практике:
достижения и перспективы // Сучасні препарати

та технології. 2013. - № 4 (100). - С. 111- 117

UA 78618 C2, 10.04.2007

UA 42839 U, 27.07.2009

**(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ОСТЕОДЕФІЦИТУ У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ, УСКЛАДНЕНИЙ
ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНИМ РЕФЛЮКСОМ****(57)** Реферат:Винахід належить до способу лікування остеопорозу у хворих на ревматоїдний артрит,
ускладнений гастроєзофагеальним рефлюксом, який включає призначення у складі

UA 111899 C2

комплексної терапії препарату кальцій-D₃-нікомед по 1 таблетці двічі на день та додатково призначають бівалос 2 г на добу за інтермітуючою схемою: терапія - перерва у співвідношенні 3:1, позиттєво.

Винахід належить до медицини, а саме до ревматології, і може бути використаний для лікування остеопорозу у хворих на ревматоїдний артрит, ускладнений гастроєзофагеальним рефлюксом.

Вторинний остеопороз розвивається при різноманітних патологічних станах, найбільш загрозливою є втрата кісткової маси при різних ревматичних захворюваннях. За даними вітчизняних дослідників у 70-80 % хворих на ревматоїдний артрит діагностується остеопороз [Нейко Є. М. Особливості перебігу та лікування остеопорозу у хворих на ревматоїдний артрит / Є. М. Нейко, Р. І. Яцишин // Укр. ревматол. журн. - 2007. - Т. 29, № 3. - С. 82-83].

Розвиток системного остеопорозу при ревматоїдному артриті здійснюється за рахунок багатьох механізмів: активність самого системного імунізапального процесу (прозапальні цитокіни, що відіграють провідну роль у регуляції локальних і системних запальних реакцій негативно впливають на процеси мінералізації кісток, стимулюючи розвиток остеокластів, які здійснюють кісткову резорбцію), наявність вісцеритів (особливо ушкодження шлунково-кишкового тракту), застосування кортикостероїдів та цитотоксичних препаратів, які погіршують стан мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) - метотрексатна остеопатія, глюкокортикоїд-індукований остеопороз. Структурно-функціональні зміни кісткової тканини виступають важливим патогенетичним компонентом, що супроводжує та ускладнює перебіг ревматоїдного артрити. Остеопороз сприяє швидкому прогресуванню функціональної недостатності та інвалідизації хворих на ревматоїдний артрит, поряд з цим прогресування суглобового синдрому при ревматоїдному артриті призводить до обмеження рухової активності пацієнта, що є етіологічним чинником розвитку остеопорозу. Таким чином, при ревматоїдному артриті, ускладненому остеопорозом, утворюється хибне коло, коли існування однієї патології обтяжує перебіг іншої, яка, в свою чергу, справляє негативний вплив на ініціюючий фактор [Коваленко В. Н., Борткевич О. П., Зупанец І. А. Остеопороз: епідеміологія, клініка, діагностика, профілактика и лечение. - Харьков: Золотые страницы, 2002. - 389-394 с.].

Основна ознака гастроєзофагеального рефлюксу - печія спостерігається у пацієнтів ревматологічного профілю в 1,6 разу частіше, ніж в популяції, а серед хворих на ревматоїдний артрит - в 2,4 разу частіше [Поширеність гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби серед хворих ревматологічного профілю / В. І. Вдовиченко, А. В. Острогляд, Я. С. Денисюк та співавт. // Український терапевтичний журнал. - 2006. - № 4. - С. 65-67].

Комбінований перебіг декількох хвороб зумовлює необхідність пошуку нових, більш ефективних в порівнянні з існуючими, способів лікування. Широка поширеність гастроєзофагеального рефлюксу серед хворих на ревматоїдний артрит вимагає дотримання умов езофагобезпечності лікарських препаратів, в тому числі й тих, що використовуються для лікування остеопорозу.

Існують різні способи лікування ревматоїдасоційованого остеопорозу: застосування кальцію та вітаміну D₃, кальцитоніну, бісфосфонатів (фосамаксу, алендронату натрію) та ін. [Нейко Є. М. Особливості перебігу та лікування остеопорозу у хворих на ревматоїдний артрит / Є. М. Нейко, Р. І. Яцишин // Укр. ревматол. журн. - 2007. - № 29(3). - С. 82-83; Корильчук Н. І. Клініко-патогенетичне обґрунтування використання фосамаксу для корекції остеопорозу станів у хворих на ревматоїдний артрит: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Івано-Франківськ, 2001. - 20 с.; Масик О. М. Попередження прогресування остеопорозу у хворих на ревматоїдний артрит препаратом кальцію з вітаміном D // Матеріали Всеукраїнської наук.-практ. конф. "Актуальні питання теоретичної та практичної медицини". - Суми, 2002. - С. 67.].

Так, у відомому способі лікування остеопорозу на тлі ревматоїдного артрити Масик О. М. пропонує комплексно застосовувати кальцитонін, препарат кальцію з вітаміном D₃ та алендронат натрію [Масик О. М. Діагностика, профілактика та лікування системних порушень кісткової маси у хворих на ревматоїдний артрит та анкілозуючий спондилоартрит: Автореф. дис. ... д-ра. мед. наук. - Київ, 2004. - 36 с.].

Даний спосіб лікування остеопорозу у хворих на ревматоїдний артрит є найбільш близьким до того, що заявляється, за технічною суттю та результатом, який може бути досягнутим, тому його вибрано як прототип.

Основним недоліком відомих способів лікування та способу-прототипу є недостатня ефективність та езофагеальна безпечність, обумовлена ускладненням основного захворювання - ревматоїдного артрити гастроєзофагеальним рефлюксом, при якому деякі провідні антиостеопоротичні препарати є протипоказані.

У зв'язку з вищевикладеним, в основу винаходу поставлено задачу підвищення ефективності лікування остеопорозу та підвищення езофагеальної безпечності у хворих на ревматоїдний артрит, ускладнений гастроєзофагеальним рефлюксом, сприяння позитивному перебігу як ревматоїдного артрити, так і гастроєзофагеального рефлюксу.

Задачу, яку поставлено в основу винаходу, вирішують тим, що у відомому способі лікування остеопорозу у хворих на ревматоїдний артрит, який включає призначення у складі комплексної терапії препарату кальцію з вітаміном D₃, згідно з винаходом, хворим на ревматоїдний артрит, ускладнений гастроєзофагеальним рефлюксом, призначають кальцій-D₃-нікомед по 1 таблетці двічі на день та додатково призначають бівалос 2 г на добу за інтермітуючою схемою: терапія - перерва у співвідношенні 3:1, пожиттєво.

Технічний ефект винаходу базується на синергізмі дії терапевтичного комплексу, який одночасно нормалізує кальцієвий гомеостаз та поліпшує мінеральну щільність кісткової тканини, зменшує активність імунного запалення при ревматоїдному артриті та не має подразнюючої дії на слизову оболонку стравоходу. Синергізм дії запропонованого терапевтичного комплексу полягає у вирівнюванні дисбалансу кісткового ремоделювання шляхом пригнічення кісткової резорбції (кальцій-D₃-нікомедом) та подвійної дії бівалосу, який активізує процеси кісткового формування та одночасно має антирезорбтивний ефект, що в результаті призводить до нормалізації МЩКТ та сприяє підвищенню ефективності лікування такого контингенту хворих.

Спосіб виконують наступним чином: лікування остеопорозу у хворих на ревматоїдний артрит, ускладнений гастроєзофагеальним рефлюксом, включає призначення у складі комплексної терапії кальцій-D₃-нікомеду і додатково призначення бівалосу 2 г на добу за інтермітуючою схемою: терапія - перерва у співвідношенні 3:1, пожиттєво.

Бівалос індукуює синтез нової кісткової тканини шляхом стимуляції реплікації попередників остеобластів завдяки його дії на кальційчутливий рецептор. Таким чином, препарат починає діяти вже на етапі утворення клітин, що зумовлює збільшення їх кількості, та відповідно підвищення активності синтезу органічного матриксу кісток. Призначення кальцій-D₃-нікомеду базується на його комплексній дії за рахунок складових: кальцій карбонат - поповнює дефіцит кальцію. Вітамін D₃ підсилює всмоктування даного мікроелементу в кишечнику, активує процеси кісткового ремоделювання, пригнічує секрецію паратиреоїдного гормону, інгібує кісткову резорбцію.

Клінічний ефект способу лікування, що заявляється, проявляється зникненням диспепсичного, дисфагічного та суттєвим зменшенням проявів суглобового та астено-вегетативного синдромів. Позитивна динаміка вищевказаних синдромів у хворих, які в складі терапії ревматоїдного артрити, ускладненого гастроєзофагеальним рефлюксом, приймали запропоновану терапію, йшла з випередженням порівняно з пацієнтами, які отримували лікування відповідно до відомого способу-прототипу, в середньому на 4-6 діб. Застосування запропонованої терапії приводило до корекції показників кальцієвого обміну (вміст загального кальцію крові та кальцію сечі) та кісткового метаболізму (за оцінкою маркера кісткової резорбції - кислій фосфатази та показника кісткового формування - кісткового ізоферменту лужної фосфатази), які оцінювались наприкінці третього місяця лікування, та поліпшення стану МЩКТ (за оцінкою динаміки показників ультразвукової денситометрії, що проводилась перед лікуванням та через 12 місяців терапії).

Ефективність способу ілюструє наступний приклад:

Приклад. Хвора С., 47 років, госпіталізована до терапевтичного відділення зі скаргами на припухлість та болі в променево-зап'ясткових та ліктьових суглобах обох рук, ранкову скутість в них, що триває вранці близько трьох годин; епізоди блідості шкіри кистей з відчуттям болю та поколювання в пальцях, які мають місце на холоді протягом 15-20 хвилин; епізоди печії та відрижки після їжі та вночі (щоденно або через день), загальну слабкість.

Вважає себе хворою протягом чотирьох років, коли вперше після перенесеного гострого респіраторного захворювання почали турбувати болі в суглобах. При обстеженні було діагностовано ревматоїдний артрит. Лікувалася стаціонарно та амбулаторно (приймає метотрексат 7,5 мг на тиждень, диклофенак 150 мг на день). Теперішнє погіршення стану протягом останнього тижня хвора пов'язує із переохолодженням. Впродовж останнього року з'явилися диспепсичні скарги.

При огляді - загальний стан задовільний, нормостенік. Зріст - 159 см, вага - 61 кг. Ліктьові та променево-зап'ясткові суглоби деформовані, активні і пасивні рухи в них обмежені. Шкіра бліда, на верхніх та нижніх кінцівках - livedo reticularis. Периферичні лімфовузли не збільшені. Над легеньми везикулярне дихання. Тони серця звучні, ритм серцевої діяльності правильний. АТ = 130/80 мм рт. ст. Пульс = 76 за 1 хв. Язик обкладено білим нальотом. Живіт звичайної форми, не болісний. Печінка - біля краю реберної дуги, селезінка не виступала з-під краю реберної дуги. Симптом Пастернацького негативний з обох сторін. Випорожнення та діурез не змінені.

Дані додаткових досліджень:

Клінічний аналіз крові - Hb-114 г/л, Ер. - $4,0 \times 10^{12}/\text{л}$, Лейк. - $9,8 \times 10^9/\text{л}$; ШОЕ - 32 мм/год., рівень глікемії - 4,7 ммоль/л. Біохімічний аналіз крові - загальний холестерин - 6,34 ммоль/л, бета-ліпопротеїди 61 од., диспротеїнемія: загальний білок - 68,0 г/л, альбуміни - 42 %, гамма - глобуліни - 27 %; С-РБ - 8,7 мг/л. Ревматоїдний фактор - позитивний (титр 1:32).

5 Рівень загального кальцію сироватки крові - 2,29 ммоль/л, кальцій сечі -18,23 ммоль/л/добу, кістковий ізофермент лужної фосфатази - 51,4 %, кисла фосфатаза - 4,3 одиниці Боданського.

На ЕКГ - ритм синусовий, гіпоксичні зміни міокарда дифузного характеру. Фіброгастроудоденоскопія (ФГДС) - ознаки катарального езофагіту.

10 Рентгенограма правого ліктьового суглоба - помірне звуження та деформація суглобової щілини, крайові узури, епіфізарний остеопороз.

Ультразвукова денситометрія: Т-критерій - -2,5; Z-критерій - -1,3; Індекс міцності (IM) = 65. Відзначається зниження мінеральної щільності кісткової тканини (остеопороз).

15 Встановлений діагноз: Ревматоїдний артрит, серопозитивний, активна фаза, поліартрит з переважним ураженням променево-зап'ясткових та ліктьових суглобів, повільно прогресуючий перебіг, II рентгенологічна стадія, ПСС - II. Вторинний остеопороз (Т-критерій - -2,5), зумовлений ревматоїдним артритом. Синдром Рейно. Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, ендоскопічно позитивна, катаральний езофагіт.

20 У складі комплексної терапії (целібрекс 400 мг на день, метотрексат 7,5 мг на тиждень, пентоксифілін 100 мг - тричі на день, омез 40 мг на день, електрофорез із димексидом) призначались кальцій- D_3 -нікомед по 1 таблетці двічі на день, бівалос 2 г/добу за інтермітуючою схемою: терапія - перерва у співвідношенні 3:1.

25 Спостереження за клінічними проявами в динаміці показало, що диспепсичний та дисфагічний синдроми зникли на 3 добу лікування, больовий суглобовий синдром значно зменшився на 5 добу лікування, астеновегетативний - на 6 добу. Активність запального процесу та ефективність терапії оцінювали за наступними параметрами: оцінка болю (індекс Річі: до лікування - 38 балів, через 2 тижні - 18 балів); стан здоров'я з точки зору пацієнта та лікаря за даними візуальної аналогової шкали (до лікування - 7 балів, після - 3 бали); індекс активності хвороби DAS: 2,3 та 1,6 відповідно; тривалість ранкової скутості: 2,2 та 1,4 години відповідно.

30 Паралельно клінічному покращенню спостерігалась позитивна динаміка біохімічних показників.

35 Клінічний аналіз крові - Hb-117 г/л, Ер. - $4,2 \times 10^{12}/\text{л}$, Лейк. - $9,8 \times 10^9/\text{л}$; ШОЕ - 28 мм/год., рівень глікемії - 4,7 ммоль/л. Біохімічний аналіз крові - загальний холестерин - 6,31 ммоль/л, бета-ліпопротеїди 61 од., диспротеїнемія: загальний білок - 68,0 г/л, альбуміни - 42 %, гамма - глобуліни - 27 %; С-РБ - 8,4 мг/л. Ревматоїдний фактор - позитивний (титр 1:32). Рівень загального кальцію сироватки крові - 2,59 ммоль/л, кальцій сечі - 11,9 ммоль/л/добу, кістковий ізофермент лужної фосфатази - 60,2 %, кисла фосфатаза - 1,9 одиниці Боданського.

На ЕКГ - ритм синусовий, гіпоксичні зміни міокарда дифузного характеру.

ФГДС - слизова оболонка стравоходу візуально не змінена.

40 Рентгенограма правого ліктьового суглоба - помірне звуження та деформація суглобової щілини, крайові узури, епіфізарний остеопороз.

Повторна ультразвукова денситометрія, проведена через 1 рік: Т-критерій - -1,1; Z-критерій - 0,2; Індекс міцності (IM)=82 (збільшення на 17 одиниць). Відзначається незначне зниження мінеральної щільності кісткової тканини (остеопенія I ступеня).

45 Таким чином, під впливом запропонованої терапії досягнуто зменшення не тільки клінічних та лабораторних проявів ревматоїдного артрити, а й нормалізовано стан кальцієвого обміну, кісткового метаболізму та мінеральної щільності кісткової тканини. Заявлений спосіб не потребує великих економічних витрат, дефіцитних ліків, не викликає ускладнень та побічних ефектів.

50 ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

Спосіб лікування остеодefіциту у хворих на ревматоїдний артрит, який включає призначення у складі комплексної терапії препарату кальцію з вітаміном D_3 , який **відрізняється** тим, що хворим на ревматоїдний артрит, ускладнений гастроезофагеальним рефлюксом, призначають 55 кальцій- D_3 -нікомед по 1 таблетці двічі на день та додатково призначають бівалос 2 г на добу за інтермітуючою схемою: терапія - перерва у співвідношенні 3:1, пожиттєво.

Комп'ютерна верстка О. Гергіль

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