



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **22565** (13) **U**
(51) **МПК (2006)**
A61K 31/01
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 ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ РАДІАЦІЙНО-ІНДУКОВАНИХ ОСТЕОПАТІЙ

1

(21) u200612569
(22) 29.11.2006
(24) 25.04.2007
(46) 25.04.2007, Бюл. № 5, 2007 р.
(72) Узленкова Наталія Євгенівна, Сухіна Олена Миколаївна, Тарасова Оксана Миколаївна, Ненюкова Олена Вікторівна
(73) ІНСТИТУТ МЕДИЧНОЇ РАДІОЛОГІЇ ІМ. С.П. ГРИГОР'ЄВА АМН УКРАЇНИ
(57) Спосіб профілактики та лікування радіаційно-індукованих остеопатій шляхом введення препа-

2

рату групи кальцитонінів, який **відрізняється** тим, що препарат вводять щоденно протягом 25 днів дробними дозами, поетапно змінюючи кількісно-часовий взаємозв'язок введення препарату у зазначений нижче послідовності: протягом перших 5 днів вводять у розведенні 1:5 у дозі не більше 20 МО на добу, потім протягом 10 днів вводять у розведенні 1:4 у дозі не більше 25 МО на добу, далі протягом 5 днів вводять у розведенні 1:5 у дозі не більше 20 МО на добу і в останні 5 днів вводять у розведенні 1:10 у дозі не більше 10 МО на добу.

Корисна модель належить до медицини, а саме до медичної радіології, і може бути використана для профілактики або превентивного лікування радіаційних остеопатій та остеопорозу.

Радіаційно-індуковані ушкодження кісткової тканини є одним з несприятливих ефектів дії радіації на організм. За даними численних експериментальних та клінічних досліджень променеві ушкодження кісток можуть виникати внаслідок опромінення у сумарній дозі понад 30Гр. Частота їх виявлення, за даними різних авторів, становить 0,5-2,0%. Клінічні та рентгенологічні ознаки променевих ушкоджень кісток залежать від ступеня їх тяжкості й локалізації, активності компенсаторних процесів, які розвиваються в організмі в результаті опромінення. Клінічна симптоматика променевих ушкоджень кісткової тканини найчастіше або зовсім відсутня, або обмежується помірними непостійними болями в опромінених кістках. Рентгенологічні ознаки променевих змін у кістковій тканині виявляються як остеопороз та остеодистрофії різного ступеня тяжкості, які характеризуються рівномірним розрідженням спонгіозної структури, розволокненням та зменшенням товщини кортикального шару кістки. Різко виражений радіаційно-індукований остеопороз може бути причиною патологічних переломів, особливо у ребрах та шийках стегнових кісток, що дуже погіршує якість життя радіотерапевтичних пацієнтів у віддаленому періоді після проведення протипухлинного лікування. Саме патологічні переломи, що виникають

через роки після дії радіаційного чинника, дають можливість уперше розпізнати клінічно приховані променеві ушкодження кісток. Тому особливу увагу слід приділяти профілактиці розвитку радіаційних остеопатій та радіаційно-індукованого остеопорозу і пошуку можливостей їх превентивного лікування.

Відомі способи профілактики та лікування остеопорозу шляхом поєднаного застосування препаратів кальцію (альфадол кальцію 1000-1500мг/добу) і вітаміну D₃ (400-800МО/добу) при добовій екскреції кальцію менше 2,5ммоль/добу систематично протягом тривалого часу [Обухова О., Цурко В. Кальций и витамин D: Рекомендации по профилактике и лечению остеопороза //Врач. - 2003. - №4. - С.57], а також шляхом використання препаратів групи бісфосфонатів (алендронату 5-10мг/добу) щоденно протягом 6 тижнів [Pretreatment levels of bone turnover and the antifracture efficacy of alendronate: The fracture intervention trial / Baner D., Garner P., Hochberg M. et al. // J. Bone Miner. Res. - 2006. - Vol. 21, № 2. -P. 292-299].

Використання зазначених препаратів з антирезорбтивною дією у відомих способах дозволяло певною мірою пригнічувати резорбцію кісток і втрату кісткової маси та знижувати ризик патологічних переломів кісток.

Проте клінічно суттєві ефекти стосувалися лише кісткової маси у кортикальних, а не трабекулярних кістках. Крім того, препарати групи бісфосфонатів у вигляді монотерапії мали незначний

(13) **U**

(11) **22565**

(19) **UA**

превентивний ефект відносно профілактики розвитку радіаційного остеопорозу і розглядалися як доповнення до інших видів терапії для досягнення максимальної ефективності.

Найближчим до способу, що заявляється, за технічною суттю та ефектом, який досягається, є спосіб профілактики та лікування радіаційно-індукованих остеопатій шляхом внутрішньом'язового або підшкірного введення препарату групи кальцитонінів у середній дозі на курс 1500-2000МО протягом 6 днів кожні 3 тижні й далі протягом 2-3 місяців інтраназально 200МО препарату одноразово щодня. Курс лікування триває 2-3 місяці з одночасним використанням глюконату Са та вітаміну D₃ [Альтшулер Р.А., Коротаев Т.К. Кальцитонин: физиологическая роль, фармакологические свойства и его лекарственные препараты // Химико-фарм. журнал. - 1985. - №5. - С. 627-635].

Відомий спосіб дозволяє забезпечити позитивний вплив на функціональний стан кісткової тканини, зменшити резорбцію і знизити активність остеокластів та їх кількість, а також зменшити вміст Са²⁺ у сироватці крові і цим сприяти переміщенню Са²⁺ і фосфатів з крові у кістки.

Проте, відомий спосіб не має профілактичного ефекту щодо запобігання розвитку остеопорозу і використовується при достатньо виражених його формах якщо потрібно застосування значних «ударних» доз препарату для забезпечення клінічного ефекту. Але при застосуванні високих доз препарату протягом тривалого часу можливе виникнення побічних ефектів у вигляді стійкої тахікардії та зниження артеріального тиску, а при інтраназальному використанні можливі сухість та/або набряк слизової оболонки носа, іноді навіть розвиток ерозії та носових кровотеч, унаслідок чого буває необхідно призупинити лікування. Крім того через високу вартість препарату таке лікування у ряді випадків стає недоступним для тих, кому воно потрібне.

Отже останніми роками виникла необхідність розробки нових клінічно ефективних способів використання препаратів групи кальцитонінів для профілактики і превентивного лікування порушень кістково-суглобової системи та остеопатій різної етіології.

В основу корисної моделі, що заявляється, поставлене завдання удосконалення способу профілактики та лікування радіаційно-індукованих остеопатій, у якому введення препарату групи кальцитонінів дробними дозами, поетапно, в певному мінливому кількісно-часовому взаємозв'язку дозволяє стимулювати синтез колагену та інгібувати його розпад у кістковому матриксі, що тим самим зупиняє і попереджає процеси деструкції кісткової тканини дробними дозами препарату, виключаючи виникнення побічних ефектів при лікуванні.

Поставлене завдання вирішують таким чином: у відомому способі профілактики та лікування радіаційно-індукованих остеопатій шляхом введення препарату групи кальцитонінів, відповідно до корисної моделі, препарат вводять щоденно протягом 25 днів дробними дозами, поетапно змінюючи кількісно-часовий взаємозв'язок введення препарату у зазначеній нижче послідовності: протягом

перших 5 днів вводять у розведенні 1:5 у дозі не більше 20МО на добу, потім протягом 10 днів вводять у розведенні 1:4 у дозі не більше 25МО на добу, далі протягом 5 днів вводять у розведенні 1:5 у дозі не більше 20МО на добу і в останні 5 днів вводять у розведенні 1:10 у дозі не більше 10МО на добу.

Застосування препарату в дробних дозах у певному мінливому кількісно-часовому взаємозв'язку дозволяє змінити чутливість клітинних мембран та регуляцію ферментних систем клітини, активність яких у підсумку посилює процеси входу Са²⁺ у клітину, збільшує синтез компонентів кісткового матриксу, попереджає і виключає процеси деструкції кісткової тканини. Запропонована схема введення препарату дозволяє запобігти застосуванню надлишкових доз препарату, що провокує виникнення побічних ефектів та пов'язаних з ними перерв у лікуванні.

Спосіб профілактики та лікування пізніх радіаційно-індукованих остеопатій, що заявляється, здійснюють таким чином.

Препарат групи кальцитонінів, наприклад «Міокальцик», вводять по 1мл внутрішньом'язово протягом 25 днів щоденно. Курс лікування складається з поетапного введення препарату дробними дозами в мінливій кількісно-часовій залежності. Протягом перших 5 днів препарат вводять у розведенні 1:5 у дозі не більше 20МО на добу, протягом наступних 10 днів - у розведенні 1:4 у дозі не більше 25МО на добу. Потім протягом 5 днів концентрацію препарату знижують до співвідношення 1:5 у дозі не більше 20МО на добу. І останні 5 днів препарат вводять у розведенні 1:10 у дозі не більше 10МО на добу.

Лікування препаратом «Міокальцик» одночасно супроводжується прийманням глюконату кальцію і вітаміну D₃ за традиційною схемою.

Нижче наведені приклади конкретної реалізації способу.

Приклад 1. Хвора Г., І. х. № 32778, рак шийки матки. Госпіталізована з приводу вираженого болювого синдрому у кістках, переважно у ділянці таза та нижніх кінцівок. При проведенні рентгенографії і МРТ-обстеження метастатичного ураження кісткової системи не виявлено, але визначені ознаки поширеного остеопорозу та дистрофічного процесу у правому крижово-клубовому суглобі постпроменевого генезу. За даними біохімічного дослідження у хворої виявлені підвищені показники метаболізму кісткової тканини, тобто рівень виведення гідроксипроліну із сечею зростав до 403,4мкмоль/добу, вміст загального кальцію у крові складав 3,3ммоль/л, і у сечі - 5,9ммоль/добу. Проведено курс лікування препаратом «Міокальцик» згідно зі способом, що заявляється, з 09.03.2004 р. по 02.04.2004 р. протягом 25 днів. Препарат вводили щодня по 1мл внутрішньом'язово. Лікування проводили дробними дозами у кількісно-часовій залежності, що змінюється. З 09.03.2004 р. по 13.03.2004 р. (5 днів) препарат вводили в розведенні 1:5. Доза препарату не повинна була складати більше 20МО на добу. З 14.03.04 р. по 23.03.04 р. (10 днів) препарат вводили у розведенні 1:4, у дозі не більше 25МО на добу. З 24.03.04 р. по 28.03.04 р. (5 днів) препарат

вводили в розведенні 1:5, у дозі не більше 20МО на добу. З 29.03.04 р. по 02.04.04 р. (5 днів) препарат «Міокальцик» вводили в розведенні 1:10, у дозі не більше 10МО на добу.

Одночасно с препаратом «Міокальцик» використовували глюконат кальцію та вітамін D₃.

Був досягнутий позитивний клінічний ефект, відзначено зменшення больового синдрому та поліпшення біохімічних показників стану кісткової тканини за даними нормалізації вмісту загального кальцію у крові до 2,8ммоль/л, у сечі до 4,8ммоль/добу та зниження рівня виведення гідроксипроліну з сечею до 292,1ммоль/добу.

Приклад 2. Хвора Р., І.х. № 28402, рак грудної залози. Перебуваючи на плановому лікуванні у клініці ІМР АМНУ на момент обстеження мала скарги на біль у спині. При проведенні рентгенографічного обстеження та остеосцинтиграфії осередкових уражень скелета, а також виражених остеопоротичних змін не виявлено. Але за результатами біохімічного аналізу хвора мала підвищені

показники виведення гідроксипроліну із сечею 385,8ммоль/добу, вмісту загального кальцію у крові 3,6ммоль/л та у сечі - 9,7ммоль/добу. З огляду на високі показники метаболізму кісткової тканини було проведено превентивне лікування препаратом «Міокальцик» способом, що заявляється впродовж 25 діб з 10.04.2005 р. по 04.05.2005 р.

За результатами проведеного лікування спостерігалось припинення болей, а також нормалізація біохімічних показників мінерального обміну і синтезу колагену у кістках за даними вмісту кальцію у крові 2,56ммоль/л, у сечі - 6,0ммоль/добу та рівень добової екскреції гідроксипроліну - 233,4ммоль/добу.

Для доказу переваг способу профілактики та лікування радіаційно-індукованих остеопатій, що заявляється, було проведено порівняльний аналіз результатів лікування даним способом та відомим способом (найближчий аналог). Дані порівняльного аналізу наведені у таблицях 1 та 2.

Таблиця 1

Порівняльний аналіз ефективності способу профілактики та лікування радіаційно-індукованих остеопатій за біохімічними даними

Показник	Спосіб профілактики та лікування остеопатій			
	за прототипом n = 26		що заявляється n = 33	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Гідроксипролін сечі (ммоль/добу)	417,9 ± 20,1	229,5 ± 10,7	422,4 ± 19,8	283,7 ± 12,2
Ca ²⁺ крові (ммоль/л)	3,1 ± 0,2	2,15 ± 0,5	3,6 ± 0,5	2,6 ± 0,6
Ca ²⁺ сечі (ммоль/добу)	10,2 ± 0,5	6,8 ± 0,4	9,2 ± 0,4	7,1 ± 0,3

Таблиця 2

Порівняльний аналіз способу профілактики та лікування остеопатій, що заявляється, та прототипу за результатами лікування та побічними ефектами

Показник	Спосіб профілактики та лікування остеопатій	
	за найближчим аналогом, n = 26 абс. (%)	що заявляється, n = 33 абс. (%)
Клінічний ефект:		
- задовільний	22(85)	32(97)
- незадовільний	4(15)	1(3)
Переносимість препарату:		
- задовільна	24(47)	33(100)
- незадовільна	2(8)	відсутні
Побічні ефекти:		
- артеріальна гіпертензія	13(50)	3(9)
- дизуричні прояви	3(12)	2(6)
- гіперкальціурія	2(8)	відсутні
- ниркова колька	2(8)	відсутні
- парастезії, судоми	8(30)	відсутні
Перерва у лікуванні	4(15)	відсутні
Припинення лікування	2(8)	відсутні

Як свідчать дані, наведені у таблицях 1 та 2, впровадження способу профілактики та лікування радіаційно-індукованих остеопатій, що заявляється, дозволить:

-досягти нормалізації метаболізму кісткової тканини за біохімічними показниками;
-у 97% випадків досягти задовільного клінічного ефекту без побічних ефектів;

-здійснювати лікування без перерви та його припинення і скорочувати терміни лікування.

Таким чином, застосування способу профілактики та лікування радіаційно-індукованих остеопатій, що заявляється, дозволяє зупиняти та попереджувати процеси деструкції кісткової тканини

без вживання надлишкових доз препарату, які провокують виникнення побічних ефектів та пов'язаних з ними перерв у лікуванні. Крім того, запропонований спосіб дає можливість знизити фінансові витрати пацієнтів на проведення курсу лікування.