

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(12)

РЕСПУБЛИКА БЕЛАРУСЬ



НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ
СОБСТВЕННОСТИ

(19) ВУ (11) 14089

(13) С1

(46) 2011.02.28

(51) МПК (2009)

A 61K 35/16

A 61K 38/22

A 61P 19/00

(54)

СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ НЕИНФЕКЦИОННОГО АРТРИТА

(21) Номер заявки: а 20081560

(22) 2008.12.05

(43) 2010.08.30

(71) Заявитель: Государственное научное учреждение "Институт механики металлополимерных систем имени В.А.Белого Национальной академии наук Беларуси" (ВУ)

(72) Авторы: Пинчук Леонид Семенович; Чернякова Юлия Михайловна;

Карев Дмитрий Борисович; Болтрукевич Станислав Иванович (ВУ)

(73) Патентообладатель: Государственное научное учреждение "Институт механики металлополимерных систем имени В.А.Белого Национальной академии наук Беларуси" (ВУ)

(56) SU 1809759 A3, 1993.

RU 2050860 C1, 1995.

RU 2262355 C1, 2005.

(57)

Способ лечения неинфекционного артрита, заключающийся в том, что с интервалом в 7-10 суток делают три инъекции в суставную полость смеси гидрокортизона и аутосыворок крови, взятых в соотношении, мас. %:

аутосыоротка крови 35-60,

гидрокортизон 40-65,

при этом объем первой инъекции составляет 1-2 мл, а второй и третьей - по 2-3 мл.

Изобретение соответствует области лечения заболеваний суставов с помощью лекарственных средств, содержащих пептиды, которые получены из организма человека.

Неинфекционные артриты разной этиологии и синовиты при остеоартрите являются самыми распространенными формами суставной патологии. Для них характерно первичное поражение (дистрофия) суставного хряща, обуславливающее изменение поверхностей трения и деформацию сустава.

Для лечения этих заболеваний широко применяют внутрисуставное введение (локальная терапия) лекарственных средств (ЛС). Метод локальной терапии выбирают с учетом определенной шкалы приоритетов, в число которых входят болевой синдром, синовит, контрактура [1]. В суставы вводят глюкокортикостероидные гормоны, цитостатические препараты, ингибиторы протеолитических ферментов, противовоспалительные средства, заменители синовиальной жидкости [2].

Технология локальной терапии включает методы перфузии, т.е. "прокачивания" через суставную полость ЛС преимущественно антибактериального и противовирусного действия [3], и струйной инъекции, когда иглу инъектора проводят через кожу, подкожную клетчатку и капсулу в полость сустава [4].

Для лечения неинфекционных артритов различной этиологии, синовитов при остеоартрите, плече-лопаточных периартритов, бурситов применяют глюкокортикостероидный препарат - гидрокортизон, оказывающий противовоспалительное, десенсибилизирующее и противоаллергическое действие [5].

Недостаток внутрисуставной терапии гидрокортизоном состоит в том, что расслаивание суспензии его компонентов происходит уже в момент забора шприцом из ампулы. Быстрое фазовое расслоение этого ЛС обуславливает выпадение кристаллической взвеси на поверхности трения хряща и вытеснение жидкой фазы из зоны контакта хрящей. После этого смазочный слой в суставе состоит преимущественно из кристаллической фазы гидрокортизона, действующей как абразив. Именно поэтому гидрокортизон демонстрирует *in vitro* наибольшее среди ЛС для локальной терапии начальное значение коэффициента трения ($\mu \sim 0,1$), которое незначительно снижается в электромагнитном поле, моделирующем биофизическое поле сустава [6].

Способ лечения артрита [7] путем внутрисуставной инъекции подобных суспензий состоит в следующем. Делают пункцию суставной полости пациента, вводят в нее суспензию ЛС, а затем периодически изменяют положение сустава в пространстве. Пациента в лежачем положении поворачивают вокруг оси его тела на 180° , смещая в каждой позиции ось сустава относительно горизонтальной плоскости на 45° в противоположные стороны с интервалом ~ 30 мин. Только после того, как твердая дисперсная фаза ЛС растворится в жидкости, находящейся в суставной капсуле, суставу дают нормальную нагрузку.

Недостаток способа состоит в длительности и трудоемкости гомогенизации введенного в сустав суспензионного ЛС.

Прототипом изобретения является способ лечения деформирующего остеоартроза [8]. Он состоит в инъекции в суставную полость сыворотки крови пациента, которую осуществляют трижды с интервалом 7-10 суток, каждый раз увеличивая начальный объем (2-6 мл) на 2-4 мл.

Недостатки прототипа:

отсутствие в сыворотке целевых противовоспалительных, десенсибилизирующих и противоаллергических компонентов;

преимущественная направленность способа на заполнение "сухой" суставной полости биологической жидкостью, активизирующей обменные процессы в синовиальной оболочке;

неприменимость способа для лечения суставов, находящихся в состоянии острого воспаления.

Задачи, на решение которых направлено изобретение:

- 1) быстрое снятие воспалительного синдрома в суставе;
- 2) исключение длительных и трудоемких манипуляций с телом пациента для оптимального распределения ЛС в суставе;
- 3) обеспечение биосовместимости применяемого ЛС.

Поставленные задачи решаются усовершенствованием известного способа лечения суставов при заболеваниях воспалительной и воспалительно-дегенеративной этиологии. Он состоит в том, что в суставную полость делают три инъекции сыворотки крови пациента (ауто сыворотки) с интервалом 7-10 суток. Объем первой инъекции составляет 2-6 мл, а объем каждой последующей увеличивается на 2-4 мл. Новый способ отличается тем, что в полость сустава вводят смесь ауто сыворотки и гидрокортизона при следующем соотношении компонентов, мас. %:

сыворотка	35-60
гидрокортизон	40-65.

Объем первой инъекции составляет 1-2 мл, второй и третьей - 2-3 мл.

Сущность изобретения состоит в следующем:

1) смазка сустава сывороткой крови обуславливает рекордно низкий (по сравнению со всеми биологическими жидкостями, включая синовию) коэффициент трения и немедленно ликвидирует болевой синдром, вызванный плохой смазкой вследствие артрита;

2) в сыворотке быстро растворяется твердая фаза суспензии, которую представляет собой гидрокортизон, исключая ее абразивное действие на хрящ и появление боли в месте введения препарата;

3) растворение гидрокортизона в сыворотке ускоряет начало его действия (в пределах 1 часа вместо 6-24 часов [5]) и обеспечивает пролонгированный эффект вследствие абсолютной биосовместимости аутосыворотки и длительного времени ее сохранения в полости сустава.

Диапазон оптимальных концентраций гидрокортизона в сыворотке выбран по критериям наибольшей смазочной способности, безболезненности и удобства процедуры инъекции в соответствии с рекомендациями [9], мас. %:

гидрокортизон	40-65
сыворотка крови	35-60.

Из пациентов с остеоартритами коленных суставов от 1 до 5 рентгенологических стадий по A. Larsen были сформированы три группы. В первой из них (15 чел.) методом лечения был предложенный способ, во второй (15 чел.) - стандартный метод лечения гидрокортизоном, в третьей (14 чел.) - способ-прототип.

На станции переливания крови с соблюдением правил асептики во флаконы, не содержащие стабилизатор, забирали по 150 мл крови у каждого пациента групп I и III. Через 48 часов после взятия крови проводили аспирацию (отсасывание) сыворотки, фильтруя ее через фильтр Зейтца. Одновременно выполняли бактериологический контроль сыворотки. Сыворотку, запаиваемую в ампулы (2 мл), хранили при $T = +2^{\circ}\text{C}$.

Процесс лечения коленных суставов во всех группах, независимо от остеоартрита, включал три инъекции ЛС, сделанные с интервалами 7-10 суток. Пациентов группы I лечили смесью гидрокортизона и аутосыворотки, взятых в соотношении 1:1, объем первой инъекции составлял 1-2 мл, второй и третьей - 2-3 мл, в зависимости от объема сустава, стадии гонартроза и дозы гидрокортизона. Пациентам группы II с тем же интервалом делали три инъекции гидрокортизона (объем - 1 мл). После каждой инъекции положение суставов у пациентов группы II изменяли в соответствии со способом [7]. Пациентов группы III лечили способом-прототипом [8] с помощью аутосыворотки: первая инъекция 2-6 мл, объем каждой следующей увеличивали на 2-4 мл. Никаких манипуляций с изменением положения суставов у пациентов групп I и III не проводили.

Состояние суставов до и после лечения оценивали с помощью принятой для коленных суставов международной рейтинговой системы HSS [10].

Результаты лечения приведены в таблице.

Количество пациентов (средний возраст)	Стадия гонартроза	Оценка функции сустава (баллы) в зависимости от количества инъекций				Контрольная оценка функции сустава (спустя месяц после окончания лечения)
		1		2	3	
		до инъекции	после	после	после инъекции	
Группа I - предложенный способ						
2 (47)	1	75	93	96	100	97 (3)
3 (51)	2	73	93	95	98	95 (4)
2 (56)	3	70	92	94	97	93 (5)
5 (60)	4	57	92	93	95	91 (5)
3 (57)	5	51	85	88	88	85 (4)
Группа II - гидрокортизон						
2 (48)	1	79	87	94	95	92 (2)
3 (52)	2	77	84	90	91	88 (3)
2 (55)	3	71	83	83	84	79 (3)
4 (59)	4	59	75	79	81	71 (4)
4 (54)	5	54	64	68	75	68 (4)

Продолжение таблицы

Количество па- циентов (сред- ний возраст)	Стадия гонартроза	Оценка функции сустава (баллы) в зависимости от количества инъекций				Контрольная оценка функции сустава (спу- стя месяц после окон- чания лечения)
		1		2	3	
		до инъ- екции	после	после	после инъек- ции	
Группа III - способ-прототип						
2 (49)	1	79	90	95	98	95 (2)
2 (54)	2	76	87	94	97	93 (3)
2 (57)	3	71	88	94	95	91 (4)
5 (61)	4	58	83	93	93	89 (4)
3 (55)	5	53	72	85	87	82 (4)

Анализ результатов наблюдения за пациентами и данных таблицы приводит к следующим заключениям:

1. Предложенный способ превосходит стандартный метод лечения суставов гидрокортизоном и способ-прототип по оценкам функции суставов с одинаковой стадией гонартроза после каждой инъекции (при сопоставимых возрасте пациентов и исходных оценках состояния суставов).

2. Предложенный способ более эффективен, чем способ-прототип, прежде всего, по скорости достижения первичного эффекта лечения. После первой инъекции ЛС функциональное состояние суставов, пролеченных новым способом, заметно выше, чем способом-прототипом.

3. После трех инъекций оценки функции суставов с одинаковой степенью гонартроза у всех пациентов группы I выше, чем в группах II и III. Эта закономерность более заметна спустя некоторое время после окончания лечения при контрольной оценке состояния суставов в группе I даже при более длительных сроках контроля, чем в группах II и III.

4. Предложенное ЛС биосовместимо. Ни в одном случае не зарегистрированы признаки сывороточной болезни (боль в суставах, лихорадка, сыпь, зуд). Организмы пациентов спокойно реагируют на белки собственной сыворотки.

Таким образом, задачи, поставленные при создании изобретения, решены.

Предложенный способ найдет применение в ортопедии при лечении неинфекционных артритов различной этиологии, позволит повысить эффективность лечения этих заболеваний.

Источники информации:

1. Героева И.Б., Цыкунов М.Б. Консервативное лечение остеоартроза крупных суставов // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. - 1994. - № 3. - С. 51-55.

2. Сорока Н.Ф. О ревматоидном артрите (вопросы и ответы). - Мн.: Беларусь, 1998. - 48 с.

3. RU 2175232 С2, 2001.

4. RU 2050860 С1, 1995.

5. Гидрокортизон (Hydrocortison): Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. - М.: ОВРЕЕ - АстраФармСервис. 2000. - С. Б-112-113.

6. Пинчук Л.С., Чернякова Ю.М., Кадолич Ж.В., Николаев В.И. Трибологический мониторинг препаратов, используемых для лечения заболеваний суставов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2006. - Т. 141. - № 3. - С. 278-282.

BY 14089 C1 2011.02.28

7. RU 2004103748 A, 2005.

8. BY a20070547, 2008.

9. Insall J.N., Ravanat C.S., Aglietti P., et al. A comparison of four models of total knee-replacement prosthesis // J. Bone Joint Surg. - 1976. - V. 58A. - P. 754-765.

Репозиторий ГрГМУ