УКРАЇНА

(19) UA (11) 119928 (13) U

(51) МПК
A61K 31/593 (2006.01)
A61P 3/02 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ЕКОНОМІЧНОГО РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2017 05000**

(22) Дата подання заявки: **23.05.2017**

(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: **10.10.2017**

(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **10.10.2017, Бюл.№ 19**

(72) Винахідник(и):
Ігнатьєв Олександр Михайлович (UA),
Прутіян Тетяна Леонідівна (UA),
Добровольська Олена Олександрівна (UA),
Турчин Микола Іванович (UA),
Шанигін Антон Вікторович (UA)

(73) Власник(и):
ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ,
пров. Валіховський, 2, м. Одеса, 65082 (UA)

(54) СПОСІБ КОРЕКЦІЇ ДЕФІЦИТУ ВІТАМІНУ D У ЖІНОК, ЯКІ ПРАЦЮЮТЬ У НЕСПРИЯТЛИВИХ УМОВАХ ВИРОБНИЦТВА

(57) Реферат:

Спосіб корекції дефіциту вітаміну D у жінок, які працюють у несприятливих умовах виробництва, шляхом перорального застосування препаратів вітаміну D. Додатково призначають per os активний метаболіт вітаміну D Альфакальцидол у дозі 1 мкг разом із нативним препаратом вітаміну D Холекальциферолом у кількості 2000 МО один раз на добу протягом 6-12 місяців під контролем рівня 25-гідроксивітаміну D [25(OH)D] у сироватці крові з повторенням при потребі курсу лікування через півроку.

UA 119928 U

Корисна модель належить до області медицини, а саме внутрішніх хвороб, професійних хвороб і травматології, і може бути використана для корекції та лікування дефіциту вітаміну D у жінок, які працюють у несприятливих умовах виробництва.

Несприятливі фактори виробництва, які завжди супроводжують виробничий процес, виступають у ролі провокуючого та модифікуючого факторів, каталізатора природних інволютивних процесів, що призводять до передчасного старіння кістково-м'язової системи та є причиною зниження або втрати працездатності, ранньої інвалідності та смертності [1].

Експерементальні та епідеміологічні дослідження, проведені в останні роки, вказують на дефіцит вітаміну D у дорослого населення в усьому світі [2]. Відомо, що вітамін D відіграє важливу роль у метаболізмі кісткової та м'язової тканин, а в разі його недостатності або дефіциту призводить до розвитку структурно-функціональних змін кістково-м'язової системи різного ступеня вираженості [3].

Також на розвиток D-дефіциту впливають несприятливі фактори виробництва поряд із загальновідомими факторами ризику (недостатня інсоляція, особливості харчування, наявність захворювань шлунково-кишкового тракту, прийом глюкокортикоїдних препаратів та інші) [5].

Відомо, що вітамін D займає провідне місце у виникненні синдрому слабкості (зниження м'язової сили, координації тіла в просторі, часу реакції, функціональної рухливості), компоненти якого в комплексі можуть підвищувати ризик падінь та переломів на виробництві.

Тому, медикаментозна корекція D-дефіцитного стану в даної категорії осіб повинна бути направлена на зменшення ризику виникнення виробничого травматизму, ранньої інвалідності та смертності.

Найбільш близьким до заявленого рішення є спосіб корекції дефіциту вітаміну D у жінок постменопаузального віку [6], за яким жінкам призначають фортифікований холекальциферолом хліб у дозі 277 г на добу з розподілом тричі на добу впродовж трьох тижнів із повторенням курсу один раз за квартал.

Недоліком вказаного способу є призначення вітаміну D у вигляді фортифікованого хлібу, який спеціально розроблений Національним університетом харчових технологій [7] і є важко доступним.

Крім того, нативні форми вітаміну D здатні лише у фізіологічних умовах посилювати абсорбцію кальцію в кишечнику, а при наявності супутньої патології органів шлунково-кишкового тракту і при знижені активності 1α-гідроксилази в нирках, що патогенетично виникають під впливом несприятливих факторів, не чинять виразний позитивний вплив на кістково-м'язову систему.

В основу корисної моделі поставлено задачу вдосконалення способу корекції дефіциту вітаміну D у жінок шляхом призначення комбінації Альфакальцидолу та Холекальциферому в заявленому режимі, що дозволяє підвищити показники рівня 25(OH)D, попередити виникнення можливих ускладнень (падінь та переломів) в умовах виробництва та знизити число випадків виробничого травматизму.

Поставлена задача вирішується тим, що згідно з корисною моделлю, у способі корекції дефіциту вітаміну D у жінок, які працюють у несприятливих умовах виробництва, призначають перорально активний метаболіт вітаміну D Альфакальцидол у дозі 1 мкг разом із нативним препаратом вітаміну D Холекальциферолом у кількості 2000 МО один раз на добу протягом 6-12 місяців під контролем рівня 25(OH)D у сироватці крові з повторенням при потребі курсу лікування через півроку.

Альфакальциферол є активним метаболітом вітаміну D, який впливає на м'язову тканину, покращуючи її м'язову силу та нервово-м'язову провідність, а в сполучені з Холекальциферолом, який є нативним препаратом вітаміну D, дає можливість суттєво підвищити рівень 25(OH)D у сироватці крові, що дозволить знизити ризик падінь, можливих ускладнень, скоротити показники непрацездатності, пов'язані з цим ризиком, покращити якість життя жінок даної категорії.

Спосіб здійснюється наступним чином

Спочатку визначають рівень 25(OH)D у сироватці крові за допомогою електрохемілюмісентного методу на аналізаторі i2000 (ABBOT Diagnostics, США).

Потім для оцінки функціонального стану м'язової тканини і ризику падінь застосовують загальноприйняті функціональні тести: “тандем”-тест для оцінки можливості зберігати рівновагу в спокої (пацієнтка стоїть із відкритими очима, стопи ніг знаходяться одна за одною по прямій лінії, так, щоб носок однієї ноги торкався п'яти другої, час виконання тесту не менше 10 секунд); тест "встати та піти" (обстежувана жінка сидить на стільці висотою не більше 46 см, фіксується час, за який жінка встає зі стільця, проходить три метри вперед, повертається назад та знову сідає на стілець; якщо на виконання тесту особа витрачає більше 10 секунд або не в змозі його

виконати, то ризик падіння вважається високим); тест "сісти-встати" дає можливість оцінити силу м'язів та ризик падінь (обстежувана, сидячи на стільці зі схрещеними на грудях руками, п'ять разів встає та сідає, якщо пацієнтка не може виконати тест або час виконання тесту більше 10 секунд, то ризик падіння вважається дуже високим).

До дослідження було включено 28 жінок із дефіцитом/недостатністю вітаміну D (середній вік - 54,5±1,8 року) та зі стажем роботи - 22,8±2,0 роки.

До дослідження не залучалися особи з онкологічною патологією, психоневрологічними розладам і ендокринними захворюваннями.

При первинному обстеженні в 19 жінок (70 %) діагностовано дефіцит вітаміну D (рівень 25(OH) D нижче 20 нг/мл), в тому числі 7 жінок (36,8 %) мали важкий дефіцит вітаміну D (рівень 25(OH) D нижче 10 нг/мл), а в 9 жінок (30 %) встановлено недостатність вітаміну D (рівень 25(OH) D від 21 до 30 нг/мл).

Жінкам із дефіцитом/недостатністю вітаміну D призначають за заявленим способом перорально Альфакальцидол у дозі 1 мкг і Холекальциферол у кількості 2000 МО один раз на добу протягом 6-12 місяців під контролем рівня 25(OH)D, а також загального та іонізованого кальцію в сироватці крові. Динаміку вказаних показників оцінюють до лікування, через 6 та 12 місяців після нього.

Результати дослідження представлені в таблиці 1, з якої видно, що комбінований прийом Альфакальцидолу та Холекальциферолу у рекомендованих дозуваннях ефективно сприяє підвищенню рівня 25(OH)D у сироватці крові обстежених жінок та покращує функціональні можливості м'язової тканини ($p<0,001$).

Таблиця 1

n=28 / Показник	До лікування	Через 6 міс.	Через 12 міс.
25(OH)D, нг/мл	14,98±2,15	18,08±2,14*	21,10±2,34**
Загальний кальцій, ммоль/л	2,35±0,05	2,31±0,06	2,32±0,04
Іонізований кальцій, ммоль/л	1,23±0,08	1,25±0,03	1,25±0,04
«Тандем»-тест, в спокої, сек	8,51±0,71	11,31±0,71**	13,58±0,61**
Тест «вставай та йди», сек	11,07±0,56	8,99±0,75**	7,65±0,23**
Тест «сісти-встати», сек	13,85±0,65	10,89±0,58**	8,96±0,42**

Примітка: * - вірогідна різниця між показниками в порівнянні з вихідним рівнем ($p<0,05$);
** - вірогідна різниця між показниками в порівнянні з вихідним рівнем ($p<0,001$);

Аналіз впливу комбінованого прийому Альфакальцидолу та Холекальциферолу на рівень 25(OH)D показав вірогідне підвищення його рівня від вихідного з 14,98±2,15 нг/мл до 18,08±2,14 нг/мл через 6 міс. ($p<0,05$) та до 21,10±2,34 нг/мл через 12 міс. ($p<0,001$).

У жінок, які при первинному обстеженні мали дефіцит вітаміну D, середній показник вірогідно збільшився ($p<0,001$) від 11,59±1,35 до 14,70±1,29 через 6 міс. та до 16,260±1,11 через 12 міс. ($p<0,00001$), а в жінок у яких встановлено недостатність, середній рівень 25(OH)D також вірогідно підвищився ($p<0,003$) від 22,13±13 до 25,22±1,12 через 6 міс. та до 28,33±1,22 через 12 міс. ($p<0,001$), а в жінок на тлі проведеного лікування відмічався оптимальний рівень забезпеченості організму вітаміном D (рівень 25 (OH)D більше 30 нг/мл).

Протягом усього курсу лікування в обстежених жінок не спостерігалося вірогідного підвищення показників загального та іонізованого кальцію ($p>0,05$) в сироватці крові, що розцінювалося як безпечність у призначенні заявленої комбінації препаратів вітаміну D.

Загальноприйняті тести оцінки функціонального стану м'язової системи також вказують на вірогідне ($p<0,001$) покращення функціональних можливостей м'язів на тлі рекомендованої

терапії. Так, “тандем”-тест показує вірогідне (p<0,001) підвищення можливості зберігати рівновагу тіла в просторі із 8,51±0,71 с до лікування до 11,31±0,71 с через 6 міс. та до 13,58±0,61 с через 12 міс. лікування. Тест "встати та піти" показує вірогідне зниження часу для виконання даного тесту та зниження ризику падінь: до лікування - 11,07±0,56 с, через 6 міс. - 8,99±0,75 с та через 12 міс. - 7,65±0,23 с (p<0,001). Тест "сісти-встати" також ймовірно підтверджує ефективність терапії щодо зниження ризику падінь: до лікування - 13,85±0,65 с., через 6 міс. - 10,89±0,58 с., та через 12 міс. - 8,96±0,41 с. (p< 0,001).

Приклади конкретного застосування способу

Приклад 1.

Пацієнтка К. 56 років, яка працює на посаді агрохіміка цеху з переробки аміаку одного із виробничих підприємств Півдня України протягом 28 років. При первинному обстеженні рівень 25(OH)D у сироватці крові - 13,09 нг/мл, що відповідає дефіциту вітаміну D. При виконанні “тандем”-тесту в спокої були відмічені незначні похитування тіла в просторі і неможливість виконувати тест далі, у зв'язку з чим виконання тесту було припинено на 7,5 секунді. Тест "встати та піти" пацієнткою було виконано за 13,5 с, а тест "сісти-встати" - за 14,2 с Було призначено за запропонованою схемою Альфакальцидол 1 мкг та Холекальциферол у кількості 2000 МО один раз на добу протягом року. При контрольному обстеженні через 6 міс. рівень 25(OH)D - 19,23 нг/мл, через 12 міс. - 25,71 нг/мл, результати виконання функціональних тестів при цьому були наступними: “тандем”-тест - не було відмічено похитування тіла в просторі під час виконання тесту ні через 6 міс., ні через 12 міс., час виконання: через 6 міс. - 10,9 с., а через 12 міс. - 14,3 с. Тест "встати та піти": через 6 міс. - 10,3 с, через 12 міс. - 8,2 с. Тест "сісти-встати": через 6 міс. - 10,5 с, через 12 міс. - 8,6 с.

Наведені після лікування дані свідчать про ефективність проведеної терапії пацієнтки К.

Приклад 2.

Пацієнтка В. 54 років, що працює на посаді слюсаря-інструментальщика з перербки аміаку одного з виробничих підприємств Півдня України протягом 26 років. При первинному обстежені рівень 25(OH)D у сироватці крові - 20,25 нг/мл, що відповідає недостатності вітаміну D. Функціональні тести: “тандем”-тест виконувався протягом 8,2 с, на виконання тесту "встати та піти" було затрачено 12,1 с, тесту "сісти-встати" - 13,7 с. Було призначено за запропонованою схемою Альфакальцидол 1 мкг та Холекальциферол у кількості 2000 МО один раз на добу протягом року. Через 6 міс. рівень 25(OH)D - 27,23 нг/мл, через 12 міс. - 32,74 нг/мл. Результати функціональних тестів: “тандем”-тест через 6 міс. було виконано - за 11,3 с, а через 12 міс. - 14,9 с. Тест "встати та піти": через 6 міс. - 9,6 с, через 12 міс. - 7,8 с. Тест "сісти-встати": через 6 міс. - 9,2 с, через 12 міс. - 7,4 с.

У пацієнтки В. на тлі проведеного лікування суттєво підвищився рівень вітаміну D і відповідав оптимальному рівню, а також значно покращилися результати функціональних проб.

Таким чином, у порівнянні з найближчим аналогом, запропонований спосіб корекції дефіциту вітаміну D у жінок, які працюють у несприятливих умовах виробництва, за рахунок комбінації перорального застосування препаратів вітаміну D Альфакальцидолу та Холекальциферолу, дозволяє досягти вираженого терапевтичного ефекту, підвищити рівень 25(OH)D у сироватці крові та попередити ризик виникнення можливих падінь та переломів на виробництві.

Джерела інформації:

1. Ігнатьєв О.М., Єрмоленко Т.О., Полівода О.М. та ін. Сучасні методи діагностики, прогнозування, лікування та профілактики остеопорозу у працівників виробничих підприємств // метод, рекомендації МОЗ України. - К. - 2016. - С.6.

2. C. Palacios and L. Gonzalez, "Is vitamin D deficiency a major global public health problem?" The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology, 2013.

3. Sassi R, Sahli H, Souissi C, Sellami S, Ben Ammar El Gaaied A. Polymorphisms in VDR gene in Tunisian postmenopausal women are associated with osteopenia phenotype. Climacteric. 2015; 18(4):624-30. doi: 10.3109/13697137.2015.1007123.

4. Branislava Ilinčić. Vitamin D status and circulating biomarkers of endothelial dysfunction and inflammation in non-diabetic obese individuals: a pilot study / Branislava Ilinčić, Edita Stokić et al. // Arch Med Sci 1, February / 2017. P. 53-60.

5. Помыткина Т. Е. Состояние здоровья работников при производстве соединений азотной группы (обзор литературы) / Помыткина Т.Е. // Гигиена и санитария, 2014. - N 3. - С. 39-45.

6. Пат. 112475 Україна, МПК (2016.01) A61K 31/593, A61P 3/02, A21D2/08, A21D 13/06 Спосіб корекції дефіциту вітаміну D у жінок постменопаузального періоду / Поворознюк В.В., Балаціка Н.І., Синєок Л.Л., Доценко В.Ф., Бортнічук О.В., Муц В.Я., Поворознюк В.В.; заявник та патентовласник ДУ "Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМИ України" - № a201412697; заявл. 26.11.14; опубл. 25.04.16, Бюл. №8.

7. Пат. 110569 Україна, МПК (2014.01) A21D 8/02 A21D 2/36 Спосіб виробництва хлібобулочних виробів профілактичного призначення / Бортнічук О.В., Доценко В.Ф., Цирульнікова В.В., Поворознюк В.В., Синєок Л.Л., Балацька Н.І.; заявник і патентовласник Національний університет харчових технологій - № a201410457; заявл. 24.09. 14; опубл. 12.01.16, Бюл. №1.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб корекції дефіциту вітаміну D у жінок, які працюють у несприятливих умовах виробництва, шляхом перорального застосування препаратів вітаміну D, який **відрізняється** тим, що додатково призначають per os активний метаболіт вітаміну D Альфакальцидол у дозі 1 мкг разом із нативним препаратом вітаміну D Холекальциферолом у кількості 2000 МО один раз на добу протягом 6-12 місяців під контролем рівня 25-гідроксивітаміну D [25(OH)D] у сироватці крові з повторенням при потребі курсу лікування через півроку.

Комп'ютерна верстка Л. Бурлак

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601