

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ(51) МПК
A61M 19/00 (2006.01)
A61K 38/35 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)
A61K 31/726 (2006.01)
A61K 31/352 (2006.01)
A61K 31/593 (2006.01)
A61K 31/66 (2006.01)
A61P 19/08 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61M 19/00 (2023.08); A61K 38/35 (2023.08); A61K 31/445 (2023.08); A61K 31/726 (2023.08); A61K 31/352 (2023.08); A61K 31/593 (2023.08); A61K 31/66 (2023.08); A61P 19/08 (2023.08)

(21)(22) Заявка: 2023113177, 22.05.2023

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
22.05.2023Дата регистрации:
30.01.2024

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 22.05.2023

(45) Опубликовано: 30.01.2024 Бюл. № 4

Адрес для переписки:

420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49, ФГБОУ
ВО "КГМУ", Созинов Алексей Станиславович

(72) Автор(ы):

Ахтямов Ильдар Фуатович (RU),
Ниязов Темирлан Азаматович (RU),
Лурье Денис Маркович (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
образования "Казанский государственный
медицинский университет" Министерства
здравоохранения Российской Федерации
(RU)(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: RU 2608135 C1, 13.01.2017. RU
2328238 C2, 10.07.2008. RU 2194467 C2,
20.12.2002. RU 2487682 C1, 20.07.2013. RU
2487736 C1, 20.07.2013. RU 2426564 C1,
20.08.2011. CN 101024044 A, 29.08.2007. Sai
Krishna MLV, Kar S, Kumar R, Singh H, Mittal
R, Digge VK. The Role of Conservative
Management in the Avascular Necrosis of the
Femoral Head: A Review of (см. прод.)(54) Способ консервативного лечения остеонекроза при сохранении целостности и формы хрящевого слоя
суставной поверхности

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к ортопедии, и может быть использовано для консервативного лечения остеонекроза при сохранении целостности и формы хрящевого слоя суставной поверхности. Проводят курс продленной эпидуральной анальгезии длительностью 7 дней, через три месяца проводят последующий курс продленной эпидуральной анальгезии. На всё время между курсами продленной эпидуральной анальгезии применяют адьювантную терапию. Толперизон принимают внутрь однократно на ночь в суточной дозе 450 мг в течение 3 месяцев. Сулодексид по 1 ампуле в сутки в течение 15-20 дней, затем продолжают

терапию препаратом по одной капсуле два раза в сутки, до приема пищи в течении трёх месяцев. Применяют очищенную микронизированную флавоноидную фракцию в дозе 1000 мг ежедневно в течении трёх месяцев. Через две недели после удаления катетера из эпидурального пространства однократно пациенту вводят препарат золедроновой кислоты в дозе 5 мг. Применяют холекальциферол в дозе 570 мг, 1 капсула 2000 МЕ/сутки, и оссеин-гидроксипатитный комплекс по одной таблетке два раза в день на весь период лечения. На протяжении медикаментозного лечения проводят терапевтические физические упражнения с

ограничением нагрузки. Ходьба на костылях или с использованием разгрузочного ортеза в течение первых трёх месяцев. Способ обеспечивает прерывание патологического процесса на ранних стадиях остеонекроза до коллапса хрящевого

слоя за счет комплексного подхода, включающего кратные курсы длительной эпидуральной анальгезии, проводимой на фоне остеотропной терапии в сочетании с курсом сосудистой терапии. 9 ил., 2 пр.



Фиг. 3

(56) (продолжение):

Systematic Reviews. Indian J Orthop. 2023 Feb 3;57(3):410-420.

RU 2812402 C1

RU 2812402 C1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

A61M 19/00 (2006.01)*A61K 38/35* (2006.01)*A61K 31/445* (2006.01)*A61K 31/726* (2006.01)*A61K 31/352* (2006.01)*A61K 31/593* (2006.01)*A61K 31/66* (2006.01)*A61P 19/08* (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

A61M 19/00 (2023.08); *A61K 38/35* (2023.08); *A61K 31/445* (2023.08); *A61K 31/726* (2023.08); *A61K 31/352* (2023.08); *A61K 31/593* (2023.08); *A61K 31/66* (2023.08); *A61P 19/08* (2023.08)

(21)(22) Application: **2023113177, 22.05.2023**

(24) Effective date for property rights:
22.05.2023

Registration date:
30.01.2024

Priority:

(22) Date of filing: **22.05.2023**(45) Date of publication: **30.01.2024** Bull. № 4

Mail address:

**420012, g. Kazan, ul. Butlerova, 49, FGBOU VO
"KGMU", Sozinov Aleksey Stanislavovich**

(72) Inventor(s):

**Akhtiamov Ildar Fuatovich (RU),
Niiazov Temirlan Azamatovich (RU),
Lure Denis Markovich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Federalnoe gosudarstvennoe biudzhethnoe
obrazovatelnoe uchrezhdenie vysshego
obrazovaniia «Kazanskii gosudarstvennyi
meditsinskii universitet» Ministerstva
zdravookhraneniia Rossiiskoi Federatsii (RU)**

(54) METHOD OF CONSERVATIVE TREATMENT OF OSTEONECROSIS WHILE MAINTAINING INTEGRITY AND SHAPE OF CARTILAGINOUS LAYER OF ARTICULAR SURFACE

(57) Abstract:

FIELD: medicine; orthopaedics.

SUBSTANCE: invention can be used for the conservative treatment of osteonecrosis while maintaining the integrity and shape of the cartilaginous layer of the articular surface. A course of extended epidural analgesia is administered for 7 days, followed by a subsequent course of extended epidural analgesia three months later. For the entire time between courses of extended epidural analgesia, adjuvant therapy is used. Tolperisone is taken orally once at night in a daily dose of 450 mg for 3 months. Sulodexide, is taken 1 ampoule per day for 15–20 days, then the therapy with the medicinal product is continued, one capsule is taken twice a day, before meals for three months. Purified micronized flavonoid fraction is used at a dose of 1,000 mg daily for three months. Two weeks after removing the catheter from the epidural space, the patient is given

a single dose of zoledronic acid at a dose of 5 mg. Cholecalciferol is used at a dose of 570 mg, 1 capsule of 2,000 IU/day, and ossein-hydroxyapatite complex, one tablet twice a day for the entire treatment period. During the treatment with the medicinal products, therapeutic physical exercises with limited load are performed. Walking on crutches or using an unloading orthosis for the first three months is required.

EFFECT: method ensures interruption of the pathological process in the early stages of osteonecrosis before the collapse of the cartilage layer through an integrated approach, including multiple courses of long-term epidural analgesia carried out against the background of osteotropic therapy in combination with a course of vascular therapy.

1 cl, 9 dwg, 2 ex

RU 2812402 C1



Фиг. 3

RU 2812402 C1

Изобретение относится к медицине, а именно к ортопедии, и может быть использовано в лечении аваскулярного некроза (остеонекроза) метадиафизов трубчатых, а так же губчатых костей. Способ применим на ранних стадиях в качестве самостоятельного лечения, а на поздних может быть дополнением к оперативному вмешательству.

Этиопатогенетические теории остеонекроза подобны аваскулярному некрозу головки бедра вследствие патофизиологического сходства заболеваний [Ahuja S., Bullough P., 1978; Fisher D., 1978, Yamamoto, 2000]. Несмотря на первопричины заболевания, запускается каскад реакций, вызывающий порочный круг, где окклюзия артериол вызывает отек костного мозга, приводящий к спазму синусов, вследствие чего развивается сосудистый стаз, ишемия и остеонекроз.

Прогнозируется рост числа пациентов с остеонекрозом различной локализации в ближайшие годы, спровоцированным КОВИД-19, это связано с патогенетической склонностью к нарушению гемостаза у таких пациентов, повреждением мелких сосудов и особенностями терапии тяжелых форм данной инфекции. Вышеперечисленные отклонения могут стать причиной микротромбоза и развития остеонекроза костей дистальнее места обструкции артериол, что так же приводит к развитию остеонекроза.

Консервативное лечение эффективно при ранних формах заболевания до коллапса суставной поверхности в сочетании субхондральной кости и хряща. Прерывание патологического процесса на этих стадиях возможно благодаря комплексному лечению, которое направлено на улучшение кровоснабжения в области пораженного сустава, воздействие на сосудистый стаз, а также снижение локальной резорбции кости. Так как этиопатогенез остеонекроза мышечков бедренной и большеберцовой кости подобен асептическому некрозу головки бедра, патофизиологическая картина данных локализаций сходна, что диктует единую тактику лечения.

Известен способ лечения асептического некроза головки бедренной кости, проводимый на фоне ортопедической разгрузки (Патент RU №2392942 C1, МПК A61K 31/663 - 27.06.2010, Бюл. № 18), включающий введение препарата курантил, отличающийся тем, что дополнительно вводят ибандронат, активный метаболит витамина D3 и оссеин-гидроксипатитный комплекс, причем ибандронат вводят внутривенно из расчета 2-4 мг/2-4 мл один раз в три месяца, а другие препараты вводят перорально ежедневно в следующих количествах: активный метаболит витамина D3 - 0,5-1 мкг/сут, оссеин-гидроксипатитный комплекс - 0,6-3,6 г/сут и дипиридамол - 75-400 мг/сут.

Недостатком метода является низкая эффективность в отношении купирования болевого синдрома и сосудистого стаза.

Известен способ стойкого купирования болевого синдрома при дегенеративно-дистрофических заболеваниях (Патент RU №2765684, МПК A61K 31/165, A61K 31/167, A61K 31/4436, A61K 31/573, A61P 25/02 - 01.02.2022, Бюл. № 4), когда эпидуральную сакральную блокаду дополняют модифицированной комбинированной блокадой, при которой используют лекарственную смесь, включающую раствор наропина, дипроспана и ксефокама.

Недостатком этого способа является однократность применяемого курса терапии и отсутствие системного воздействия на сосудистый компонент формирования остеонекроза.

Известен способ, позволяющий прервать патологический процесс на ранних стадиях при остеохондропатии головки бедренной кости, которая является формой остеонекроза у детей (Патент RU №2608135 C1, МПК A61M 19/00, A61K 31/167, A61P 19/00 - 13.01.2017, Бюл. № 2). Ребенку выполняют длительную эпидуральную анальгезию с применением

катетера, установленного в поясничном отделе позвоночника. По катетеру дозированно, по 12 часов в сутки вводят лекарственную смесь 0,2% раствора наропина с адреналином 0,2 мкг/мл на протяжении не менее 120-180 часов, при этом индивидуально измеряют скорость введения препарата от 2 до 8 мл в час.

5 Данный способ принят за прототип.

Недостаток данного способа заключается в том, что лечение пациентов с остеонекрозом по этому способу не купирует венозный стаз и резорбцию субхондральной костной ткани.

10 Задачей заявляемого изобретения является разработать способ лечения ранних форм остеонекроза.

Полезность заявленного способа заключается в комплексном воздействии на сосудистый и резорбтивный компоненты заболевания с купированием болевого синдрома.

15 Техническим результатом заявленного изобретения является прерывание патологического процесса на ранних стадиях остеонекроза до коллапса хрящевого слоя.

20 Технический результат заявленного изобретения достигается за счет того, что применяется комплексный подход и включает в себя кратные курсы длительной эпидуральной анальгезии, проводимой на фоне остеотропной терапии в сочетании с курсом сосудистой терапии.

Преимуществом, обеспечиваемым приведенной совокупностью признаков, является:

- снятие спазма с микроциркуляторного русла, что улучшает артериальное кровоснабжение зоны патологии;
- купирование венозного стаза зоны остеонекроза;
- 25 - антирезорбтивное воздействие терапии;
- снижение болевого синдрома и восстановление функциональных возможностей пациента.

30 Детали, признаки, а также преимущества настоящего изобретения следуют из нижеследующего описания реализации заявленного технического решения с использованием чертежей, на которых показано:

Фиг.1 - МРТ-картина правого коленного сустава пациента Р., 45 лет, до лечения;

Фиг. 2 - функциональные возможности пациента Р., 45 лет, во время лечения;

Фиг. 3 - картина повторного МРТ-исследования правого коленного сустава пациента Р., 45 лет, спустя три месяца после начала лечения;

35 Фиг. 4 и 5 - рентгенограммы правого тазобедренного сустава пациента Н. до начала лечения;

Фиг. 6 и 7 - томограммы правого тазобедренного сустава пациента Н. спустя три месяца после начала лечения;

40 Фиг. 8 и 9 - функциональные возможности пациента Н. спустя три месяца после начала лечения.

Осуществление изобретения

После постановки диагноза остеонекроз пациентам с сохраненным суставным хрящом пораженного сустава предписывается соблюдение разгрузочного ортопедического режима сроком не менее трёх месяцев. Разгрузка конечности осуществляется при помощи костылей или трости в ортезе с боковыми опорами. Проводят первый курс продленной медикаментозной симпатэктомии. В асептических условиях, под местной анестезией, в положении лежа на боку с согнутыми и приведенными к груди коленями, производят катетеризацию эпидурального

пространства на уровне L2-L3. После проверки правильного расположения катетера, к нему подключается система дозированной подачи растворов и начинается введение наропина 0,2% и адреналина 0,2 мкг/мл. Скорость введения регулируется индивидуально от 6 до 8 мл в час с учетом купирования болевого синдрома, но сохранением

5 двигательной активности нижних конечностей. Далее препараты вводят по 12 часов в день. Последующий курс продленной эпидуральной анальгезии проводят через три месяца. Лечение проводят курсами по 7 дней, до четырёх раз в год с интервалом между курсами не менее трёх месяцев. Критериями прекращения лечения является стадия восстановления субхондральной костной ткани на МР-томограммах, проводимых

10 перед каждым курсом терапии.

Непосредственно в день удаления катетера из эпидурального пространства пациенту назначают курс медикаментозной терапии, состоящий из миорелаксанта центрального действия - Толперизон, антикоагулянта - Сулодексид и венотоника - очищенная микронизированная флавоноидная фракция.

15 Препарат Толперизон принимают внутрь, после еды, не разжевывая, запивая стаканом воды. Биодоступность толперизона снижается при приеме натошак. Рекомендованная суточная доза составляет 450 мг, принимается однократно на ночь. Длительность приема препарата три месяца, т.е. до следующего курса продленной эпидуральной анальгезии.

20 Лечение препаратом Сулодексид обычно начинают с парентерального введения препарата. Раствор для внутримышечного введения назначают по 1 ампуле/сутки в течение 15-20 дней. Затем терапию следует продолжить препаратом по одной капсуле два раза/сутки, до приема пищи. Лечение препаратом продолжается не менее трёх месяцев.

25 Очищенная микронизированная флавоноидная фракция в дозе 1000 мг ежедневно назначается на весь период медикаментозной терапии (три месяца).

Адьювантное медикаментозное лечение сочетают с остеотропной терапией, исходя из уровня кальция в крови и D-гормона (25ОНD3). Через две недели после удаления катетера из эпидурального пространства, однократно пациенту вводят препарат

30 золедроновой кислоты в дозе 5 мг однократно. Одновременно назначаются препараты кальция и витамина Д3. Ежедневная доза препарата холекальциферол составляет 570 мг (1 капсула) 2000 МЭ/сут, а оссеин-гидроксипатитный комплекс по одной таблетке два раза в день на весь период лечения.

Клинический пример 1.

35 Пациент Р., 45 лет, обратился в мае 2021 г. с жалобами на боль в правом коленном суставе, усиливающуюся при ходьбе, хромоту. Со слов пациента, первые симптомы появились через 4 месяца после перенесенной COVID-19 инфекции. После лабораторно-инструментального обследования был установлен диагноз: остеонекроз мышечков правой бедренной кости второй стадии по ARCO.

40 В условиях стационара в асептических условиях, под местной анестезией, в положении лежа на боку с согнутыми и приведенными к груди коленями, была произведена катетеризация эпидурального пространства на уровне L2-L3. После проверки правильного расположения катетера, к нему была подключена система дозированной подачи растворов и начато введение наропина 0,2% и адреналина 0,2 мкг/мл. При

45 скорости введения 6 мл в час было достигнуто обезболивание при сохраненной двигательной активности в нижних конечностях. Далее на протяжении 7 дней препараты вводились по 12 часов в день.

После удаления эпидурального катетера пациенту была назначена сосудистая терапия

препаратом Толперизон (Мидокалм-лонг по 450 мг 1 таблетка в день), Сулодексид по одной ампуле в сутки внутримышечно в течение 15 дней, затем по одной капсуле два раза в сутки внутрь и очищенная микронизированная флавоноидная фракция по 1000 мг в сутки. Курс терапии этой группой препаратов проводился на протяжении трёх месяцев амбулаторно. Параллельно пациенту назначен курс лечебной физкультуры ежедневно на фоне разгрузки пораженной конечности и коленного сустава (ходьба в разгрузочном ортезе с боковыми опорами).

Через 14 дней пациенту внутривенно (в течение 15 минут) был однократно введен препарат Резокластин в дозе 5 мг. В этот же день назначена доза препарата холекальциферол, которая составила 2000 МЭ/сут (1 капсула в день), а оссеин-гидроксипатитный комплекс по одной таблетке два раза в день на весь период лечения.

Спустя три месяца пациент повторно был приглашен в клинику. Он отметил значительное уменьшение боли, отсутствие хромоты. Объективно: движение в правом коленном суставе в полном объеме, безболезненны. Сравнение МРТ снимков показало стабилизацию площади поражения мышечка бедра. Было принято решение провести повторный курс продленной эпидуральной анальгезии продолжительностью 7 дней. Прием других препаратов на время катетеризации эпидурального пространства был прекращен. Пациент выписан на амбулаторное лечение. Терапия препаратами Толперизон по 450 мг в день, Сулодексид по одной ампуле в сутки внутримышечно в течение 15 дней, затем по одной капсуле два раза в сутки внутрь и очищенной микронизированной флавоноидной фракцией вновь продолжена после завершения курса продленной эпидуральной анальгезии.

Назначен курс ЛФК, пациенту разрешена полная нагрузка на правую нижнюю конечность.

Клинический пример 2.

Пациент Н., 34 лет обратился в сентябре 2021 г. с жалобами на боль в правом тазобедренном суставе, усиливающуюся при физической нагрузке и хромоту последние три месяца. В анамнезе: первые симптомы появились через три месяца после перенесенной COVID-19 инфекции. После лабораторно-инструментального обследования был установлен диагноз: остеонекроз головки правой бедренной кости во второй стадии.

При обращении: жалобы на боли в правом тазобедренном суставе при ходьбе иррадиирующие в паховую область, коленный сустав, ограничение объема движений из-за боли, хромоту. Движения и чувствительность пальцев правой стопы сохранены.

Пульсация а. dorsalis pedis сохранена с обеих сторон.

В условия стационара в асептических условиях, под местной анестезией, в положении лежа на боку с согнутыми и приведенными к груди коленями, была произведена катетеризация эпидурального пространства на уровне L2-L3. После проверки правильного расположения катетера, к нему была подключена система дозированной подачи растворов и началось введение наропина 0,2% и адреналина 0,2 мкг/мл. При скорости введения 6 мл в час была достигнута двигательная активность в нижних конечностях. Далее на протяжении 8 дней препараты вводились по 12 часов в день. Ежедневно проводились дозированные ЛФК упражнения.

На второй день пациент отметил уменьшение боли и отсутствие хромоты. После удаления эпидурального катетера пациенту была назначена медикаментозная адъювантная терапия препаратом Мидокалм-лонг по 450 мг однократно в день, Вессел ДУЭ Ф по одной ампуле в сутки внутримышечно в течение 15 дней, затем по 2 капсулы 2 раза в сутки внутрь и Детралекс по 1000 мг в сутки на протяжении трёх месяцев

амбулаторно. Пациенту назначен курс лечебной физкультуры ежедневно на фоне разгрузки пораженной конечности и тазобедренного сустава в частности (ходьба на костылях).

Адювантное медикаментозное лечение сочетали с остеотропной терапией, исходя из уровня кальция в крови и D-гормона (25ОНD3). Доза препарата колекальциферол составляла 1500 МЭ/сут, а оссеин-гидроксипатитный комплекс по одной таблетке два раза в день на весь период лечения.

Через 14 дней пациенту внутривенно (в течение 15 минут) был однократно введен препарат Резокластин в дозе 5 мг. В этот же день назначена доза препарата холекальциферол, которая составила 2000 МЭ/сут (1 капсула в день), а оссеин-гидроксипатитный комплекс по одной таблетке два раза в день на весь период лечения.

После трёхмесячного консервативного лечения пациент повторно был приглашен в клинику.

При осмотре пациент отмечал значительное уменьшение боли, отсутствие хромоты. Объективно: движение в правом тазобедренном суставе в полном объёме, отмечается незначительная болезненность в крайних положениях. Сравнение МРТ снимков показало стабилизацию площади поражения головки бедренной кости. Был проведен повторный курс продленной эпидуральной анальгезии продолжительностью 7 дней. Пациент выписан на амбулаторное лечение. Разрешена полная нагрузка на больную конечность.

(57) Формула изобретения

Способ консервативного лечения остеонекроза при сохранении целостности и формы хрящевого слоя суставной поверхности, заключающийся в проведении курсов продленной эпидуральной анальгезии дозируемым раствором анестетика в сочетании с адреналином, отличающийся тем, что проводят курс продленной эпидуральной анальгезии длительностью 7 дней, через три месяца проводят последующий курс продленной эпидуральной анальгезии; на всё время между курсами продленной эпидуральной анальгезии применяют адъювантную терапию, состоящую из препаратов миорелаксанта Толперизон, который принимают внутрь однократно на ночь в суточной дозе 450 мг в течении 3 месяцев; применяют Сулодексид по 1 ампуле в сутки в течение 15-20 дней, затем продолжают терапию препаратом по одной капсуле два раза в сутки, до приема пищи в течении трёх месяцев; применяют очищенную микронизированную флавоноидную фракцию в дозе 1000 мг ежедневно в течении трёх месяцев; через две недели после удаления катетера из эпидурального пространства, однократно пациенту вводят препарат золедроновой кислоты в дозе 5 мг; применяют холекальциферол в дозе 570 мг, 1 капсулу 2000 МЕ/сутки, и оссеин-гидроксипатитный комплекс по одной таблетке два раза в день на весь период лечения, на протяжении медикаментозного лечения проводят терапевтические физические упражнения с ограничением нагрузки, ходьба на костылях или с использованием разгрузочного ортеза в течение первых трёх месяцев.

1



Фиг.1



Фиг.2

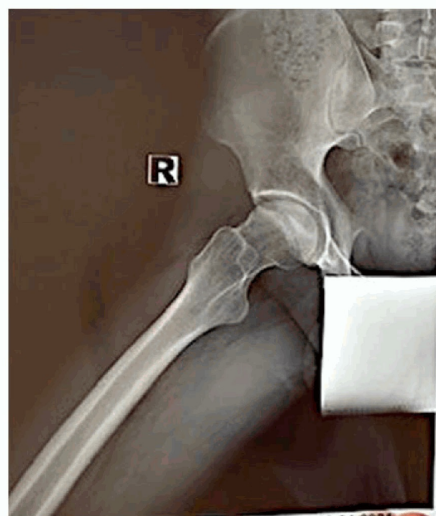


Фиг. 3

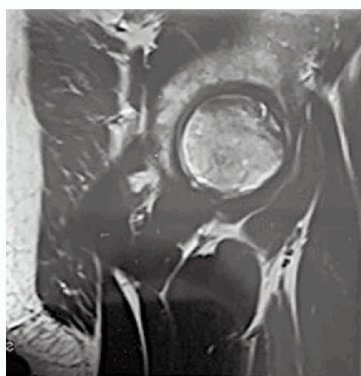
2



Фиг.4



Фиг.5



Фиг.6



Фиг.7



Фиг.8



Фиг.9