



УКРАЇНА

(19) UA (11) 96457 (13) C2

(51) МПК

A61K 31/573 (2006.01)

A61K 9/22 (2006.01)

A61P 19/02 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ЛІКУВАННЯ РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ ГЛЮКОКОРТИКОЇДАМИ З ВІДСТРОЧЕНИМ ВИВІЛЬНЕННЯМ

1

(21) а200901892

(22) 03.08.2007

(24) 10.11.2011

(86) РСТ/ЕР2007/006894, 03.08.2007

(31) 60/835,093

(32) 03.08.2006

(33) US

(46) 10.11.2011, Бюл.№ 21, 2011 р.

(72) ШЕФФЛЕР AXIM, DE

(73) HITEK ФАРМА АГ, СН

(56) WO 00/54780 A2, 21.09.2000

US 5792476 A, 11.08.1998

WO 2006/027266 A1, 16.03.2006

WO 2004/093843 A1, 04.11.2004

ARVIDSON N G ET AL: "The timing of glucocorticoid administration in rheumatoid arthritis" ANNALS OF THE RHEUMATIC DISEASES, BRITISH MEDICAL ASSOCIATION, LONDON, GB, vol. 56, no. 1, January 1997 (1997-01), pages 27-31, XP009093271
KARATAY SALIHA ET AL: "The timing of low dose glucocorticoid therapy in treatment of rheumatoid arthritis" PAIN CLINIC, VNU, UTRECHT, NL, vol. 13, no. 4, 2002, pages 305-312, XP009093272

(57) 1. Спосіб лікування хворого, який страждає від ознак та симптомів, обумовлених ревматичним захворюванням, який включає введення згаданому хворому ефективної кількості глюкокортикоїду, яка міститься у лікарській формі з відстроченим вивільненням, що має лаг-фазу тривалістю від приблизно 2 год. до приблизно 6 год. з моменту введення, причому згаданий лікарський засіб вводять один раз на добу ввечері впродовж щонайменше приблизно двох тижнів.

2. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що включає введення глюкокортикоїду впродовж щонайменше приблизно чотирьох тижнів.

3. Спосіб за п. 2, який відрізняється тим, що включає введення глюкокортикоїду впродовж щонайменше приблизно восьми тижнів.

4. Спосіб за п. 3, який відрізняється тим, що включає введення глюкокортикоїду впродовж щонайменше приблизно дванадцяти тижнів.

5. Спосіб за п. 4, який відрізняється тим, що включає введення глюкокортикоїду впродовж щонайменше приблизно дванадцяти місяців.

2

6. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що доза глюкокортикоїду на початку лікування перевищує 10 мг на добу преднізону або еквівалентну кількість іншого глюкокортикоїду.

7. Спосіб за пп. 1-5, який відрізняється тим, що доза глюкокортикоїду для підтримувального лікування дорівнює або є меншою за 10 мг на добу преднізону або еквівалентну кількість іншого глюкокортикоїду.

8. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що ревматичним захворюванням є ревматоїдний артрит, анкілозивний спондилоартрит та/або ревматична поліміалгія.

9. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що згаданий хворий є таким, що раніше не зазнавав лікування пероральною лікарською формою глюкокортикоїду негайного вивільнення та/або нестероїдним протизапальним лікарським засобом, протиревматичним лікарським засобом, що модифікує перебіг захворювання, інгібітором TNF- α , інгібітором IL-1, інгібітором IL-6, знеболювальним засобом або їх комбінаціями.

10. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що згаданий хворий є таким, що раніше зазнавав лікування агентом, вибраним з-посеред пероральної лікарської форми глюкокортикоїду негайного вивільнення та/або нестероїдного протизапального лікарського засобу, протиревматичного лікарського засобу, що модифікує перебіг захворювання, інгібітора TNF- α , інгібітора IL-1, інгібітора IL-6, знеболювального засобу або їх комбінацій.

11. Спосіб за п. 10, який відрізняється тим, що згаданий хворий є несприйнятливим до лікування пероральною лікарською формою глюкокортикоїду негайного вивільнення.

12. Спосіб за п. 10, який відрізняється тим, що згадану лікарську формою з відстроченим вивільненням замінюють пероральну лікарську форму глюкокортикоїду негайного вивільнення.

13. Спосіб за п. 1, який додатково включає введення згаданому хворому ефективної кількості нестероїдного протизапального лікарського засобу, протиревматичного лікарського засобу, що модифікує перебіг захворювання, інгібітора TNF- α ,

(13) C2

(11) 96457

(19) UA

інгібітора IL-1, інгібітора IL-6, знеболювального засобу або їх комбінацій.

14. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що згадане лікування здебільшого полягає у введенні згаданому хворому ефективної кількості глюкокортикоїду, яка міститься у лікарській формі з відстроченим вивільненням, один раз на добу впродовж щонайменше приблизно двох тижнів.

15. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що лікарська форма з відстроченим вивільненням має лаг-фазу тривалістю від приблизно 3 год. до приблизно 5 год. з моменту введення.

16. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що тривалість часу розчинення лікарської форми з відстроченим вивільненням становить 2 год. або менше з моменту завершення лаг-фази.

17. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що лікарська форма з відстроченим вивільненням має характеристики вивільнення лікарського засобу, які є незалежними від pH.

18. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що лікарська форма з відстроченим вивільненням являє собою таблетку або капсулу.

19. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що лікарська форма з відстроченим вивільненням має покриття, яке є нерозчинним або таким, що не набухає, та серцевину, яка містить активний агент, розпушувальну речовину та/або речовину, що сприяє набуханням.

20. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що глюкокортикоїдом є кортизон, гідрокортизон, преднізон, преднізолон, метилпреднізолон, будесонід, дексаметазон, флуодекортизон, флуокортон, клопреднол, дефлазакорт, триамцинолон та їх відповідні солі та складні ефіри.

21. Спосіб за п. 20, який **відрізняється** тим, що глюкокортикоїдом є преднізон, преднізолон, метилпреднізолон, дексаметазон, флуокортон, клопреднол та дефлазакорт та їх відповідні солі та складні ефіри.

22. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що згадана лікарська форма з відстроченим вивільненням є ефективною при меншій дозі глюкокортикоїду, порівняно з введенням згаданого глюкокортикоїду у лікарській формі негайного вивільнення.

23. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що згаданий хворий страждає на запалення.

24. Спосіб за п. 22, який **відрізняється** тим, що глюкокортикоїд вводять у межах часового проміжку від приблизно 21:00 до приблизно 23:00.

25. Спосіб лікування хворого, який страждає від ранкової тугорухливості та болю, що спричинено ревматичним захворюванням, який включає введення згаданому хворому ефективної кількості глюкокортикоїду, яка міститься у лікарській формі з відстроченим вивільненням, що має лаг-фазу тривалістю від приблизно 2 год. до приблизно 6 год. з моменту введення, причому згаданий лікарський засіб вводять один раз на добу ввечері впродовж щонайменше приблизно двох тижнів.

26. Спосіб за п. 25, який **відрізняється** тим, що включає введення глюкокортикоїду впродовж щонайменше приблизно чотирьох тижнів.

27. Спосіб за п. 25, який **відрізняється** тим, що включає введення глюкокортикоїду впродовж щонайменше приблизно восьми тижнів.

28. Спосіб за п. 25, який **відрізняється** тим, що включає введення глюкокортикоїду впродовж щонайменше приблизно дванадцяти тижнів,

29. Спосіб за п. 25, який **відрізняється** тим, що включає введення глюкокортикоїду впродовж щонайменше приблизно дванадцяти місяців.

30. Спосіб за п. 25, який **відрізняється** тим, що доза глюкокортикоїду на початку лікування є більшою за приблизно 10 мг на добу преднізону або еквівалентну кількість іншого глюкокортикоїду.

31. Спосіб за п. 25, який **відрізняється** тим, що доза глюкокортикоїду для підтримувального лікування дорівнює або є меншою за приблизно 10 мг на добу преднізону або еквівалентну кількість іншого глюкокортикоїду.

32. Спосіб за п. 25, який **відрізняється** тим, що ревматичним захворюванням є ревматоїдний артрит, анкілозивний спондилоартрит та/або ревматична поліміалгія.

33. Спосіб за п. 25, який **відрізняється** тим, що згаданий хворий є таким, що раніше не зазнавав лікування пероральною лікарською формою глюкокортикоїду негайного вивільнення, нестероїдним протизапальним лікарським засобом, протиревматичним лікарським засобом, що модифікує перебіг захворювання, інгібітором TNF- α , інгібітором IL-1, інгібітором IL-6, знеболювальним засобом або їх комбінаціями.

34. Спосіб за п. 25, який **відрізняється** тим, що згаданий хворий є таким, що раніше зазнавав лікування агентом, вибраним з-посеред пероральної лікарської форми глюкокортикоїду негайного вивільнення, нестероїдного протизапального лікарського засобу, протиревматичного лікарського засобу, що модифікує перебіг захворювання, інгібітора TNF- α , інгібітора IL-1, інгібітора IL-6, знеболювального засобу або їх комбінацій.

35. Спосіб за п. 34, який **відрізняється** тим, що згаданий хворий є несприйнятливим до лікування пероральною лікарською формою глюкокортикоїду негайного вивільнення.

36. Спосіб за п. 34, який **відрізняється** тим, що згадану лікарською формою з відстроченим вивільненням замінюють пероральну лікарську форму глюкокортикоїду негайного вивільнення.

37. Спосіб за п. 25, який додатково включає введення згаданому хворому ефективної кількості нестероїдного протизапального лікарського засобу, протиревматичного лікарського засобу, що модифікує перебіг захворювання, інгібітора TNF- α , інгібітора IL-1, інгібітора IL-6, знеболювального засобу або їх комбінацій.

38. Спосіб за п. 25, який **відрізняється** тим, що згадане лікування здебільшого полягає у введенні згаданому хворому ефективної кількості глюкокортикоїду, яка міститься у лікарській формі з відстроченим вивільненням, один раз на добу впродовж щонайменше приблизно двох тижнів.

39. Спосіб за п. 25, який **відрізняється** тим, що лікарська форма з відстроченим вивільненням має лаг-фазу тривалістю від приблизно 3 год. до приблизно 5 год. з моменту введення.

40. Спосіб за п. 25, який **відрізняється** тим, що тривалість часу розчинення лікарської форми з відстроченим вивільненням становить 2 год. або менше з моменту завершення лаг-фази.

41. Спосіб за п. 25, який **відрізняється** тим, що лікарська форма з відстроченим вивільненням має характеристики вивільнення лікарського засобу, які є незалежними від pH.

42. Спосіб за п. 25, який **відрізняється** тим, що лікарська форма з відстроченим вивільненням являє собою таблетку або капсулу.

43. Спосіб за п. 25, який **відрізняється** тим, що лікарська форма з відстроченим вивільненням містить покриття, що є нерозчинним або таким, що не набухає, та серцевину, яка містить активний агент, розпушувальну речовину та/або речовину, що сприяє набухання.

44. Спосіб за п. 25, який **відрізняється** тим, що глюкокортикоїдом є кортизон, гідрокортизон, преднізон, преднізолон, метилпреднізолон, будесонід, дексаметазон, флуоокортизон, флуоокортон, клопреднол, дефлазакорт, триамцинолон або їх відповідні фармацевтично прийнятні солі та/або складні ефіри.

45. Спосіб за п. 44, який **відрізняється** тим, що глюкокортикоїдом є преднізон, преднізолон, метилпреднізолон, дексаметазон, флуоокортон, клопреднол та дефлазакорт та їх відповідні фармацевтично прийнятні солі та/або складні ефіри.

46. Спосіб за п. 25, який **відрізняється** тим, що згадана лікарська форма з відстроченим вивільненням є ефективною при меншій дозі глюкокортикоїду, порівняно з введенням згаданого глюкокортикоїду у лікарській формі негайного вивільнення.

47. Спосіб за п. 25, який **відрізняється** тим, що згаданий хворий страждає на запалення.

48. Спосіб за п. 25, який **відрізняється** тим, що глюкокортикоїд вводять у межах часового проміжку від приблизно 21:00 до приблизно 23:00.

49. Спосіб лікування хворого, що має добові коливання рівнів інтерлейкіну-6, спричинені запаленням, який включає введення згаданому хворому ефективної кількості глюкокортикоїду, яка міститься у лікарській формі з відстроченим вивільненням, що має лаг-фазу тривалістю від приблизно 2 год. до приблизно 6 год. з моменту введення, причому згадану лікарську форму вводять впродовж щонайменше приблизно двох тижнів один раз на добу ввечері, так щоб вивільнення глюкокортикоїду відбувалося не пізніше того часу, коли рівень інтерлейкіну-6 у хворого досягає добового максимуму, причому підвищені рівні інтерлейкіну-6 спричинені ревматичним захворюванням.

50. Спосіб за п. 49, який **відрізняється** тим, що згаданий максимальний рівень інтерлейкіну-6 реєструється у проміжку часу між 4 год. і 8 год. ранку.

51. Спосіб за п. 49, який **відрізняється** тим, що ревматичне захворювання вибране з групи, яку складають ревматоїдний артрит, анкілозивний спондилоартрит, ревматична поліміалгія, астма та їх комбінації.

52. Спосіб за п. 49, який **відрізняється** тим, що включає введення глюкокортикоїду впродовж щонайменше приблизно чотирьох тижнів.

53. Спосіб за п. 49, який **відрізняється** тим, що включає введення глюкокортикоїду впродовж щонайменше приблизно восьми тижнів.

54. Спосіб за п. 49, який **відрізняється** тим, що включає введення глюкокортикоїду впродовж щонайменше приблизно дванадцяти тижнів.

55. Спосіб за п. 49, який **відрізняється** тим, що включає введення глюкокортикоїду впродовж щонайменше приблизно дванадцяти місяців.

56. Спосіб за п. 49, який **відрізняється** тим, що доза глюкокортикоїду на початку лікування є більшою за приблизно 10 мг на добу преднізону або еквівалентну кількість іншого глюкокортикоїду.

57. Спосіб за п. 49, який **відрізняється** тим, що доза глюкокортикоїду для підтримувального лікування дорівнює або є меншою за приблизно 10 мг на добу преднізону або еквівалентну кількість іншого глюкокортикоїду.

58. Спосіб за п. 49, який **відрізняється** тим, що згаданий хворий є таким, що раніше не зазнавав лікування пероральною лікарською формою глюкокортикоїду негайного вивільнення, нестероїдним протизапальним лікарським засобом, протиревматичним лікарським засобом, що модифікує перебіг захворювання, інгібітором TNF- α , інгібітором IL-1, інгібітором IL-6, знеболювальним засобом або їх комбінаціями.

59. Спосіб за п. 49, який **відрізняється** тим, що згаданий хворий є таким, що раніше зазнавав лікування агентом, вибраним з-посеред пероральної лікарської форми глюкокортикоїду негайного вивільнення, нестероїдного протизапального лікарського засобу, протиревматичного лікарського засобу, що модифікує перебіг захворювання, інгібітора TNF- α , інгібітора IL-1, інгібітора IL-6, знеболювального засобу або їх комбінацій.

60. Спосіб за п. 59, який **відрізняється** тим, що згаданий хворий є несприйнятливим до лікування пероральною лікарською формою глюкокортикоїду негайного вивільнення.

61. Спосіб за п. 59, який **відрізняється** тим, що згаданою лікарською формою з відстроченим вивільненням замінюють пероральну лікарську форму глюкокортикоїду негайного вивільнення.

62. Спосіб за п. 49, який **відрізняється** тим, що він додатково включає введення згаданому хворому ефективної кількості нестероїдного протизапального лікарського засобу, протиревматичного лікарського засобу, що модифікує перебіг захворювання, інгібітора TNF- α , інгібітора IL-1, інгібітора IL-6, знеболювального засобу або їх комбінацій.

63. Спосіб за п. 49, який **відрізняється** тим, що згадане лікування здебільшого полягає у введенні згаданому хворому ефективної кількості глюкокортикоїду, яка міститься у лікарській формі з відстроченим вивільненням, один раз на добу впродовж щонайменше приблизно двох тижнів.

64. Спосіб за п. 49, який **відрізняється** тим, що лікарська форма з відстроченим вивільненням має лаг-фазу тривалістю від приблизно 3 год. до приблизно 5 год. з моменту введення.

65. Спосіб за п. 49, який **відрізняється** тим, що тривалість часу розчинення лікарської форми з відстроченим вивільненням становить 2 год. або менше з моменту завершення лаг-фази.

66. Спосіб за п. 49, який **відрізняється** тим, що лікарська форма з відстроченим вивільненням має характеристики вивільнення лікарського засобу, які є незалежними від pH.

67. Спосіб за п. 49, який **відрізняється** тим, що лікарська форма з відстроченим вивільненням являє собою таблетку або капсулу.

68. Спосіб за п. 49, який **відрізняється** тим, що лікарська форма з відстроченим вивільненням має покриття, що є нерозчинним або таким, що не набухає, та серцевину, яка містить активний агент, розпушувальну речовину та/або речовину, що сприяє набухання.

69. Спосіб за п. 49, який **відрізняється** тим, що глюкокортикоїдом є кортизон, гідрокортизон, пред-

нізон, преднізолон, метилпреднізолон, будесонід, дексаметазон, флуорокортизон, флуокортолон, клопреднол, дефлазакорт, триамцинолон або їх відповідні фармацевтично прийнятні солі та/або складні ефіри.

70. Спосіб за п. 69, який **відрізняється** тим, що глюкокортикоїдом є преднізон, преднізолон, метилпреднізолон, дексаметазон, флуокортолон, клопреднол та дефлазакорт або їх відповідні фармацевтично прийнятні солі та/або складні ефіри.

71. Спосіб за п. 49, який **відрізняється** тим, що згадана лікарська форма з відстроченим вивільненням є ефективною при меншій дозі глюкокортикоїду, порівняно з введенням згаданого глюкокортикоїду у вигляді лікарської форми негайного вивільнення.

72. Спосіб за п. 49, який **відрізняється** тим, що глюкокортикоїд вводять у межах часового проміжку від приблизно 21:00 до приблизно 23:00.

Цей винахід має відношення до лікування ревматичного захворювання та/або остеоартриту шляхом введення лікарської форми глюкокортикоїду з відстроченим вивільненням суб'єкту, який цього потребує.

Передумови створення винаходу

Лікування низькими дозами кортикоїдів у клінічній практиці

Захворювання ревматоїдної природи, подібні до ревматоїдного артриту (РА), являють собою хронічні автоімунні розлади, при яких запалення вистілки синовіального з'єднання супроводжується болем та тугорухливістю суглоба і веде, як правило, до руйнування та деформації кістки і суглоба, інвалідності і навіть смерті. Ревматоїдним артритом уражено приблизно 1% населення, і він є у 2-3 рази більш поширеним серед жінок, ніж серед чоловіків (CPMP/EWP/556/95). Ранній діагноз, пригнічення запалення та інвазивні методи лікування вважаються важливими передумовами одержання сприятливого результату (Пінкус (Pincus), 2005). Глюкокортикоїди широко застосовують для лікування згаданого захворювання, і їх часто вводять у комбінації з іншими лікарськими засобами, зокрема, протиревматичними лікарськими засобами, що модифікують перебіг захворювання, (відомими фахівцям як disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs)) та нестероїдними протизапальними лікарськими засобами (відомими фахівцям як non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) (Бфйлсма (Bijlsma), 203). Преднізон, преднізолон та метилпреднізолон належать до числа найпоширеніших глюкокортикоїдів, які застосовують для лікування ревматоїдного артриту.

Застосування і типи пероральних методів лікування ревматоїдного артриту кортикоїдами різняться у залежності від регіону, також відрізняються опубліковані оцінки. За одним із джерел у 2002 році подібного лікування зазнали приблизно 40-50% хворих у Франції, Німеччині, Італії та Іспанії, порівняно з приблизно 20% у Великобританії. Преднізон був найчастіше застосовуваним кортикоїдом у Франції, Італії та Іспанії (94%, 59% та 43%

хворих, що зазнали лікування, відповідно), у той час як у Німеччині та Великобританії найчастіше застосовуваним був преднізолон (50% і 100%, відповідно). Дослідження 150 хворих, які звернулись до клінік США у період між 1999 р. та 2001 р., показало, що 144 (96%) хворих приймали преднізон у комбінації з протиревматичним лікарським засобом, що модифікує перебіг захворювання, (86%), або окремо (10%) (Пінкус (Pincus), 2005).

Глюкокортикоїди мають широкий спектр протизапальної та імуносупресорної дії. Механізм їх дії полягає у пригніченні спрямованої міграції лейкоцитів, перешкоджанні функціям лейкоцитів, фіброblastів і клітин ендотелію та пригніченні синтезу та дій запальних цитокінів, у тому числі інтерлейкіну-6 (IL-6) (Буттгерейт (Buttgereit), 2005). У той час коли глюкокортикоїди були вперше застосовані, їх вводили хворим на ревматоїдний артрит впродовж тривалих періодів часу у високих дозах, що перевищували 10 мг на добу преднізону або еквіваленту. Ці довготривалі схеми приймання лікарського засобу у високих дозах були високоєфективними, але пов'язувались з плейотропною дією та неприйнятними побічними реакціями. Це спричинило розробку схем приймання лікарського засобу у низьких дозах для зменшення кількості випадків виникнення побічних явищ та оптимізації відношення сприятлива дія:ризик (Буттгерейт (Buttgereit), 2005). Зараз високі дози кортикоїдів вважаються придатними лише для короткострокового лікування у спеціальних випадках (наприклад, для лікування тяжкого раптового загострення ревматоїдного артриту). Зменшення призначеної дози кортикоїдів ілюструється кількістю хворих, які звертались до клінік США у період між 1984 р. та 1986 р. (група хворих 1985 р.) або у період між 1999 р. та 2001 р. (група хворих 2000 р.) (Пінкус (Pincus), 2005). Середня доза преднізону становила 7,8 мг на добу у 1985 році, порівняно з 4 мг на добу у 2000 р., із медіанами середньодобових доз 5 мг на добу та 4 мг на добу, відповідно.

Довготривале лікування кортикоїдами у низьких дозах (які визначаються як добові дози, що

становлять ≤ 10 мг преднізону або еквівалента) вважається на цей час важливою складовою частиною звичайного лікування ревматоїдного артриту (довідник ACR (Американський Коледж Ревматології), Конн (Conn), 2001). Добова доза нижче 10 мг повинна зменшуватись поступово, доки не буде визначена найнижча, але все ще ефективна доза для впливання на перебіг хвороби. Окрім забезпечення негайного зменшення інтенсивності симптомів захворювання, наприклад, ранкової тугорухливості та полегшення болю, схема приймання кортикоїдів у низьких дозах запобігає також розвитку захворювання. Декілька досліджень методом випадкової вибірки, які були здійснені із середини дев'яностих років, показали, що низькі дози предніз(ол)ону уповільнюють швидкість пошкодження суглобів (як визначається за допомогою рентгенівських зображень) у хворих із початковим активним ревматоїдним артритом. Під час проведення подвійного сліпого дослідження з контрольною групою, яка приймала плацебо, преднізолон у дозі 7,5 мг на добу зменшував руйнування суглобів при застосуванні впродовж 2 років у поєднанні з іншими звичайними методами лікування ревматоїдного артриту (Кірван (Kirwan), 1995). При припиненні застосування преднізолону руйнування суглобів повернулось на той самий рівень, що і у контрольної групи (Хіклінг (Hickling), 1998). При проведенні недавнього подвійного сліпого дослідження з контрольною групою, яка приймала плацебо, преднізолон (10 мг на добу) уповільнював розвиток пошкодження суглобів на періоди часу від 2 років до 5 років у хворих, які раніше не одержували протиревматичного лікарського засобу, що модифікує перебіг захворювання (ван Евердінген (van Everdingen), 2002, Джейкобз (Jacobs), 2005). При проведенні подвійного сліпого дослідження з контрольною групою, яка приймала плацебо (Вассенберг (Wassenberg), 2005), та дослідження з контрольною групою, яка приймала протиревматичний лікарський засіб, що модифікує перебіг захворювання, "з відкритою етикеткою" (Свенссон (Svensson), 2005) преднізолон у дозах 5 мг на добу та 7,5 мг на добу, відповідно, зменшував інтенсивність розвитку захворювання (за рентгенівськими зображеннями) при застосуванні у поєднанні з протиревматичним лікарським засобом, що модифікує перебіг захворювання, впродовж 2 років. Збільшення обсягу свідчень того, що лікування кортикоїдами у низьких дозах змінює перебіг захворювання, безсумнівно сприяло поновленню інтересу до цієї схеми лікування та розширенню застосування у клінічній практиці.

Безпечність довготривалого лікування кортикоїдами у низьких дозах Невдовзі після початку застосування глюкокортикоїдів для лікування ревматоїдного артриту у п'ятдесятих роках двадцятого століття стало очевидним, що довготривале застосування високих доз пов'язувалося із клінічно значущими побічними явищами, які включали остеопороз, непереносність глюкози, інфекції, пептичні виразки та кровотечі у шлунково-кишковому тракті, катаракти та глаукому, а також атеросклеротичні захворювання. Були здійснені декілька клінічних досліджень та літературних оглядів для

оцінки безпечності довготривалого лікування кортикоїдами у низьких дозах. Загальновизнаним є те, що побічні ефекти можуть бути зменшені шляхом застосування максимально низької дози для кожного окремого хворого. При проведенні одного дослідження, під час якого порівнювали хворих на ревматоїдний артрит, яких піддавали або не піддавали лікуванню преднізоном, дійшли висновку, що довготривале застосування преднізону у дозах ≥ 5 мг на добу пов'язувалося із дозозалежним розвитком певних побічних явищ (Сааг (Saag), 1994). Однак це дослідження було ретроспективним із використанням для контролю випадків за минулі роки та включало дози преднізону до 15 мг на добу. Робоча група у складі ревматологів та експертів з інших терапевтичних галузей нещодавно виконала вичерпний літературний огляд побічних явищ довготривалого лікування глюкокортикоїдами у низьких дозах (еквівалент преднізолону у дозі ≤ 10 мг на добу) шляхом пошуку головним чином у підручниках та оглядових статтях (да Сілва (da Silva), 2006). Згаданий огляд включав також аналіз даних чотирьох прогностичних контрольованих досліджень методом випадкової вибірки, при проведенні яких преднізолон (у дозі від 5 мг на добу до 10 мг на добу) вводили хворим на ревматоїдний артрит впродовж 2 років (Кейпел (Capell), 2004, Кірван (Kirwan), 1995, ван Евердінген (van Everdingen), 2002, Вассенберг (Wassenberg), 2005). Звичайні побічні явища, які спостерігались при високих дозах, не спостерігались при низьких дозах або виникали рідше. Експерти дійшли висновку, що "загальне побоювання токсичності глюкокортикоїдів при ревматоїдному артриті, на яку посиляються у підручниках та оглядових статтях, є ймовірно перебільшеним, виходячи із спостережень при проведенні лікування з більшими дозами. Баланс ризиків та сприятливої дії лікування із застосуванням низьких доз помітно відрізняється від відповідного балансу при лікуванні із застосуванням середніх та високих доз...". Остеопороз, ожиріння, гіпертензія, сімейний анамнез діабету або глаукома наводились як фактори ризику, які потребують більш ретельного спостереження. Окрім остеопорозу, були визначені такі побічні явища, які можуть потребувати регулярних перевірок, як кушингоїдний синдром, криз надниркових залоз, спричинений відміною кортикоїдних гормонів, виникнення цукрового діабету, погіршення регулювання рівня глюкози у крові хворих на цукровий діабет, катаракти, глаукома, пептична виразка (у поєднанні з нестероїдними протизапальними лікарськими засобами) та гіпертензія.

Таблетки преднізону з модифікованим вивільненням

Хворі на активний ревматоїдний артрит страждають від клінічних ознак та симптомів, до яких належать тугорухливість суглобів, біль та опухання. Хворі оцінювали ці симптоми (і пов'язані з ними чинники, наприклад, втрату працездатності та рухливості) як важливі результати лікування ревматоїдного артриту (Альмен (Ahlmen) та інші, 2005, Карр (Carr) та інші, 2003, Хьюлітт (Hewlett) та інші, 2005). Клінічні симптоми змінюються впродовж дня і є більш тяжкими рано вранці після пробудження,

ніж у другій половині дня або надвечір (Католо (Cutolo) та інші, 2003, Католо (Cutolo), Масі (Masi), 2005). І дійсно ранкова тугорухливість є настільки типовим симптомом ревматоїдного артриту, що вона стала стандартним діагностичним критерієм для цього захворювання (Арнетт (Arnett) та інші, 1988, довідник ACR, 2002).

Механізми, що несуть відповідальність за циркадні зміни симптомів ревматоїдного артриту, є складними і включають гіпоталамо-гіпофізарно-надниркову систему та ендогенні медіатори запалення. Запалення спричинює підвищене продукування цитокінів запалення. В результаті хворі на ревматоїдний артрит, порівняно зі здоровими суб'єктами, мають підвищені концентрації інтерлейкінів (IL) у сироватці, зокрема, IL-6, та фактора некрозу пухлин альфа (TNF- α), і згадані концентрації демонструють явно виражений циркадний ритм із підвищеними концентраціями у нічний час, які досягають максимального рівня у період від 02:00 год до 06:00 год (Арвідсон (Arvidson) та інші, 1994; Кроффорд (Crofford), 1997; Католо (Cutolo), 2003, 2005).

Підвищені рівні IL-6 продукуються у відповідь на запалення, але IL-6 є сильнодіючим активатором гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи і стимулює вивільнення кортизолу з кори надниркових залоз для протидії запаленню (Католо (Cutolo), 2005, Масторакос (Mastorakos), 2000). Як видається, реакція постійно стимульованої гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи у хворих на ревматоїдний артрит є неадекватною, і рівні ендогенного кортизолу є недостатніми для подолання запалення (Гудбьорнссон (Gudbjörnsson), 1996). Введення екзогенних глюкокортикоїдів відіграє роль замісної терапії і доповнює недостатні рівні ендогенного кортизолу (Католо (Cutolo), 2005).

Ендогенний кортизол та екзогенні терапевтичні глюкокортикоїди пригнічують синтез IL-6 та інших прозапальних цитокінів. У цьому контексті предніз(ол)он та метилпреднізолон є ідеально придатними екзогенними кортикоїдами завдяки порівняно короткому часу їх напіввиведення, який дорівнює 3-4 год. Низькі дози предніз(ол)ону або метилпреднізолону, які вводять пероральним шляхом, застосовують, як правило, для симптоматичного полегшення у вигляді одноразової ранкової дози для зведення до мінімального рівня потенційного перешкоджання функціонуванню гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи. Однак для забезпечення оптимального полегшення ранкової тугорухливості і болю у суглобах було запропоновано вводити лікарський засіб незадовго перед очікуваним нічним підвищенням рівня IL-6. При проведенні дослідження методом випадкової вибірки вивчали ефективність звичайної лікарської форми преднізолону негайного вивільнення у низьких дозах (5 мг на добу або 7,5 мг на добу), який вводили о 02:00 год або о 07:00 год впродовж 4 днів 26 хворим на активний ревматоїдний артрит, яких лікували звичайними протиревматичними лікарськими засобами (головним чином, нестероїдними протизапальними лікарськими засобами), але які не одержували глюкокортикоїдів впродовж 3 місяців перед проведенням згаданого дослі-

дження (Арвідсон (Arvidson) та інші, 1997). Результатом введення преднізолону о 02:00 год ночі було статистично значуще зменшення ранкової тугорухливості, болю у суглобах, а також зменшення концентрацій IL-6 у сироватці ($p < 0,01$). Після звичайного ранкового введення лікарського засобу о 07:30 спостерігався набагато менший вплив ($p < 0,05$) лише на ранкову тугорухливість та концентрацію IL-6. Автори дійшли висновку, що низькі дози глюкокортикоїдів полегшували гострі симптоми ревматоїдного артриту, якщо їх вводили перед різким циркадним посиленням синтезу IL-6 та запальної активності. Однак залишається невизначеним, що могло б трапитись з хворими, якби їх лікували впродовж довшого періоду часу.

Каратай (Karatay) та інші досліджували у 2002 році впродовж періоду часу тривалістю 6 місяців введення таблеток преднізолону негайного вивільнення у низьких дозах о 02:00 год у порівнянні з введенням о 07:30 год. Результати викликали розчарування, оскільки різниці у ранковій тугорухливості не спостерігалось. Одним з пояснень цього могло бути те, що короткостроковий ефект, який спостерігався Арвідсоном, зникав після лікування впродовж декількох днів або тижнів. Таким чином, ефект від довготривалого введення глюкокортикоїдів у нічний час залишився невизначеним.

Окрім цього, перед проведенням обох досліджень (Арвідсон (Arvidson), 1997; Каратай (Karatay), 2002) жодний з хворих не одержував кортикоїдів. Тому виникло питання, як вплинуло б введення низьких доз преднізолону у нічний час на хворих, яким раніше вже вводили кортикоїди у низьких дозах, і що трапилось би, якби лікарський засіб їм вводили у нічний час впродовж тривалішого періоду часу при точному дотриманні хворим режиму та схеми лікування.

Хоча результатом введення глюкокортикоїдів о 02:00 год було поліпшення ефективності в одному з двох досліджень, фактично це було б надзвичайно незручно для хворих і ймовірно привело б до поганої якості сну та/або недотримання хворим режиму та схеми лікування.

У патенті США № 5792476 наведено опис фармацевтичної композиції для перорального введення при ревматоїдному артриті, яка містить глюкокортикоїд як активний інгредієнт і забезпечує його вивільнення у тонкій кишці. Згадана композиція являє собою шаруватий гранулят із внутрішнім шаром, що є стійким при pH 6,8, та зовнішнім шаром, що є стійким при pH 1,0.

У патенті США № 6488960 наведено опис фармацевтичної лікарської форми з контрольованим вивільненням кортикоїдів, із посиланням на композиції, опис яких наведено у патенті США № 5792476.

У WO 01/08421 наведено опис таблетки, що має серцевину, покриту щонайменше двома шарами, один з яких повністю закриває інший. Покривні шари можуть наноситись шляхом розпилення та/або пресування.

У WO 01/68056 описано фармацевтичний препарат, що вивільнюється з певною часовою затримкою, який містить серцевину і щонайменше одне гідрофільне або ліпофільне покриття, яке

оточує серцевину, де згадане покриття повільно набухає, розчиняється, руйнується або іншим чином змінює свою структуру завдяки воді, наявній у середовищі, у якому відбувається вивільнення, завдяки чому серцевина або складові частини серцевини стають досяжними для середовища, у якому відбувається вивільнення. Згадане покриття може утворюватись, наприклад, шляхом пресування.

У WO 02/072034 описано фармацевтичну лікарську форму з відстроченим вивільненням, що має серцевину, яка містить глюкокортикоїд як активний інгредієнт, та матеріал, що забезпечує відстрочене вивільнення і включає щонайменше одну природну або синтетичну смолу.

У WO 2004/093843 описано таблетку із серцевиною певної геометричної форми, яка забезпечує відстрочене вивільнення активного інгредієнта.

У WO 2006/027266 описано фармацевтичну лікарську форму з контрольованим за місцем і часом вивільненням у шлунково-кишковому тракті активної речовини, зокрема, кортикостероїду. Згаданою фармацевтичною лікарською формою за варіантом, якому віддається перевага, є таблетка з покриттям, причому згадана таблетка має серцевину, яка містить кортикостероїд та ад'ювант, що забезпечує набухання та розпушування, та інертне зовнішнє покриття. Згадане покриття пресують під тиском, величину якого вибирають так, щоб вивільнення кортикостероїду відбувалось у заздалегідь визначеному місці шлунково-кишкового тракту.

Суть винаходу

Автори цього винаходу здійснили клінічне дослідження для перевірки ефективності таблеток преднізону з відстроченим вивільненням у порівнянні зі звичайними таблетками негайного вивільнення. Було встановлено, що довготривале введення таблеток преднізону з відстроченим вивільненням несподівано демонструє підвищену ефективність у порівнянні з лікуванням звичайними таблетками преднізону негайного вивільнення.

Таким чином, за першим аспектом цей винахід має відношення до застосування лікарської форми кортикостероїду з відстроченим вивільненням для виготовлення лікарського засобу для довготривалого лікування ревматичного захворювання та/або остеоартриту.

За іншим аспектом цей винахід має відношення до застосування лікарської форми глюкокортикоїду з відстроченим вивільненням для виготовлення лікарського засобу для лікування ревматичного захворювання та/або остеоартриту у

- (i) хворих із тяжкими захворюваннями,
- (ii) хворих із помірними захворюваннями,
- (iii) хворих із легкими захворюваннями,
- (iv) хворих із короткостроковою тривалістю захворювання (<2 роки),
- (v) хворих із середньостроковою тривалістю захворювання (2-5 років), або
- (vi) хворих із довгостроковою тривалістю захворювання (>5 років).

За ще одним аспектом цей винахід має відношення до застосування лікарської форми глюкокортикоїду з відстроченим вивільненням для виготовлення лікарського засобу для лікування ревматичного захворювання та/або остеоартриту у

ртикоїду з відстроченим вивільненням для виготовлення лікарського засобу для лікування ревматичного захворювання та/або остеоартриту у

- 1) хворих із тяжкою, довготривалою ранковою тугорухливістю;
- 2) хворих із помірною ранковою тугорухливістю;
- 3) хворих із легкою ранковою тугорухливістю;
- 4) хворих із тяжким, довготривалим боєм;
- 5) хворих із помірним боєм;
- 6) хворих із легким боєм.

За ще одним аспектом цей винахід має відношення до застосування лікарської форми глюкокортикоїду з відстроченим вивільненням для виготовлення лікарського засобу для лікування ревматичного захворювання та/або остеоартриту у

- (i) хворих із високими рівнями інтерлейкіну-6;
- (ii) хворих із середніми рівнями інтерлейкіну-6, або
- (iii) хворих із низькими рівнями інтерлейкіну-6.

Ще одним аспектом цього винаходу є застосування лікарської форми глюкокортикоїду з відстроченим вивільненням для виготовлення лікарського засобу для лікування ревматичного захворювання та/або остеоартриту у

- (i) хворих, яких раніше лікували лікарською формою глюкокортикоїду негайного вивільнення,
- (ii) хворих, несприйнятливих до лікування лікарською формою глюкокортикоїду негайного вивільнення, або
- (iii) хворих, які не одержували глюкокортикоїдів.

За ще одним аспектом цей винахід має відношення до застосування лікарської форми глюкокортикоїду з відстроченим вивільненням для виготовлення лікарського засобу для лікування ревматичних захворювань у

- (i) хворих, яких раніше лікували іншими лікарськими засобами, наприклад, нестероїдним протизапальним лікарським засобом, протиревматичним лікарським засобом, що модифікує перебіг захворювання, інгібітором TNF- α , інгібітором IL-1, інгібітором IL-6 та/або знеболювальним засобом чи будь-якою їх комбінацією, або
- (ii) хворих, яких раніше не лікували будь-якими іншими лікарськими засобами, наприклад, нестероїдним протизапальним лікарським засобом, протиревматичним лікарським засобом, що модифікує перебіг захворювання, інгібітором TNF- α , інгібітором IL-1, інгібітором IL-6 та/або знеболювальним засобом.

За ще одним аспектом цей винахід має відношення до застосування лікарської форми глюкокортикоїду з відстроченим вивільненням для виготовлення лікарського засобу для лікування ревматичного захворювання та/або остеоартриту у поєднанні із щонайменше одним додатковим лікарським засобом, яким є нестероїдний протизапальний лікарський засіб, протиревматичний лікарський засіб, що модифікує перебіг захворювання, інгібітор TNF- α , інгібітор IL-1, інгібітор IL-6 та/або знеболювальний засіб.

Ще одним аспектом цього винаходу є застосування лікарської форми глюкокортикоїду з від-

строченим вивільненням для виготовлення лікарського засобу для лікування ревматичного захворювання та/або остеоартриту без будь-якого додаткового лікарського засобу.

Ще одним аспектом цього винаходу є застосування лікарської форми глюкокортикоїду з відстроченим вивільненням для виготовлення лікарського засобу для лікування ревматичного захворювання та/або остеоартриту у поєднанні зі зменшеними дозами щонайменше одного додаткового лікарського засобу, яким є нестероїдний протизапальний лікарський засіб, протиревматичний лікарський засіб, що модифікує перебіг захворювання, інгібітор TNF- α , інгібітор IL-1, інгібітор IL-6 та/або знеболювальний засіб.

Ще одним аспектом цього винаходу є застосування лікарської форми глюкокортикоїду з відстроченим вивільненням для виготовлення лікарського засобу для лікування анкілозивного спондилоартриту, ревматичної поліміалгії та/або остеоартриту.

Ще одним аспектом цього винаходу є застосування лікарської форми глюкокортикоїду з відстроченим вивільненням для виготовлення лікарського засобу для лікування ранкової тугоухливості, болю та/або симптомів запалення, наприклад, вивільнення цитокінів, наприклад, при ревматичному захворюванні та/або остеоартриті.

Ще одним аспектом цього винаходу є спосіб лікування хворого, що страждає від ознак та симптомів, обумовлених ревматичним захворюванням та/або остеоартритом, який включає введення згаданому хворому ефективної кількості глюкокортикоїду, яка міститься у лікарській формі з відстроченим вивільненням, причому згаданий лікарський засіб вводять один раз на добу впродовж щонайменше приблизно двох тижнів.

Ще одним аспектом цього винаходу є спосіб лікування хворого, що страждає на ранкову тугоухливість та біль, спричинений ревматичним захворюванням та/або остеоартритом, який включає введення згаданому хворому ефективної кількості глюкокортикоїду, що міститься у лікарській формі з відстроченим вивільненням, де згаданий лікарський засіб вводять один раз на добу впродовж щонайменше приблизно двох тижнів.

Ще одним аспектом цього винаходу є спосіб лікування хворого, у якого спостерігаються добові коливання рівнів інтерлейкіну-6, спричинені запаленням, який включає введення згаданому хворому ефективної кількості глюкокортикоїду, що міститься у лікарській формі з відстроченим вивільненням, де згаданий лікарський засіб вводять один раз на добу впродовж щонайменше приблизно двох тижнів, і згаданий лікарський засіб вводять так, щоб вивільнення глюкокортикоїду відбувалося в той момент або перед тим, коли рівень інтерлейкіну-6 у хворого досягає добового максимуму.

Докладний опис винаходу

Цей винахід має відношення до застосування лікарської форми глюкокортикоїду з відстроченим вивільненням. Вивільнення активного інгредієнта за варіантом, якому віддається перевага, відстрочується, так щоб через період часу тривалістю 2-

10 год після прийняття, за варіантом, якому віддається перевага, через 2-6 год, за варіантом, якому віддається більша перевага, через 3-5 год після прийняття, активний інгредієнт міг вивільнитися у верхніх відділах кишечника та/або у нижніх відділах кишечника. За варіантом, якому віддається більша перевага, активний інгредієнт вивільнюється у верхніх відділах кишечника у межах періоду, тривалість якого становить 2-6 год. Лікарську форму з відстроченим вивільненням за варіантом, якому віддається перевага, вводять хворому під час або перед вкладанням до сну, за варіантом, якому віддається більша перевага, ввечері, наприклад, у період часу між приблизно 09:00 год вечора до приблизно 11:00 год вечора, зокрема, у 10:00 год вечора ± 30 хв. Оскільки запалення супроводжується циркадними коливаннями концентрації передзапальних цитокінів (наприклад, інтерлейкіну-6), яка досягає максимального рівня під час годин сну, введення під час вкладання до сну забезпечує одержання ефективної концентрації активного інгредієнта у той час, коли концентрація прозапальних цитокінів досягає максимального рівня.

Лікарською формою з відстроченим вивільненням за варіантом, якому віддається перевага, є таблетка, наприклад, як описано у заявці WO 2006/027266, яку включено до цього опису шляхом посилання. Лікарська форма за варіантом, якому віддається перевага, містить

(а) серцевину, яка містить щонайменше один глюкокортикоїдвмісний активний інгредієнт, і щонайменше один ад'ювант, що забезпечує набухання, та/або розпушувач, завдяки чому активний інгредієнт швидко вивільнюється із лікарської форми, коли серцевина контактує з рідинами шлунково-кишкового тракту, та

(б) інертне покриття, наприклад, покриття, що є нерозчинним і не набухає, яке наносять на серцевину шляхом пресування, причому згадане покриття може запобігати значному вивільненню активного інгредієнта впродовж визначеного періоду часу після приймання лікарської форми всередину.

Після потрапляння таблетки у шлунково-кишковому тракті інертне покриття запобігає вивільненню активного інгредієнта або комбінації активних інгредієнтів впродовж точно визначеного періоду часу, завдяки чому всмоктування відбуватися не може. Вода, наявна у шлунково-кишковому тракті, повільно проникає через покриття, а після закінчення періоду часу, який заздалегідь визначається тиском при пресуванні, досягає серцевини. Інгредієнти покриття не демонструють ні набухання, ні розчинення складових частин покриття. Коли досягається серцевина, вода, що проникає до неї, дуже швидко всмоктується гідрофільними інгредієнтами серцевини, завдяки чому обсяг серцевини значно збільшується, і завдяки цьому покриття повністю розривається, а активний інгредієнт та комбінація активних інгредієнтів, відповідно, дуже швидко вивільнюються.

Цю таблетку з відстроченим вивільненням з покриттям, яке наносять шляхом пресування, за варіантом здійснення, якому віддають особливу

перевагу, одержують у тому випадку, коли заздалегідь одержана шляхом пресування таблетка, призначена для нанесення покриття, пресується потім за допомогою багатошарового таблетувального преса для одержання таблетки з покриттям, нанесеним шляхом пресування.

Покриття таблетки, як правило, містить такі матеріали для забезпечення відстроченого вивільнення:

- полімер або співполімер акрилової кислоти, метакрилової кислоти тощо (наприклад, евдрагіти (Eudragits) або карбопол (Carbopol)),
- похідні целюлози, наприклад, гідроксипропілметилцелюлозу, гідроксипропілцелюлозу, карбоксиметилцелюлозу, етилцелюлозу, ацетат целюлози,

- полівініловий спирт,
- поліетиленгліколь,
- солі вищих жирних кислот, складні ефіри одноатомних або багатоатомних спиртів із коротким, середнім або довгим ланцюгом, насичені або ненасичені жирні кислоти. Зокрема, застосовують тригліцериди стеаринової кислоти (наприклад, дінерсан (Dynersan)) або бегенат гліцерину (наприклад, компрітол (Compritol)).

Крім того, до цих матеріалів повинні також додаватися додаткові ад'юванти для того, щоб покриття таблетки могло пресуватись. Для цього, як правило, застосовують такі наповнювачі, як лактоза, різні крохмалі, целюлози та гідрофосфат кальцію або гідроортофосфат кальцію. Ковзною речовиною, яку, як правило, застосовують, є стеарат магнію та у виключних випадках також тальк і бегенат гліцерину. До матеріалу покриття також часто додають пластифікатор, за варіантом, якому віддається перевага, з групи, яка включає поліетиленгліколь, дибутилфталат, діетилцитрат або триацетин.

Для забезпечення оптимального вивільнення серцевина таблетки повинна також виконувати певні завдання та демонструвати певні властивості. Таким чином, після закінчення лаг-фази швидко вивільнення забезпечується у тому випадку, якщо до внутрішньої серцевини додають типові розпушувачі, які одержують, наприклад, з групи, яку складають такі речовини: похідні целюлози, похідні крохмалю, зшитий полівінілпіролідон. Застосування газоутворювача, наприклад, який одержують шляхом комбінування слабкої кислоти та карбонату або бікарбонату, може також сприяти швидкому вивільненню. Серцевина таблетки, як правило, додатково містить матрицю або наповнювачі (наприклад, лактозу, похідні целюлози, гідрофосфат кальцію або інші речовини, відомі з літератури) та змащувальну речовину або ковзну речовину (як правило, стеарат магнію, у виключних випадках також тальк або бегенат гліцерину).

Розмір серцевини таблетки за варіантом, якому віддається перевага, не повинен перевищувати 6 мм (за варіантом, якому віддається перевага, 5 мм) у діаметрі, оскільки у протилежному випадку таблетка з покриттям, яке наноситься шляхом пресування, стає занадто великою для легкого приймання всередину. Як наслідок, дози активних інг-

редієнтів знаходяться у діапазоні від 0,1 мг до 50 мг, конкретніше, у межах від 1 мг до 20 мг.

In vitro вивільнення лікарської форми за цим винаходом за варіантом, якому віддається перевага, є таким, що менше за 5% активного інгредієнта вивільнюється під час лаг-фази. Після початку фази вивільнення за варіантом, якому віддається перевага, >80%, за варіантом, якому віддається особлива перевага, ≥90% активного інгредієнта вивільнюється впродовж 1 год. За варіантом, якому віддається більша перевага, час розчинення лікарської форми з відстроченим вивільненням дорівнює або є меншим за приблизно 2 год після закінчення лаг-фази. In vitro вивільнення за варіантом, якому віддається перевага, визначають за моделлю розчинення у воді за допомогою лопатевої мішалки (Фармакопея США).

Активні інгредієнти, що застосовуються, одержують із групи глюкокортикоїдів. Усі вони демонструють порівнянні фізико-хімічні властивості. До цієї групи належать кортизон, гідрокортизон, преднізон, преднізолон, метилпреднізолон, будесонід, дексаметазон, флуококортизон, флуококортоллон, клопреднол, дефлазакорт, триамцинолон або їх відповідні фармацевтично прийнятні солі та/або складні ефіри. Порівнянні фізико-хімічні властивості мають преднізон, преднізолон, метилпреднізолон, будесонід, дексаметазон, флуококортоллон, клопреднол та дефлазакорт або їх відповідні фармацевтично прийнятні солі та/або складні ефіри.

Для цієї таблетки з відстроченим вивільненням наведена нижче комбінація матеріалів серцевини та матеріалів покриття виявилась особливо придатною для забезпечення контрольованого за часом і місцем вивільнення, за виключенням впливу pH та їжі:

Покриття за варіантом, якому віддається перевага, містить:

- гідрофобні воскоподібні речовини із значенням HLB (гідрофільно-ліпофільний баланс) меншим за приблизно 5, за варіантом, якому віддається перевага, приблизно 2. За варіантом, якому віддається перевага, застосовують карнаубський віск, парафіни, воски цетилового складного ефіру. Особливо придатним виявився бегенат гліцерину. За варіантом, якому віддається перевага, вміст воскоподібних речовин у покритті становить приблизно 20-60%, зокрема, приблизно 30-50%;

- нежирні гідрофобні наповнювачі, наприклад, солі фосфату кальцію, наприклад, гідроортофосфат кальцію. За варіантом, якому віддається перевага, вміст цих наповнювачів у покритті становить приблизно 25-75%, зокрема, приблизно 40-60%;

- крім того, покриття таблетки за варіантом, якому віддається перевага, містить також зв'язувальні речовини, наприклад, полівінілпіролідон (PVP), вміст якого, як правило, становить приблизно 4-12%, зокрема приблизно 7-10%, та ковзні речовини, наприклад, стеарат магнію, вміст якого становить приблизно 0,1-2%, у конкретному випадку приблизно 0,5-1,5%. Колоїдний діоксид кремнію може, наприклад, застосовуватись як регулятор потоку, його вміст становить приблизно 0,25-

1%. Крім того, для розрізнення різних доз, до покриття таблетки може додаватись барвник, за варіантом, якому віддається перевага, залізооксидний пігмент, вміст якого становить приблизно 0,001-1%. Серцевина таблетки за варіантом, якому віддається перевага, містить:

- активний інгредієнт або комбінацію активних інгредієнтів з групи глюкокортикоїдів, за варіантом, якому віддається перевага, преднізон, преднізолон, метилпреднізолон, будесонід, дексаметазон, флуодрокортисон, флуокортисон, клопреднол, дефлазакорт і триамцинолон та їхні відповідні солі і складні ефіри. Дози активних інгредієнтів знаходяться у діапазоні приблизно 0,1-50 мг, у конкретному випадку у межах від приблизно 1 мг до 20 мг;

- крім того, серцевина таблетки за варіантом, якому віддається перевага, містить наповнювач, наприклад, лактозу, похідні крохмалю або похідні целюлози. За варіантом, якому віддається перевага, застосовують лактозу. Вміст наповнювача, як правило, становить приблизно 50-90%, зокрема, приблизно 60-80%. Серцевина містить приблизно 10-20% розпушувача, яким, як правило, є зшитий полівінілпіролідон або натрійкарбоксиметилцелюлоза. Можливе введення до складу серцевини зв'язувальної речовини, наприклад, полівінілпіролідону, вміст якої, як правило, становить приблизно 2-10%, зокрема, приблизно 5,5-9%, та зм'ягчувальної речовини, наприклад, стеарату магнію, вміст якої становить приблизно 0,5-1,5%. Колоїдний діоксид кремнію застосовують, як правило, як регулятор потоку; його вміст становить, як правило, 0,25-1%. Для візуального розрізнення серцевини і покриття можливе додання приблизно 0,01-1% барвника, за варіантом, якому віддається перевага, залізооксидного пігменту.

За варіантом, якому віддається перевага, лікарську форму з відстроченим вивільненням вводять як лікарський засіб для довготривалого лікування суб'єкту, який цього потребує, впродовж періоду часу, достатнього для зменшення інтенсивності та/або усунення захворювання та/або симптомів захворювання. Довготривале лікування включає, як правило, щоденне введення лікарського засобу впродовж тривалого періоду часу, наприклад, впродовж щонайменше 2 тижнів, за варіантом, якому віддається перевага, впродовж щонайменше 4 тижнів, за варіантом, якому віддається більша перевага, впродовж щонайменше 8 тижнів, за варіантом, якому віддають ще більшу перевагу, впродовж щонайменше 12 тижнів, а за варіантом, якому віддають найбільшу перевагу, впродовж щонайменше 6 місяців або щонайменше 12 місяців.

Цей винахід має відношення до нового способу лікування груп хворих, що страждають на ревматичні захворювання та/або остеоартрит. Ці групи хворих вибирають з-посеред:

- (i) хворих із тяжкими захворюваннями, які мають показник активності хвороби (DAS) >5,1 (Le Let (Le Loet), 2006) та/або визначені такими лікарем;

- (ii) хворих із захворюваннями помірної тяжкості, які мають показник активності хвороби (DAS) >3,2 але <5,1 та/або визначені такими лікарем;

- (iii) хворих із легкими захворюваннями, які мають показник активності хвороби (DAS) <3,2 та/або визначені такими лікарем;

- (iv) хворих із короткостроковою тривалістю захворювання меншою за 2 роки,

- (v) хворих із середньостроковою тривалістю захворювання у 2-5 років, та

- (iv) хворих із довгостроковою тривалістю захворювання більшою за 5 років.

Додаткові групи хворих можуть вибиратись з-посеред:

- (i) хворих із тяжкою довготривалою ранковою тугорухливістю, яка має тривалість ранкової тугорухливості >180 хв,

- (ii) хворих із помірною ранковою тугорухливістю у межах від 100 хв до 180 хв,

- (iii) хворих із легкою ранковою тугорухливістю з тривалістю меншою за 100 хв,

- (iv) хворих із тяжким довготривалим болем, який має за шкалою VAS (візуальна аналогова шкала) показник >70 мм,

- (v) хворих із болем помірної тяжкості, який має за шкалою VAS показник >50-70 мм,

- (iv) хворих із легким болем, який має за шкалою VAS показник <50 мм.

Додаткові групи хворих можуть вибиратись з-посеред:

- (i) хворих із високими рівнями інтерлейкіну-6, наприклад, більшими за 3000 МОд/л;

- (ii) хворих із середніми рівнями інтерлейкіну-6, наприклад, у межах від 3000 МОд/л до 1000 МОд/л;

- (iii) хворих із низькими рівнями інтерлейкіну-6, наприклад, меншими за 1000 МОд/л.

Додаткові групи хворих можуть вибиратись з-посеред:

- (i) хворих, які раніше зазнали лікування лікарською формою глюкокортикоїду негайного вивільнення;

- (ii) хворих, які є несприйнятливими до лікування лікарською формою глюкокортикоїду негайного вивільнення;

- (iii) хворих, яких не піддавали лікуванню глюкокортикоїдом.

Додаткові групи хворих можуть вибиратись з-посеред:

- (i) хворих, які раніше зазнали лікування іншими лікарськими засобами, наприклад, нестероїдним протизапальним лікарським засобом, протиревматичним лікарським засобом, що модифікує перебіг захворювання, інгібітором TNF- α та/або знеболювальним засобом чи будь-якою їх комбінацією; та

- (ii) хворих, яких раніше не піддавали лікуванню жодними іншими лікарськими засобами, наприклад, нестероїдним протизапальним лікарським засобом, протиревматичним лікарським засобом, що модифікує перебіг захворювання, інгібітором TNF- α , інгібітором інтерлейкіну-1, інгібітором інтерлейкіну-6 та/або знеболювальним засобом.

Завдяки введенню таблетки з відстроченим вивільненням добова доза глюкокортикоїду може бути значно зменшена, порівняно із таблеткою глюкокортикоїду негайного вивільнення. Зменшена доза може вводиться з початку лікування. За аль-

тернативним варіантом більша доза, наприклад, більша за приблизно 10 мг на добу, преднізону або еквівалентна кількість іншого глюкокортикоїду може вводиться на початку лікування для зменшення інтенсивності та/або припинення запальних процесів. Через відповідний період часу, наприклад, через 2-4 тижні, доза може бути зменшена до кількості, що забезпечує підтримувальне лікування, яка дорівнює або є меншою за 10 мг на добу преднізону або еквівалентної кількості іншого глюкокортикоїду. Таким чином, пригнічення захворювання можна досягти за допомогою значно меншої дози активного інгредієнта, завдяки чому зменшується ймовірність виникнення та/або інтенсивність побічного явища. Наприклад, добова доза глюкокортикоїду може бути зменшена на щонайменше 10%, за варіантом, якому віддається більша перевага, на щонайменше 20%, наприклад, на 10-50%, порівняно з таблеткою негайного вивільнення. Таким чином, зменшена добова доза предніз(ол)ону при застосуванні преднізону з відстроченим вивільненням за варіантом, якому віддається перевага, становить від 1 мг на добу до 5 мг на добу, порівняно з 6-10 мг на добу для звичайної таблетки негайного вивільнення.

Лікарська форма може бути комбінацією доз різної величини, наприклад, таблеток, що містять різні кількості активного інгредієнта. Для преднізону перевагу віддають комбінації 1 мг, 2 мг та 5 мг таблеток.

Лікування за цим винаходом може являти собою лікування ревматичного захворювання та/або остеоартриту без будь-якого додаткового лікарського засобу. З іншого боку, цей винахід може включати лікування ревматичного захворювання та/або остеоартриту у комбінації із щонайменше одним додатковим лікарським засобом, який за варіантом, якому віддається перевага, вибирають із групи, до складу якої входять нестероїдні протизапальні лікарські засоби, протиревматичні лікарські засоби, що модифікують перебіг захворювання, інгібітори TNF- α , інгібітори IL-1, інгібітори IL-6, знеболювальні засоби або їх комбінації. Особлива перевага віддається комбінації з таренфлурбілом (Tarenflurbil).

Нестероїдні протизапальні лікарські засоби за варіантом, якому віддається перевага, вибирають із групи, до складу якої входять арилалканові кислоти (диклофенак (Diclofenac), індометацин (Indometacin), суліндак (Sulindac)), 2-арилпропіонові кислоти (карпрофен (Carprofen), фенпрофен (Fenoprofen), флурбіпрофен (Flurbiprofen), ібупрофен (Ibuprofen), кетопрофен (Ketoprofen), кеторолак (Ketorolac), лаксупрофен (Laxoprofen), напроксен (Naproxen), тіапрофенова кислота (Tiaprofenic acid)), N-арилантранілові кислоти (мефенамова кислота (Mefenamic acid), меклофенамова кислота (Meclofenamic acid)), оксиками (піроксикам (Piroxicam), мелоксикам (Meloxicam)) або коксиби (целекоксиб (Celecoxib), парекоксиб (Parecoxib), еторікоксиб (Etoricoxib)) чи їх комбінації. Особлива перевага віддається комбінації з таренфлурбілом.

Протиревматичні лікарські засоби, що модифікують перебіг захворювання, за варіантом, якому

віддається перевага, вибирають із групи, до складу якої входять препарати золота, хлорохін (chloroquine), азатиоприн (azathioprine), салазосульфазіпирин (sulfasalazine), циклофосфамід (cyclophosphamide), пеніциламін (penicillamine), гідроксихлорохін (hydroxychloroquine), метотрексат (methotrexate), суспензія діоксиду торію, левамизол (levamisole), циклоспорин (cyclosporin), інтерферон (interferon), лефлуномід (leflunomide) або їх комбінації.

Інгібітори TNF- α та інгібітори IL-1 за варіантом, якому віддається перевага, вибирають з-посеред антитіл або розчинних рецепторів, наприклад, етанерцепту (etanercept), інфліксиму (infliximab), анакінру (anakinra), адалімумабу (adalimumab) та їх комбінацій.

Інгібітори IL-6 за варіантом, якому віддається перевага, вибирають з-посеред антитіл або розчинних рецепторів, наприклад, тоцилізумабу (tocilizumab).

Знеболювальні засоби за варіантом, якому віддається перевага, вибирають з-посеред саліцилатів (аспірин, метилсаліцилат, дифлунізал (Diflunisal), бенорілат (Benorylate), фазісламін (Faislamine), амоксиприн (Amoxiprin)), похідних піразолідину (фенілбутазон (Phenylbutazone), оксифенілбутазон (Oxyphenylbutazone)) або парацетамолу чи їх комбінацій.

Доза щонайменше одного додаткового лікарського засобу може бути значно зменшена, наприклад, на щонайменше 10%, за варіантом, якому віддається перевага, на щонайменше 20%, наприклад, на 10-50%. За альтернативним варіантом перше застосування інгібіторів TNF- α або інгібіторів IL-6 може відкладатись на пізніший час.

Цей винахід, зокрема, має відношення до лікування ревматичного захворювання, яке вибирають з-посеред ревматоїдного артрити, анкілозуючого спондилоартриту, ревматичної поліміалгії та/або до лікування остеоартриту. Виходячи з результатів клінічних досліджень, опис яких наведений у цій заявці, очевидним є те, що застосування лікарської форми глюкокортикоїду з відстроченим вивільненням, зокрема, для довготривалого лікування, є терапевтично ефективним. Зокрема, при остеоартриті або ревматичному захворюванні, що має остеоартритну складову, введення лікарської форми з відстроченим вивільненням є ефективним без виникнення небажаних побічних ефектів.

Доза глюкокортикоїду може змінюватись впродовж періоду лікування. Наприклад, хворому може вводиться відносно висока доза на початку лікування (наприклад, приблизно 10-40 мг на добу або більше преднізону чи еквівалентна кількість іншого глюкокортикоїду), яка у залежності від реакції хворого може зменшуватись впродовж певного періоду часу (наприклад, впродовж 3-4 тижнів) до терапевтичної підтримувальної дози, що становить приблизно 10 мг на добу або менше преднізону чи еквівалентну кількість іншого глюкокортикоїду. За альтернативним варіантом лікування хворого може розпочинатись із відносно низької дози, яка може регулюватись у бік підвищення впродовж певного періоду часу (наприклад, впродовж 3-4 тижнів) до терапевтичної підтримувальної дози,

що становить приблизно 10 мг на добу або менше преднізону чи еквівалентну кількість іншого глюкокортикоїду.

Цей винахід додатково докладніше описують за допомогою наведених нижче прикладів.

Приклад

Клінічні дослідження. Дослідна клінічна програма з перевірки запропонованих цією заявкою таблеток преднізону з відстроченим вивільненням "Преднізон з відстроченим вивільненням" складалася з трьох досліджень I фази і одного дослідження III фази:

- Дослідження I фази: При проведенні цих трьох перехресних досліджень методом випадкової вибірки "з відкритою етикеткою" на 69 здорових чоловіках досліджували порівняльну біодоступність та фармакокінетичні характеристики 6 експериментальних галенових композицій з відстроченим вивільненням, кожна з яких містила 5 мг преднізону. Дослідження здійснювали так, щоб забезпечити можливість вибору таблетки з відстроченим вивільненням з відповідними характеристиками для вечірнього введення хворим на ревматоїдний артрит (тобто з відповідною лаг-фазою та високою біодоступністю, яка не зазнавала негативного впливу з боку їжі). Разові дози кожної з таблеток з відстроченим вивільненням порівнювали з одноразовою дозою еталонної таблетки преднізону негайного вивільнення (IR) (5 мг таблетки Decortin®, що продаються компанією Merck KGaA).

- Дослідження III фази: При проведенні цього подвійного сліпого дослідження методом випадкової вибірки із застосуванням "double-dummy техніки" у паралельних групах, які разом становлять 288 дорослих хворих на ревматоїдний артрит, кінцеву таблетовану композицію преднізону з відстроченим вивільненням вводили ввечері впродовж 12 тижнів. Добову дозу преднізону (3-10 мг) забезпечували 1 мг та 5 мг таблетками. Ефективність та безпечність порівнювали з еталонним продуктом негайного вивільнення, який вводили вранці.

Це нова методика дослідження, яка не застосовувалась Арвідсоном (Arvidson) (1997) або Каратай (Karatay) (2002), оскільки хворі, які приймали участь у цих дослідженнях, до початку дослідження не одержували кортикоїдів. При проведенні цих досліджень порівнювали введення звичайних таблеток предніз(ол)ону негайного вивільнення о 02:00 год та 08:00 год.

Планування та методика досліджень

Планування досліджень. Дослідження були спеціально сплановані для порівняння ефективності та безпечності преднізону з відстроченим вивільненням, який вводили ввечері, із звичайним преднізоном негайного вивільнення (Decortin®, компанія Merck KGaA), який вводили вранці о 08:00 год впродовж 12 тижнів. Як преднізон з відстроченим вивільненням, так і еталонний продукт містили однаковий лікарський засіб (преднізон) і різнилися лише за часом вивільнення у шлунково-кишковому тракті. Час введення вечірньої дози (22:00±30 хв) визначали за результатами попереднього фармакокінетичного дослідження з предні-

зоном з відстроченим вивільненням, який продемонстрував перші виявлені концентрації преднізону та його активного метаболіту преднізолону у плазмі крові через 4 год і максимальні концентрації у плазмі крові приблизно через 6 год після введення. Очікують, що така зміна концентрації преднізону у плазмі крові з 04:00 год буде пригнічувати відоме раннє ранкове підвищення передзапальних цитокінів, а отже зменшувати ранкову тугорухливість.

Включення етапу з плацебо було визнано не потрібним і неетичним через доведеність ефективності преднізону. Але застосування сліпого методу при проведенні цього дослідження було необхідним для запобігання необ'єктивності. А оскільки таблетки преднізону з відстроченим вивільненням та таблетки еталонного продукту різнилися за зовнішнім виглядом, то для збереження сліпого методу вдалися до застосування "double-dummy техніки".

Згадане дослідження включало період перевірки тривалістю 1-2 тижні, за яким йшла 12-тижнева фаза подвійного сліпого лікування з відвідуванням лікаря через 2 тижні та 6 тижнів. Цю 12-тижневу фазу вважають достатньо довгою для демонстрації будь-яких різниць первинної та вторинної кінцевих точок ефективності (дивись нижче). Після закінчення 12-тижневої подвійної сліпої фази хворим, які завершили 12-тижневу подвійну сліпу фазу, запропонували продовжити участь у 9-місячній фазі вивчення віддалених результатів методом експерименту "з відкритою етикеткою", впродовж якого усі хворі зазнавали активного лікування преднізоном з відстроченим вивільненням.

Доза преднізону. Хворим продовжували вводити ту саму постійну низьку дозу преднізону (або еквіваленту), яку вони одержували впродовж місяця перед участю у цьому дослідженні. Під час введення цього дослідження дози преднізону (від 3 мг на добу до 10 мг на добу) забезпечували шляхом відповідного комбінування таблеток преднізону з відстроченим вивільненням або таблеток негайного вивільнення, що містили 1 мг та 5 мг преднізону; добові дози преднізону (2,5 мг та 7,5 мг) округляли до 3 мг та 8 мг, відповідно. Постійну низьку дозу преднізону вводили впродовж фази лікування для забезпечення того, щоб між групами хворих, яких піддавали лікуванню, не виникло жодних різниць внаслідок змін дози.

Головна мета та кінцева точка ефективності. Головна мета цього дослідження полягала у демонстрації того, наскільки введення нової композиції преднізону з відстроченим вивільненням (тобто преднізону з відстроченим вивільненням) у вечірній час є більш ефективним ніж звичайне ранкове введення преднізону негайного вивільнення (IR) у зменшенні тривалості ранкової тугорухливості. Реєстраційна картка хворого була розроблена так, щоб визначити відповідні моменти часу у хвилинах: пробудження, ранкове прийняття лікарського засобу, зникнення ранкової тугорухливості. Головною змінною була "відносна зміна тривалості ранкової тугорухливості від вихідного рівня на кінець індивідуального дослідження на фазі подвійного сліпого лікування", де тривалістю ранкової

тугорухливості була різниця між часом зникнення ранкової тугорухливості і часом пробудження. Ранкову тугорухливість вибрали як головну змінну, оскільки очікувалось, що вона зазнає безпосереднього впливу завдяки пригніченню максимальних рівнів IL-6 у нічний час після відстроченого вивільнення преднізону.

Вторинні кінцеві точки ефективності. Крім ранкової тугорухливості, дослідження включало вичерпний набір підтримувальних вторинних кінцевих точок, які ґрунтувались на нормативних рекомендаціях (CPMP/EWP/556/95, перегляд 1). Хворі оцінювали якість свого сну, інтенсивність болю (VAS) і загальну активність захворювання (VAS). Вони також документально підтверджували застосування ними знеболювальних засобів та заповнювали анкети щодо стану свого здоров'я (HAQ) та якості життя (SF36). Дослідники підраховували кількість опухлих та болісних суглобів (28 суглобів) і оцінювали загальну активність захворювання (5-бальна шкала). Лабораторні змінні (ESR (швидкість зсідання еритроцитів), CRP (С-реактивний білок), IL-6) визначали за зразками крові, які збирали як можна раніше вранці для дослідження запального стану захворювання. Визначали також рівень остеокальцину як індикатора кісткового метаболізму.

Застосовували дві об'єктивні складні змінні: показник активності хвороби (DAS 28) та показник ACR20 реагуючої особи. DAS 28 обчислювали за сумою балів, ESR та загальною оцінкою активності захворювання хворого. Реагуюча особина визначалась за довідником ACR як хворий із щонайменше 20% покращенням вихідних значень показника болісних суглобів, показника опухлих суглобів і щонайменше 3 з таких 5 змінних: інтенсивність болю, загальна оцінки дослідника, загальна оцінки хворого, показник HAQ втрати працездатності або ESR.

Критерії включення були розроблені для включення дорослих хворих (від 18 років до 80 років) з активним ревматоїдним артритом, що були типовими представниками загальної сукупності хворих на ревматоїдний артрит, яких лікували комбінацією звичайних кортикоїдних лікарських засобів та протиревматичних лікарських засобів, що модифікують перебіг захворювання. Хворі повинні були мати документально підтверджену історію ревматоїдного артриту і активні симптоми

захворювання, тобто ранкову тугорухливість з тривалістю 45 хв, біль ≥ 30 мм (VAS), ≥ 3 болісних суглобів, ≥ 1 опухлого суглобу і підвищену швидкість зсідання еритроцитів (ESR) та/або підвищений вміст

С-реактивного білка (CRP).

Хворі повинні були лікуватись наведеними нижче сучасними лікарськими засобами проти ревматоїдного артриту впродовж щонайменше 3 місяців перед залученням до дослідження:

- протиревматичними лікарськими засобами, що модифікують перебіг захворювання (якщо вони переносились),

- предніз(ол)оном у низькій постійній дозі від 2,5 мг до 10 мг преднізону (або еквіваленту) впродовж щонайменше 1 місяця перед перевіркою.

Хворі повинні були продовжувати приймати свої лікарські засоби проти ревматоїдного артриту у тій самій дозі впродовж 12-тижневої подвійної сліпої фази лікування. Ці обмеження вважають прийнятними, оскільки вони забезпечують те, що будь-які різниці між групами хворих, яких піддавали лікуванню, виникають унаслідок застосування різних способів введення дози преднізону, а не внаслідок зміни дози кортикоїду або супровідних протиревматичних лікарських засобів, що модифікують перебіг захворювання.

Результати дослідження

Загалом лікували 288 довільно розподілених хворих: 144 хворих преднізоном з відстроченим вивільненням і 144 - еталонним продуктом негайного вивільнення. Вихідні характеристики двох груп хворих, яких піддавали лікуванню, були порівняними (середні значення повної групи): вік (55 років), стать (85% жінок), ранкова тугорухливість (173 хв), тривалість захворювання (115 місяців), DAS 28 (5,9), добова доза предніз(ол)ону (6,6 мг), лікарські засоби перед перевіркою (протиревматичні лікарські засоби, що модифікують перебіг захворювання, - 94% хворих, нестероїдні протизапальні лікарські засоби - 80% хворих). Окрім того, порівнянню є історія хвороби кожного з хворих у обох групах. Таблиця 1 узагальнює характеристики захворювання. Включені хворі з різною тривалістю захворювання (короткострокова, середньострокова і довгострокова тривалість) та різною активністю захворювання (DAS: легка, помірна та тяжка).

Таблиця 1

Характеристики хвороби на вихідному рівні (ІТТ група хворих)

Характеристики захворювання на вихідному рівні	Преднізон з відстроченим вивільненням (N=144)	Звичайний преднізон негайного вивільнення (N=144)	Разом (N=288)
Ревматоїдний артрит			
Кількість суб'єктів, n (%)	144 (100,0)	144 (100,0)	288 (100,0)
Середня тривалість, місяці	115,1	115,4	115,3
Тривалість:			
<2 років, n (%)	19 (13,2)	18 (12,5)	37 (12,8)
2-5 років, n (%)	37 (25,7)	37 (25,7)	74 (25,7)
5-10 років, n (%)	33 (22,9)	31 (21,5)	64 (22,2)
>10 років, n (%)	55 (38,2)	58 (40,3)	113 (39,2)
Попереднє лікування (так)	144 (100,0)	144 (100,0)	288 (100,0)
Середня постійна доза (мг) предніз(ол)ону	6,5	6,7	6,6
DAS28			
Середнє значення	5,8	5,9	5,9
Середнє квадратичне відхилення	0,8	0,9	0,8
Діапазон	3,3-8,1	3,7-7,7	3,3-8,1
Активність захворювання (оцінка лікаря), (n (%))			
Безсимптомне	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Слабке	13 (9,0)	14 (9,7)	27 (9,4)
Помірне	103 (71,5)	102 (70,8)	205 (71,2)
Тяжке	28 (19,4)	28 (19,4)	56 (19,4)
Дуже тяжке	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Інтенсивність болю (HAQ-VAS) (мм)			
Середнє значення	57,9	59,7	58,8
Середнє квадратичне відхилення	14,8	15,8	15,3
Діапазон	18-95	25-96	18-96
Показник HAQ-DI			
Середнє значення	1,5	1,5	1,5
Середнє квадратичне відхилення	0,6	0,5	0,5
Діапазон	0,0-2,9	0,0-2,8	0,0-2,9

Результати аналізу ефективності

Головна змінна ефективності та ранкова тугорухливість. Як планувалось, головний аналіз ефективності при проведенні цього дослідження здійснювали на ІТТ (особи, які є включеними до дослідження і які прийняли у групах хворих, яких

піддавали лікуванню, хоча б одну дозу препарату) групі хворих (тобто усі доволіно вибрані хворі були доволіно розподілені на групи) із застосуванням методу "перенесення останнього виміру наперед".

Таблиця 2

Тривалість ранкової тугорухливості після 12 тижнів лікування (ІТТ група хворих)

Тривалість ранкової тугорухливості (середнє значення (середнє квадратичне відхилення))	Преднізон з відстроченим вивільненням (N=144)	Звичайний преднізон (N=144)
Вихідний рівень (хв)	164,1 (101,4) (N=125)	182,5 (125,0) (N=129)
На 12 тижні (останній тиждень) (хв)	120,9 (140,5) (N=127)	157,4 (145,6) (N=131)
Відносна зміна (%)	-22,66 (89,1) (N=125)	-0,39 (89,0) (N=129)
Різниця лікування Середнє значення за методом найменших квадратів (середнє квадратичне відхилення) (%) Нижня межа 95% довірчого інтервалу Значення p	22,4 (11,1) 0,493 0,0226 (однобічний критерій)	

Головною змінною була "відносна зміна тривалості ранкової тугорухливості від вихідного рівня при завершенні індивідуального дослідження на фазі подвійного сліпого лікування", де тривалістю ранкової тугорухливості була різниця між

часом зникнення ранкової тугорухливості і часом пробудження. Зменшення тривалості ранкової тугорухливості при лікуванні преднізоном з відстроченим вивільненням було більшим, ніж при лікуванні стандартним преднізоном негайного

вивільнення впродовж 12-тижневої фази лікування.

На кінець першого тижня лікування між двома групами хворих, яких піддавали лікуванню, спостерігалась 10% різниця. Відносне зменшення між вихідним рівнем і останнім тижнем лікування становило 22,7% у групі, яка одержувала преднізон з відстроченим вивільненням, і 0,4% у групі, яка одержувала звичайний преднізон. Таким чином, статистично значущим чином ($p < 0,025$, од-

нобічний критерій) була показана перевага преднізону з відстроченим вивільненням над звичайними таблетками преднізону негайного вивільнення, і досягнута головна мета дослідження.

Різниця між двома групами є очевидною з першого тижня і далі, однак чим довше триває лікування, тим більш вираженими стають різниці на користь преднізону з відстроченим вивільненням. Це ілюструється Таблицею 3 та ФІГ. 1:

Таблиця 3

Середньодобова тривалість ранкової тугорухливості/тиждень (ITT група хворих)

Середньодобова тривалість ранкової тугорухливості/тиждень (середнє значення (середнє квадратичне відхилення))	Преднізон з відстроченим вивільненням (N=144)	Звичайний преднізон (N=144)
Вихідний рівень (хв)	164,1 (101,4) (N=125)	182,5 (125,0) (N=129)
На 1 тижні (хв)	159,4 (127,3) (N=126)	186,4 (135,6) (N=131)
Відносна зміна (%)	-1,4 (62,4) (N=124)	9,3 (60,2) (N=129)
На 2 тижні (хв)	144,9 (136,4) (N=123)	187,7 (154,4) (N=131)
Відносна зміна (%)	-12,5 (70,0) (N=121)	8,1 (71,6) (N=129)
На 3 тижні (хв)	138,3 (137,1) (N=122)	164,2 (137,2) (N=127)
Відносна зміна (%)	-13,8 (73,9) (N=120)	0,3 (63,6) (N=125)
На 4 тижні (хв)	129,5 (128,3) (N=117)	163,7 (124,2) (N=123)
Відносна зміна (%)	-23,3 (54,7) (N=115)	3,5 (72,5) (N=121)
На 5 тижні (хв)	126,0 (126,9) (N=117)	159,7 (128,5) (N=121)
Відносна зміна (%)	-25,9 (55,1) (N=115)	6,0 (85,1) (N=119)
На 6 тижні (хв)	117,9 (128,2) (N=112)	154,2 (123,7) (N=119)
Відносна зміна (%)	-28,3 (59,8) (N=110)	5,3 (82,5) (N=117)
На 7 тижні (хв)	109,0 (113,9) (N=109)	156,5 (144,9) (N=119)
Відносна зміна (%)	-33,5 (49,1) (N=107)	-2,6 (74,2) (N=117)
На 8 тижні (хв)	98,7 (93,8) (N=105)	152,1 (125,3) (N=116)
Відносна зміна (%)	-37,1 (45,8) (N=103)	-5,2 (62,5) (N=114)
На 9 тижні (хв)	90,7 (87,5) (N=107)	146,4 (123,1) (N=116)
Відносна зміна (%)	-41,3 (46,5) (N=105)	-5,6 (68,8) (N=115)
На 10 тижні (хв)	92,7 (90,8) (N=105)	147,9 (134,1) (N=117)
Відносна зміна (%)	-40,5 (46,9) (N=103)	-5,0 (83,0) (N=116)
На 11 тижні (хв)	95,9 (97,2) (N=103)	148,9 (136,4) (N=116)
Відносна зміна (%)	-37,7 (50,1) (N=101)	-1,2 (95,8) (N=115)
На 12 тижні (хв)	98,1 (100,5) (N=102)	149,5 (134,8) (N=111)
Відносна зміна (%)	-33,1 (75,4) (N=100)	-3,4 (92,1) (N=111)

Щотижнева оцінка середньодобової тривалості ранкової тугорухливості показала, що зменшення тривалості ранкової тугорухливості, а отже і поліпшення розпочинається вже після 2 тижнів лікування у групі, яка одержувала преднізон з відстроченим вивільненням. Після цього середньодобова тривалість ранкової тугорухливості продовжує скорочуватись, у той час як у групі, яка одержувала звичайний преднізон, не спостерігалось чітко виявленої тенденції до змін впродовж 12-тижневої фази лікування.

Цей результат викликає подив, оскільки Каратай показав у 2002 році, що таких результатів не можна було очікувати.

Завдяки перевагам преднізону з відстроченим вивільненням над звичайним преднізоном при лікуванні преднізоном з відстроченим вивільненням виявилось можливим зменшення добової

доз, наприклад, на 25-30% зі збереженням того самого впливу на ранкову тугорухливість.

При проведенні випробування III фази вдалось продемонструвати перевагу дуже низьких доз преднізону у формі нових таблеток з відстроченим вивільненням порівняно зі звичайним преднізоном негайного вивільнення з підтвердженням пропонованого зменшення дози.

У Таблиці 4 показана частота введення початкових постійних доз преднізону у ITT групах хворих, які одержували преднізон з відстроченим вивільненням та звичайний преднізон. Частоти введення у обох групах хворих, яких піддавали лікуванню, були подібними, причому найпоширеніша доза дорівнювала 5 мг (50% суб'єктів), за якою йшли дози у 7 мг та 10 мг (приблизно по 20% на кожну).

Таблиця 4

Частота введення постійних доз преднізону на початку дослідження (ІТТ група хворих)

Постійна доза преднізону (мг)	Кількість (%) суб'єктів	
	Преднізон з відстроченим вивільненням (N=144)	Звичайний преднізон (N=144)
2	1 (0,7)	0 (-)
3	8 (5,6)	2 (1,4)
4	1 (0,7)	1 (0,7)
5	72 (50,0)	73 (50,7)
6	1 (0,7)	0 (-)
7	28 (19,4)	30 (20,8)
8	4 (2,8)	3 (2,1)
9	0 (-)	0 (-)
10	29 (20,1)	35 (24,3)

Медіана середньодобової дози преднізону для усіх суб'єктів у ІТТ групі хворих дорівнювала 5,18 мг. Аналіз впливу лікування на кожну з підгруп здійснювали за головною змінною ефективності (тобто відносною зміною тривалості ранкової тугорухливості порівняно з вихідним рівнем) у суб'єктів із середньодобовою дозою преднізону $\leq 5,18$ мг та $> 5,18$ мг.

Для вивчення порівняльності підгруп аналізували вибрані демографічні та вихідні характеристики: вік, стать, етнічне походження, масу тіла, зріст, тривалість ревматоїдного артриту, HAQ-DI, інтенсивність болю (VAS), SF36 та DAS28. Коментарі щодо віку, тривалості ревматоїдного артри-

ту та DAS28, як найбільш клінічно відповідні параметри, наведені нижче. За іншими вихідними змінними підгрупи не мали клінічно значущого дисбалансу.

Описова статистика вихідних демографічних даних та головної змінної ефективності наведена для середньодобових доз преднізону $> 5,18$ мг та $\leq 5,18$ мг у кожній з ІТТ груп хворих, яких піддавали лікуванню, у Таблиці 5. Наведена також різниця для головної змінної ефективності між групами хворих, яких піддавали лікуванню (як обчислено шляхом дисперсійного аналізу, модель А).

Таблиця 5

Вихідні демографічні змінні та головна змінна ефективності у суб'єктів із середньодобовою дозою преднізону $\leq 5,18$ мг або $> 5,18$ мг* (ІТТ група хворих)

Змінна/підгрупа	Преднізон з відстроченим вивільненням (N=144)		Звичайний преднізон (N=144)	
	N	Середнє значення (середнє квадратичне відхилення)	n	Середнє значення (середнє квадратичне відхилення)
Вихідні демографічні змінні				
Вік, роки				
Середньодобова доза $\leq 5,18$ мг*	78	55,1 (10,5)	65	54,6 (11,9)
Середньодобова доза $> 5,18$ мг*	65	54,3 (12,0)	77	56,1 (10,9)
Тривалість ревматоїдного артриту, міс				
Середньодобова доза $\leq 5,18$ мг*	77	115,5 (98,4)	65	113,0 (111,4)
Середньодобова доза $> 5,18$ мг*	65	116,3 (86,8)	77	117,1 (75,1)
Показник DAS28				
Середньодобова доза $\leq 5,18$ мг*	78	5,8 (0,8)	64	5,8 (0,9)
Середньодобова доза $> 5,18$ мг*	65	5,8 (0,7)	76	6,0 (0,8)
Тривалість ранкової тугорухливості				
Середньодобова доза $\leq 5,18$ мг*				
Вихідний рівень, хв	67	163,54 (109,92)	59	174,79 (132,47)
Останній тиждень, хв	69	119,25 (132,40)	60	169,36 (174,47)
Відносна зміна з вихідного рівня до останнього тижня, %	67	-26,93 (67,72)	59	7,88 (106,38)
Різниця між групами				
Середнє значення за LS (SE), %	34,98 (15,57)			
95% довірчий інтервал	4,13, 65,83			
Значення p	0,0134 (однобічний критерій)			

Продовження таблиці 5

Середньодобова доза >5,18 мг*				
Вихідний рівень, хв	57	164,81 (92,36)	68	189,74 (120,43)
Останній тиждень, хв	57	122,81 (152,12)	69	144,22 (113,49)
Відносна зміна з вихідного рівня до останнього тижня, %	57	-17,64 (110,12)	68	-8,76 (70,83)
Різниця між групами				
Середнє значення за LS (SE), %	15,45 (16,14)			
95% довірчий інтервал	-16,54, 47,45			
Значення р	0,1702 (однобічний критерій)			

*5,18 мг є медіаною середньодобової дози преднізону для усіх суб'єктів ІТТ групи хворих.

LS=метод найменших квадратів; SE=середня квадратична помилка.

Суб'єкти, що одержували середньодобову дозу преднізону $\leq 5,18$ мг, і суб'єкти, що одержували середньодобову дозу $> 5,18$ мг, у будь-якій з двох груп хворих, яких піддавали лікуванню, не мали різниць за середнім віком, середньою тривалістю ревматоїдного артриту або середнім показником DAS28.

У групі, яка одержувала преднізон з відстроченим вивільненням, ранкова тугорухливість зменшилась у обох підгрупах з різною дозою, причому у суб'єктів із середньодобовою дозою преднізону $\leq 5,18$ мг спостерігалось більше зниження, ніж у суб'єктів з добовою дозою $> 5,18$ мг.

У групі, яка одержувала звичайний преднізон, у суб'єктів із середньодобовою дозою $\leq 5,18$ мг спостерігалось збільшення тривалості ранкової тугорухливості. У суб'єктів із середньодобовою

дозою $> 5,18$ мг ранкова тугорухливість зменшилась, але зменшення не було таким великим, як у будь-якій з підгруп хворих, які одержували преднізон з відстроченим вивільненням.

Рецидив тугорухливості впродовж дня

Приблизно у 58% суб'єктів в обох групах хворих, яких піддавали лікуванню, спостерігався рецидив тугорухливості впродовж дня на вихідному рівні. Після двох тижнів лікування відсоток у обох групах хворих, яких піддавали лікуванню, став дещо нижчим; після шести тижнів лікування відсоток став значно нижчим у обох групах хворих, яких піддавали лікуванню, без значної різниці між групами; після 12 тижнів лікування відсоток відповідних суб'єктів в обох групах хворих, яких піддавали лікуванню, знову став помітно нижчим у порівнянні з 6-тижневим значенням.

Вторинні змінні ефективності

Таблиця 6

Інтенсивність болю (VAS) після 12 тижнів лікування (ІТТ група хворих)

Інтенсивність болю (VAS) (середнє значення (середнє квадратичне відхилення))	Преднізон з відстроченим вивільненням (N=144)	Звичайний преднізон (N=144)
Вихідний рівень (мм)	50,9 (15,2) (N=141)	52,3 (17,2) (N=143)
На 12 тижні (останній тиждень) (мм)	45,7 (24,1) (N=142)	45,1 (23,1) (N=144)
Відносна зміна (%)	-8,57 (55,0) (N=141)	-6,53 (83,9) (N=143)

Відповідно до відносних змін інтенсивність болю (VAS) зменшилась після 12 тижнів лікування у обох групах. У ІТТ групі хворих різниця лікування у відносній зміні інтенсивності болю (VAS) при обчисленні становила 4,91% (середнє квадратичне відхилення 8,08%). Спостерігалась різниця між двома групами на користь преднізону з відстроченим вивільненням, яка була набагато більшою у групі хворих, дані яких відповідали протоколу (-19% для преднізону з відстроченим вивільненням у зіставленні з -5% для звичайного преднізону). Середня кількість днів зі знеболювальними засобами на тиждень у обох групах хворих, яких піддавали лікуванню, після початку лікування помітно не змінилась. Через 2 тижні, 6 тижнів і 12 тижнів лікування різниці між двома групами хворих, яких піддавали лікуванню, не спостерігалось. Однак, оскільки при введенні преднізону з відстроченим вивільненням інтенсивність болю зменшувалась, можна припустити,

що у хворих із початковим ревматоїдним артритом або при довготривалому лікуванні також буде спостерігатись зменшення дози безлезапійливих засобів.

Як зазначено нижче, різниць за всіма іншими змінними ефективності не спостерігалось.

Якість сну

Середньодобова якість сну (VAS) у обох групах хворих, яких піддавали лікуванню, не поліпшилась. Явно виражених різниць між вихідним рівнем двох груп хворих, яких піддавали лікуванню, та середніми значеннями абсолютних змін після 2 тижнів, 6 тижнів і 12 тижнів лікування не спостерігалось.

Показник активності захворювання (DAS 28)

Показник активності захворювання (DAS 28) зменшився у обох групах хворих, яких піддавали лікуванню. Після двох тижнів лікування зменшення були незначними, у той час як після шести тижнів і 12 тижнів лікування зменшення були

більш вираженими. Абсолютні і відносні зміни між двома групами хворих, яких піддавали лікуванню, після 2 тижнів, 6 тижнів і 12 тижнів лікування були подібними.

Показник болісних та опухлих суглобів

Показник болісних та опухлих суглобів знизився у обох групах хворих, яких піддавали лікуванню. Після 2 тижнів лікування зниження були помітними, а після шести тижнів і 12 тижнів лікування у обох групах хворих, яких піддавали лікуванню, спостерігались додаткові зниження.

Загальна оцінка активності захворювання суб'єктами

Середня загальна оцінка активності захворювання суб'єктами (VAS) зменшилась у обох групах хворих, яких піддавали лікуванню, після початку лікування без значущих різниць між моментами часу та лікувальними процедурами.

Анкета з визначення стану здоров'я - Індекс втрати працездатності (HAQ-DI) та Якість життя (SF36)

Показники HAQ-DI та SF36 були подібними у обох групах хворих, яких піддавали лікуванню, як на вихідному рівні, так і після 12 тижнів лікування.

Загальна оцінка активності захворювання, визначена лікарем

У обох групах хворих, яких піддавали лікуванню, кількість і відсоток суб'єктів, активність захворювання яких оцінювалась лікарем як слабка, збільшились у процесі лікування; кількість і відсоток суб'єктів, активність захворювання яких оцінювалась лікарем як тяжка, зменшились.

Ознаки запалення

Середні значення ознак запалення (С-реактивний білок та IL-6) на вихідному рівні, а також після 2 тижнів, 6 тижнів та 12 тижнів лікування і відповідні відносні зміни подані у Таблиці 7.

Таблиця 7

Ознаки запалення (С-реактивний білок, IL-6) (ІТТ група хворих)

Ознаки запалення (медіана (min, max))	Преднізон з відстроченим вивільненням	Звичайний преднізон
С-реактивний білок (мг/л)		
Вихідний рівень (друге відвідування лікаря)	9,9(1,0,105,1)	12,2 (1,0, 177,5)
На 2 тижні (третє відвідування лікаря)	10,2 (1,0, 159,0)	11,2 (1,0,106,3)
Відносна зміна (%)	13,0 (-96,1, 543,2)	0,0 (-93,1, 1535,4)
На 6 тижні (четверте відвідування лікаря)	9,9 (1,0, 90,3)	10,7 (1,0, 152,5)
Відносна зміна (%)	8,0 (-93,4, 695,2)	0,0 (-94,2, 2377,8)
На 12 тижні (п'яте відвідування лікаря*)	9,1 (1,0, 185,0)	11,5 (1,0, 145,3)
Відносна зміна (%)	2,4 (-98,2, 1419,6)	0,0 (-93,0, 2605,6)
IL-6 [Од/л]		
Вихідний рівень (перше відвідування лікаря)	860 (200, 23000)	1110 (200, 20800)
На 12 тижні (п'яте відвідування лікаря*)	470 (200, 9530)	1080 (200, 22700)
Абсолютна зміна	-160 (-13460, 9080)	0,0 (-16190, 18100)
Відносна зміна (%)	-28,6 (-96,8, 2018)	0,0 (-98,1, 3017)

Медіани С-реактивного білка впродовж 12-тижневого лікування в обох групах хворих, яких піддавали лікуванню, помітно не змінились.

Значення IL-6 впродовж 12-тижневого лікування зменшились у групі хворих, які одержували преднізон з відстроченим вивільненням, але залишились незмінними у групі хворих, які одержували звичайний преднізон. Як виявляється, медіани були зменшені наполовину препаратом преднізону з відстроченим вивільненням, і загальний діапазон після 12-тижневого лікування був набагато меншим. Мінливість була дуже високою у обох групах. Однак зміна від вихідного рівня до

12 тижнів для преднізону з відстроченим вивільненням була значно меншою ($p < 0,001$). Також через 12 тижнів між двома групами хворих, яких піддавали лікуванню, спостерігалась статистично значуща різниця.

Остеокальцин

Остеокальцин є чутливим показником кісткового метаболізму (Хешматі (Heshmati), 1998). Середні значення остеокальцину на вихідному рівні (при масовому обстеженні), а також після 12 тижнів лікування і відповідні відносні зміни представлені у Таблиці 8.

Таблиця 8

Остеокальцин (ІТТ група хворих)

Остеокальцин (нг/мл) (середнє значення (середнє квадратичне відхилення))	Преднізон з відстроченим вивільненням	Звичайний преднізон
Вихідний рівень (перше відвідування лікаря)	20,95 (11,31)	20,04 (9,95)
На 12 тижні (п'яте відвідування лікаря*)	20,40 (12,82)	19,43 (9,49)
Відносна зміна (%)	-1,7 (33,0)	3,9 (46,4)

Різниць між вихідним рівнем та рівнем після завершення лікування або між двома фазами лікування не було. Таким чином, можна зробити висновок, що введення низьких доз преднізону у нічний час не чинить негативного впливу на кістковий метаболізм та ризик остеопорозу.

Тривала ефективність впродовж 9-місячного періоду вивчення віддалених результатів методом експерименту "з відкритою етикеткою"

З 288 хворих, які приймали участь у подвійному сліпому лікуванні, загалом 249 суб'єктів прийняли участь у фазі вивчення віддалених результатів методом експерименту "з відкритою етикеткою", 219 з яких цю фазу завершили (дивись Таблицю 9).

Таблиця 9

Розподіл суб'єктів

Критерій	Кількість суб'єктів, n (%)
Залучені до подвійної сліпої фази	288
Залучені до фази вивчення віддалених результатів методом експерименту "з відкритою етикеткою"	249 (100)
Припинили лікування	30 (12,0*)
Хворі, що завершили фазу вивчення віддалених результатів методом експерименту "з відкритою етикеткою"	219 (88,0*)

Хоча ефективність не була головною метою цього подальшого вивчення віддалених результатів методом експерименту "з відкритою етикеткою", реєстрацію здійснювали так само, як і у описаному вище дослідженні на подвійній сліпій фазі. У фазі вивчення віддалених результатів методом експерименту "з відкритою етикеткою" тлумачення даних із ефективності зосереджувалось на таких трьох аспектах:

- збереження впливу на тривалість тугорухливості, який було досягнуто за допомогою преднізону з відстроченим вивільненням на подвійній сліпій фазі у згаданій вище групі, яка одержувала преднізон з відстроченим вивільненням;

- зменшення ранкової тугорухливості у такому самому обсязі у суб'єктів згаданої вище групи, яка одержувала звичайний преднізон, після трьох місяців лікування преднізоном з відстроченим

вивільненням під час шостого відвідування лікаря;

- додаткове зменшення ранкової тугорухливості у групі хворих, яких піддавали лікуванню, після шостого відвідування лікаря до 9 місяців (восьме відвідування лікаря) або після 12 місяців лікування преднізоном з відстроченим вивільненням, відповідно.

Середньодобова тривалість ранкової тугорухливості

Середньодобова тривалість ранкової тугорухливості на початку подвійної сліпої фази (друге відвідування лікаря), на початку фази вивчення віддалених результатів методом експерименту "з відкритою етикеткою" (п'яте відвідування лікаря) та на кінець дослідження (восьме відвідування лікаря), а також відносні зміни для групи хворих, яких піддавали лікуванню, наведені у Таблиці 10 та на ФІГ. 2.

Таблиця 10

Середньодобова тривалість ранкової тугорухливості
на 9 місяці вивчення віддалених результатів (восьме відвідування лікаря)

Тривалість ранкової тугорухливості (хв)	Кількість суб'єктів		
	Преднізон з відстроченим вивільненням (N=120), середнє значення (середнє квадратичне відхилення), медіана (min; max)	Звичайний преднізон (N=129), середнє значення (середнє квадратичне відхилення), медіана (min; max)	Разом (N=249), середнє значення (середнє квадратичне відхилення), медіана (min; max)
Друге відвідування лікаря (Початок подвійної сліпої фази)	156,27 (97,25) 137,14 (41,43; 659,29) (n=107)	182,40 (127,43) 149,29 (32,14; 720,0) (n=115)	169,80 (114,38) 143,21 (32,14; 720,0) (n=222)
П'яте відвідування лікаря (Початок фази вивчення віддалених результатів)	98,20 (100,22) 75,36 (0,0; 470,0) (n=114)	150,31 (139,48) 116,07 (0,0; 720,0) (n=126)	125,56 (124,92) 83,93 (0,0; 720,0) (n=240)
Відносна зміна (%) до другого відвідування лікаря	-34,47 (68,99) -37,29 (-100,00; 433,53) (n=101)	-1,44 (93,07) -19,05 (-100,00; 609,86) (n=112)	-17,10 (83,99) -28,75 (-100,00; 609,86) (n=213)
Восьме відвідування лікаря* (Дев'ятий місяць вивчення віддалених результатів)	73,43 (92,32) 42,14 (0,0; 502,5) (n=97)	92,88 (124,59) 60,0 (0,0; 720,0) (n=107)	83,63 (110,60) 46,43 (0,0; 720,0) (n=204)
Відносна зміна (%) до другого відвідування лікаря	-55,07 (44,79) -63,13 (-100; 133,33) (n=87)	-44,90 (63,73) -62,96 (-100; 269,44) (n=97)	-49,71 (55,67) -63,02 (-100; 269,44) (n=184)
Відносна зміна (%) до п'ятого відвідування лікаря	-7,81 (144,62) -38,33 (-100; 783,75) (n=78)	-13,90 (146,98) -40,70 (-100; 950) (n=99)	-11,22 (145,56) -40,70 (-100; 950) (n=177)

*З включенням передчасного закінчення

Розпочинаючи лікування преднізоном з відстроченим вивільненням з довшою тривалістю тугорухливості під час п'ятого відвідування лікаря, згадана вище група, яка одержувала звичайний преднізон, досягла майже ідентичного зниження при обчисленні відсоткової відносної зміни показників восьмого відвідування лікаря відносно п'ятого відвідування лікаря або показників восьмого відвідування лікаря відносно другого відвідування лікаря. В усіх суб'єктів групи хворих, яких піддавали лікуванню, у фазі вивчення віддалених результатів спостерігалось додаткове середнє зниження, яке дорівнювало 11,22% (восьме відвідування лікаря у порівнянні з п'ятим відвідуванням лікаря). При довготривалому лікуванні між другим і восьмим відвідуванням лікаря спостері-

галось загальне зниження тривалості тугорухливості на 49,71%.

Середньодобова тривалість ранкової тугорухливості після початку лікування преднізоном з відстроченим вивільненням (друге відвідування лікаря/п'яте відвідування лікаря)

Середньодобова тривалість ранкової тугорухливості на початку подвійної сліпої фази (друге відвідування лікаря), а також на початку фази вивчення віддалених результатів (п'яте відвідування лікаря) та після 3-місячного, 6-місячного, 9-місячного та 12-місячного (3-місячні інтервали) лікування преднізоном з відстроченим вивільненням, з включенням відповідних відносних змін, наведені у Таблиці 11.

Таблиця 11

Середньодобова тривалість ранкової тугорухливості після початку лікування преднізоном з відстроченим вивільненням (друге відвідування лікаря/5 відвідування лікаря)

Середньодобова тривалість ранкової тугорухливості	Кількість суб'єктів		
	Преднізон з відстроченим вивільненням (N=249), середнє значення (середнє квадратичне відхилення)	Звичайний преднізон (N=249), середнє значення (середнє квадратичне відхилення)	Разом (N=249), середнє значення (середнє квадратичне відхилення)
Друге відвідування лікаря (Початок подвійної сліпої фази) (хв)	156,27 (97,25) (n=107)	-	153,04 (121,71) (n=233)
П'яте відвідування лікаря (Початок фази вивчення віддалених результатів) (хв)		50,31 (139,48) (n=126)	
Після 3 місяців лікування преднізоном з відстроченим вивільненням (хв)	98,20 (100,22) (n=114)	85,17 (112,45) (n=106)	91,92 (106,25) (n=220)
Відносна зміна (%)	-34,47 (68,99) (n=101)	-46,06 (46,86) (n=98)	-40,18 (59,27) (n=199)
Після 6 місяців лікування преднізоном з відстроченим вивільненням (хв)	65,70 (100,95) (n=96)	81,08 (104,79) (n=115)	74,08 (103,10) (n=211)
Відносна зміна (%)	-56,06 (54,20) (n=86)	-32,83 (116,64) (n=108)	-43,13 (94,71) (n=194)
Після 9 місяців лікування преднізоном з відстроченим вивільненням (хв)	62,43 (87,49) (n=101)	92,88 (124,59) (n=107)	78,10 (108,99) (n=208)
Відносна зміна (%)	-61,35 (45,67) (n=88)	-13,90 (146,98) (n=99)	-36,23 (113,67) (n=187)
Після 12 місяців лікування преднізоном з відстроченим вивільненням (хв)	73,43 (92,32) (n=97)	-	
Відносна зміна (%)	-55,07 (44,79) (n=87)		

Відносні зміни стосуються значень, наведених жирним шрифтом у рамці

*3 включенням передчасного закінчення

У Таблиці 11 тривалість ранкової тугорухливості представлена як функція тривалості лікування преднізоном з відстроченим вивільненням незалежно від відвідувань лікаря. Відносні зміни обчислювали за даними другого відвідування лікаря для згаданої вище групи хворих, які одержували преднізон з відстроченим вивільненням, та за даними п'ятого відвідування лікаря для згаданої вище групи хворих, які одержували стандартний преднізон. Використовуючи перевагу більшої кількості доступних даних, тлумачення результатів здійснювали для загальної кількості.

Перед початком лікування преднізоном з відстроченим вивільненням середньодобова тривалість ранкової тугорухливості становила 153 хв. Після трьох місяців лікування тривалість тугорухливості зменшилась у середньому до 92 хв, а після шести місяців додатково до 74 хв. Після дев'яти місяців лікування преднізоном з відстроченим вивільненням середньодобова тривалість

ранкової тугорухливості становила 78 хв. Для суб'єктів згаданої вище групи хворих, які одержували преднізон з відстроченим вивільненням, були доступними також дані після 12 місяців лікування преднізоном з відстроченим вивільненням. Для цих суб'єктів тривалість тугорухливості була подібною до тривалості тугорухливості у суб'єктів після шести та дев'яти місяців лікування (73 хв). Подальшого зменшення тугорухливості не спостерігалось. Отже, після шести місяців лікування преднізоном з відстроченим вивільненням середня тривалість ранкової тугорухливості зменшилась наполовину.

Ознаки запалення

Медіани ознак запалення (С-реактивний білок та IL-6) впродовж фази вивчення віддалених результатів методом експерименту "з відкритою етикеткою" (з п'ятого відвідування лікаря по восьме відвідування лікаря) і відповідні абсолютні зміни наведені у Таблиці 12 і на ФІГ. 3.

Таблиця 12

Ознаки запалення (С-реактивний білок, IL-6)

Ознаки запалення	Кількість суб'єктів		
	Преднізон з відстроченим вивільненням (N=120), медіана (min; max)	Звичайний преднізон (N=129), медіана (min; max)	Разом (N=249), медіана (min; max)
С-реактивний білок* (мг/л)			
П'яте відвідування лікаря (Початок вивчення віддалених результатів)	8,60 (n=120) (1,00; 139,80)	10,90 (n=129) (1,00; 145,30)	9,40 (n=249) (1,00; 145,30)
Шосте відвідування лікаря (Третій місяць вивчення віддалених результатів)	8,55 (n=108) (1,00; 81,40)	8,15 (n=118) (1,00; 152,40)	8,35 (n=226) (1,00; 152,40)
Абсолютна зміна (%)	-0,45 (n=108) (-131,20; 77,70)	-1,20 (n=118) (-123,20; 95,00)	-0,70 (n=226) (-131,20; 95,00)
Сьоме відвідування лікаря (Шостий місяць вивчення віддалених результатів)	7,00 (n=109) (1,00; 71,00)	9,05 (n=118) (1,00; 69,70)	8,00 (n=227) (1,00; 71,00)
Абсолютна зміна	-0,60 (n=109) (-122,60; 49,00)	-0,95 (n=118) (-108,10; 25,80)	-0,80 (n=227) (-122,60; 49,00)
Восьме відвідування лікаря*** (Дев'ятий місяць вивчення віддалених результатів)	8,40 (n=112) (1,00; 83,30)	8,35 (n=124) (1,00; 86,50)	8,35 (n=236) (1,00; 86,50)
Абсолютна зміна	-0,25 (n=112) (-129,10; 68,30)	-0,25 (n=124) (-76,90; 68,70)	-0,25 (n=236) (-129,10; 68,70)
IL-6** (Од/л)			
П'яте відвідування лікаря (Початок вивчення віддалених результатів)	460 (n=120) (200; 9530)	1050 (n=127) (200; 22700)	710 (n=247) (200; 22700)
Восьме відвідування лікаря*** (Дев'ятий місяць вивчення віддалених результатів)	510 (n=111) (200; 18300)	570 (n=123) (200; 8100)	525 (n=234) (200; 18300)
Абсолютна зміна	0 (n=111) (-6830; 16110)	-300 (n=121) (-20600; 6270)	-45 (n=232) (-20600; 16110)

*Значення <1,0 мг/л були прийняті за 1,0 для аналізів

**Значення <200 МОд/л були прийняті за 200 для аналізів

***З включенням передчасного закінчення

Медіани С-реактивного білка не зазнали значної зміни впродовж дев'яти місяців вивчення віддалених результатів методом експерименту "з відкритою етикеткою" преднізоном з відстроченим вивільненням, за виключенням медіани С-реактивного білка згаданої вище групи, яка одержувала звичайний преднізон, під час шостого відвідування лікаря, коли значення С-реактивного білка зазнало найбільшого зменшення у порівнянні з п'ятим відвідуванням лікаря.

Оскільки мінливість значень IL-6 була високою у обох групах, для порівняння вибирали медіану, а не середні значення. Значення IL-6 помітно зменшились у згаданій вище групі хворих, які одержували звичайний преднізон (з 1050 МОд/л до 570 МОд/л). Таким чином, концентрації IL-6 у згаданої вище групи хворих, які одержували звичайний преднізон, зменшились наполовину. Це зменшення IL-6 було подібним до зменшення IL-6 у групі хворих, які одержували преднізон з відстроченим вивільненням, яке було описано у подвійній сліпій фазі. У суб'єктів згаданої вище групи хворих, які одержували преднізон з відстроченим вивільненням, додаткового зменшення не спостерігалось.

Загальний огляд безпечності

Межі безпечності застосування глюкокортикоїдів при лікуванні ревматоїдного артриту (РА) є

добре визначеними. Головними побічними явищами є остеопороз, наслідком якого є переломи, розлади шлунково-кишкового тракту, розлади серцево-судинної системи, підвищений ризик інфекцій, гіперглікемія, пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи та офтальмологічні розлади. Вважають, що багато з цих побічних ефектів спостерігаються при високих або середніх, але не при низьких дозах (Бійлсма (Bijlsma) та інші, 2003, Бійлсма та інші, 2005, Бе-ре (Boers), 2004, Буттгрейт (Buttgereit) та інші, 2005, Конн (Conn), 2001, Да Сілва (Da Silva) та інші, 2005, Саг (Saag) та інші, 1994).

Преднізон з відстроченим вивільненням призначений для лікування ревматоїдного артриту у низьких дозах (від 3 мг до 10 мг преднізону на добу) і містить той самий активний лікарський інгредієнт, що і звичайні лікарські засоби негайного вивільнення у низьких дозах. Преднізон з відстроченим вивільненням відрізняється від звичайних лікарських засобів лише рекомендованим часом введення та часовим періодом вивільнення лікарського засобу у шлунково-кишковому тракті. Безпечність застосування преднізону у низьких дозах є добре вивченою і зазначається на маркуванні звичайних лікарських засобів негайного вивільнення. Клінічно значущі різниці не очікуються.

Короткий опис побічних явищ при проведенні клінічних випробувань III фази із застосуванням преднізону з відстроченим вивільненням

Під час проведення цього дослідження у 59 (41,0%) суб'єктів з групи хворих, які одержували преднізон з відстроченим вивільненням, та у 59 (41,0%) суб'єктів з групи хворих, які одержували звичайний преднізон, спостерігали щонайменше одне викликане лікуванням побічне явище (АЕ). Загалом 35 суб'єктів (12,2%) спостерігали побічні явища, які, на думку дослідника, були пов'язані з преднізоном. Побічні явища, які обумовили припинення приймання преднізону, спостерігали у 22 суб'єктів (7,6%).

Один із суб'єктів, що одержував звичайний преднізон, помер під час проведення дослідження через 18 днів після першої дози преднізону. У сімох суб'єктів (2,4%) спостерігали серйозні побічні явища, і у одного із цих 7 суб'єктів серйозне побічне явище, на думку дослідника, було пов'язане з преднізоном.

У Таблиці 13 узагальнюється кількість суб'єктів, у яких спостерігали побічні явища, за типом побічного явища (за довідником MedDRA Preferred Term, зважаючи лише на ті явища, які виникають у щонайменше 1,0% групи хворих, яких піддавали лікуванню).

Таблиця 13

Найпоширеніші побічні явища та побічні явища, пов'язані з лікарськими засобами, при проведенні клінічних випробувань III фази

Термін, якому віддається перевага	Кількість (%) суб'єктів з побічними явищами		
	Преднізон з відстроченим вивільненням (N=144)	Звичайний преднізон (N=144)	Разом (N=288)
Усі побічні явища	59 (41,0)	59 (41,0)	118 (41,0)
Ревматоїдний артрит	11 (7,6)	13 (9,0)	24 (8,3)
Біль у верхньому відділі черевної порожнини	5 (3,5)	8 (5,6)	13 (4,5)
Ринофарингіт	4 (2,8)	8 (5,6)	12 (4,2)
Головний біль	6 (4,2)	4 (2,8)	10 (3,5)
Припливи крові	4 (2,8)	6 (4,2)	10 (3,5)
Нудота	5 (3,5)	4 (2,8)	9 (3,1)
Побічні явища, пов'язані з лікарськими засобами	19 (13,2)	16 (11,1)	35 (12,2)
Біль у верхньому відділі черевної порожнини	3 (2,1)	4 (2,8)	7 (2,4)
Нудота	3 (2,1)	3 (2,1)	6 (2,1)
Головний біль	4 (2,8)	2 (1,4)	6 (2,1)
Ревматоїдний артрит	1 (0,7)	4 (2,8)	5 (1,7)

Побічними явищами, про які повідомляли найчастіше (частота: >1,0% суб'єктів групи для визначення безпечності) (MedDRA Preferred Term), є ревматоїдний артрит, з включенням декількох термінів для визначення погіршення (погіршення, посилення, загострення, раптове загострення хвороби) (24 суб'єкти, 8,3%), біль у верхньому відділі черевної порожнини (13 суб'єктів, 4,5%) та ринофарингіт (12 суб'єктів, 4,2%). Частота виникнення цих побічних явищ була однаковою в обох групах хворих, яких піддавали лікуванню.

Впродовж 9-місячного вивчення віддалених результатів методом експерименту "з відкритою етикеткою" у 127 суб'єктів (51,0%) спостерігали

щонайменше одне викликане лікуванням побічне явище (АЕ). У 27 суб'єктів (10,8%) спостерігали побічні явища, які, на думку дослідника, були пов'язаними з преднізоном з відстроченим вивільненням. Побічні явища, які обумовили припинення приймання преднізону з відстроченим вивільненням, спостерігали у 13 суб'єктів (5,2%); у 68 суб'єктів (27,3%) спостерігали побічні явища невідомого походження, які були зареєстровані на кінець дослідження.

У Таблиці 14 узагальнюються найпоширеніші побічні явища за типом побічного явища (MedDRA Preferred Term, зважаючи лише на ті явища, які виникають більше ніж у 2% суб'єктів).

Таблиця 14

Найпоширеніші побічні явища (частота: >1,0% від загального числа)

Побічне явище (термін, якому віддається перевага)	Разом (N=249), n (%)
Ревматоїдний артрит	36 (14,5)
Припливи крові	13 (5,2)
Інфекція верхніх дихальних шляхів	7 (2,8)
Підвищення маси	7 (2,8)
Біль у хребті	7 (2,8)
Бронхіт	6 (2,4)
Гіперхолістеринемія	6 (2,4)
Артралгія	6 (2,4)
Ринофарингіт	6 (2,4)
Відчуття жару	5 (2,0)

Побічними явищами, про які повідомляли найчастіше (MedDRA Preferred Term), були ревматоїдний артрит (36 суб'єктів, 14,5%) та припливи крові (13 суб'єктів, 5,2%). Про припливи крові повідомляли лише суб'єкти, які приймали участь у випробуванні CRH рецепторів. Про інфекції верхніх дихальних шляхів, підвищення маси або біль у хребті повідомляли не так часто (сім суб'єктів (2,8%) у кожному випадку).

Висновки щодо переваг та ризиків

Преднізон з відстроченим вивільненням являє собою нові таблетки з відстроченим вивільненням, які були розроблені для оптимізації ефективності низьких доз преднізону для перорального введення при лікуванні ревматоїдного артриту. Преднізон з відстроченим вивільненням продемонстрував поліпшену ефективність, порівняно зі звичайним преднізоном, у хворих на ревматоїдний артрит без збільшення дози преднізону, яку вони приймали. Це поліпшення одержали виключно завдяки унікальним характеристикам вивільнення преднізону з відстроченим вивільненням. Сукупність параметрів безпечності застосування преднізону з відстроченим вивільненням та звичайного преднізону були порівнянними, а отже хворих не піддавали підвищеному ризику.

Переваги та головні відмінності преднізону з відстроченим вивільненням можуть бути узагальнені таким чином:

У хворих із довгостроковою тривалістю ревматоїдного артриту, яких раніше піддавали лікуванню преднізоном та протиревматичними лікарськими засобами, що модифікують перебіг захворювання, спостерігалось значне зменшення ранкової тугорухливості. 10% зменшення, порівняно з вихідним рівнем, було очевидним вже на 2 тижні лікування. При продовженні лікування величина цього зменшення збільшилась, а починаючи з 7 тижня і далі стабілізувалась на рівні приблизно 30-40%. У 50% хворих (медіана) тривалість ранкової тугорухливості протягом фази подвійного сліпого лікування зменшилась на щонайменше третину (33,9%). На кінець 9-місячної фази вивчення віддалених результатів методом експерименту "з відкритою етикеткою" спостерігалось 49% зменшення тривалості ран-

кової тугорухливості, порівняно з вихідним рівнем (середня вихідна тривалість ранкової тугорухливості становила 3 год). Ранкова тугорухливість є одним з найнеприємніших симптомів для хворих на ревматоїдний артрит, а отже тривале зменшення на щонайменше 12 місяців при введенні преднізону з відстроченим вивільненням, що спостерігалось, може вважатись клінічно значущим поліпшенням.

Як у фазі подвійного сліпого лікування, так і впродовж 9-місячної фази вивчення віддалених результатів методом експерименту "з відкритою етикеткою", зменшення ранкової тугорухливості супроводжувалось тривалим паралельним зменшенням рівнів передзапального цитокіну IL-6, що підтверджувало запропоноване логічне фармакологічне обґрунтування узгодження часу введення преднізону з циркадним ритмом ревматоїдного артриту.

Ці результати є несподіваними, оскільки їх не можна було очікувати зі згаданих вище досліджень (Каратай (Karatay), 2002). Неочікуваним також є довготривалий вплив (впродовж 12 місяців) преднізону з відстроченим вивільненням на зменшення рівнів IL-6. Крім того, зі згаданих вище досліджень не можна було очікувати довготривалої кореляції зниження рівнів IL-6 і зменшення ранкової тугорухливості.

Максимальні рівні преднізону у плазмі крові у ранні ранкові години одержують шляхом введення преднізону з відстроченим вивільненням приблизно о 22:00 год, що є прийнятним часом для хворих.

Таблетки преднізону з відстроченим вивільненням можуть застосовуватись хворими з тяжким, помірним або легким захворюванням.

Таблетки преднізону з відстроченим вивільненням можуть застосовуватись хворими із захворюванням короткострокової, середньострокової або довгострокової тривалості.

Таблетки преднізону з відстроченим вивільненням можуть застосовуватись хворими, які раніше зазнавали лікування кортикостероїдами, хворими, які є несприйнятливими до лікування або хворими, які не застосовували кортикостероїдів.

Таблетки преднізону з відстроченим вивільненням можуть застосовуватись як монотерапев-

тичний засіб або, більш ймовірно, у комбінації з протиревматичними лікарськими засобами, що модифікують перебіг захворювання, нестероїдними протизапальними лікарськими засобами, інгібіторами TNF- α та/або знеболювальними засобами.

Таблетки преднізону з відстроченим вивільненням можуть застосовуватись для короткотривалого, середньотривалого або довготривалого лікування.

Посилання

1. ACR (American College of Rheumatology) Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46:328-46.
2. Ahlmén M., Nordenskiöld U., Archenholtz B., Thyberg L., Rönqvist R., Lindén L., et al. Rheumatology outcomes: the patient's perspective. A multicentre focus group interview study of Swedish rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology* 2005; 44:105-110.
3. Arnett F.C., Edworthy S.M., Bloch D.A., McShane D.J., Fries J.F., Cooper N.S., et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31:315-324.
4. Arvidson N.G., Gudbjörnsson B., Elfman L., Rydén A.C., Tötterman T.H., Hällgren R. Circadian rhythm of serum Interleukin-6 in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1994; 53:521-524.
5. Arvidson N.G., Gudbjörnsson B., Larsson A., Hällgren R. The timing of glucocorticoid administration in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 1997; 56:27-31.
6. Bijlsma J.W.J., Boers M., Saag K.G., Furst D.E. Glucocorticoids in the treatment of early and late RA. *Ann. Rheum Dis* 2003; 62:1033-1037.
7. Bijlsma J.W.J., Saag K.G., Buttgerit F., da Silva J.A.P. Developments in glucocorticoid therapy. *Rheum Dis Clin. N. Am.* 2005; 31:1-17.
8. Boers M. Glucocorticoids in rheumatoid arthritis: a senescent research agenda on the brink of rejuvenation? *Best Practice Research Clin Rheumatol* 2004; 18 (1):21-9.
9. Buttgerit F., Burmester G.-R., Lipworth B.J. Optimised glucocorticoid therapy: the sharpening of an old spear. *Lancet* 2005; 365:801-803.
10. Buttgerit F., Saag K.G., Cutolo M., da Silva J.A.P., Bijlsma J.W.J. The molecular basis for the effectiveness, toxicity, and resistance to glucocorticoids: focus on the treatment of rheumatoid arthritis. *Scand J. Rheumatol.* 2005; 34:14-21.
11. Buttgerit F., Straub R.H., Wehling M., Burmester G.R. Glucocorticoids in the treatment of rheumatic diseases: an update on the mechanisms of action. *Arthritis Rheum* 2004; 50:3408-3417.
12. Capell H.A., Madhok R., Hunter J.A., Porter D., Morrison E., Larkin J., et al. Lack of radiological and clinical benefit over two years of low dose prednisolone for rheumatoid arthritis: results of a randomised controlled trial. *Ann. Rheum Dis* 2004; 63:797-803.
13. Carr A., Hewlett S., Hughes R., Mitchell H., Ryan S., Carr M., et al. Rheumatology outcomes: the patient's perspective. *J. Rheumatol.* 2003; 30:880-883.
14. Conn D.L. Resolved: Low-dose prednisone is indicated as a standard treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2001; 45:462-467.
15. Crofford L.J., Kalogeras K.T., Mastorakos G., Magiakou M.A., Wells J., Kanik K.S., et al. Circadian relationships between Interleukin (IL)-6 and hypothalamic-pituitary-adrenal axis hormones: failure of IL-6 to cause sustained hypercortisolism in patients with early untreated rheumatoid arthritis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997; 82:1279-1283.
16. Cutolo M., Maestroni G.J.M., Otsa K., Aakre O., Villaggio B., Capellino S., et al. Circadian melatonin and cortisol levels in rheumatoid arthritis patients in winter time: a north and south Europe comparison. *Ann. Rheum Dis* 2005; 64:212-216.
17. Cutolo M., Masi A.T. Circadian rhythms and arthritis. *Rheum Dis Clin. N. Am.* 2005; 31:115-129.
18. Cutolo M., Serio B., Cravio C., Pizzorni C., Sulli A. Circadian rhythms in RA. *Ann. Rheum Dis* 2003; 62:593-596.
19. Da Silva J.A.P., Jacobs J.W.G., Kirwan J.R., Boers M., Saag K.G., Ines L.B.S., et al. Safety of low dose glucocorticoid treatment in rheumatoid arthritis: published evidence and prospective trial data. *Ann. Rheumatol. Dis* 2006; 65:285-293.
20. Gudbjörnsson B., Skogseid B., Öberg K., Wide L., Hällgren R. Intact adrenocorticotrophic hormone secretion but impaired cortisol response in patients with active rheumatoid arthritis. Effect of glucocorticoids. *J. Rheumatol.* 1996; 23:596-602.
21. Heshmati H.M., Riggs B.L., Burritt M.F., McAlister C.A., Wollan P.C., Khosla S. Effects of the circadian variation in serum cortisol on markers of bone turnover and calcium homeostasis in normal postmenopausal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998; 83:751-756.
22. Hewlett S., Carr M., Ryan S., Kirwan J., Richards P., Carr A., et al. Outcomes generated by patients with rheumatoid arthritis: How important are they? *Musculoskeletal Care* 2005; 3:131-142.
23. Hickling P., Jacoby R.K., Kirwan J.R. Joint destruction after glucocorticoids are withdrawn in early rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism Council Low Dose Glucocorticoid Study Group. Br. J. Rheumatol.* 1998; 37:930-936.
24. Hudson M., Baron M. Morning stiffness is a better predictor of function in early inflammatory arthritis than are swollen and tender joints. *Arthritis Rheum* 2005; 52 Suppl. 9: abstract 1036.
25. Jacobs J.W.G., van Everdingen A.A., Verstappen S.M.M., Bijlsma J.W.J. Followup radiographic data on patients with rheumatoid arthritis who participated in a two-year trial of prednisone therapy or placebo. *Arthritis Rheum* 2006; 54:1422-1428.
26. Karatay S. et al. The timing of low dose glucocorticoid therapy in the treatment of rheumatoid arthritis, *The Pain Clinic*, 2002, 13, 4, 305-312.
27. Kirwan J.R. The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. *The Arthritis and Rheumatism Council Low-Dose Glucocorticoid Study Group. N. Engl. J. Med.* 1995; 333:142-146.

28. Kirwan J.R., Boers M., Shea B. Glucocorticoids strongly suppress joint damage in rheumatoid arthritis: A meta-analysis of 1,414 patients in 15 trials. *Arthritis Rheum* 2005; 52 Suppl. 9: abstract 891.
29. LeLoet X. et al. Clinical practice decision tree for the choice of the first disease modifying antirheumatic drug for very early rheumatoid arthritis: a 2004 proposal of the French Society of Rheumatology, *Annals of Rheum Dis* 2006; 65:45-50.
30. Mastorakos G., Ilias I. Relationship between Interleukin-6 (IL-6) and hypothalamic-pituitary-adrenal axis hormones in rheumatoid arthritis. *Z. Rheumatol.* 2000; 59(Suppl 2):75-9.
31. Petrovsky N., McNair P., Harrison L.C. Diurnal rhythms of pro-inflammatory cytokines: regulation by plasma cortisol and therapeutic implications. *Cytokine* 1998; 10:307-312.
32. Pincus T., Sokka T., Kautiainen H. Patients seen for standard rheumatoid arthritis care have significantly better articular, radiographic, laboratory, and functional status in 2000 than in 1985. *Arthritis Rheum* 2005; 52:1009-1019.
33. Saag K.G., Criswell L.A., Sems K.M., Nettleman M.D., Kolluri S. Low-dose corticosteroids in rheumatoid arthritis - A meta-analysis of their moderate-term effectiveness. *Arthritis Rheum* 1996; 39:1818-1825.
34. Saag K.G., Koehnke R., Caldwell J.R., Brasington R., Burmeister L.F., Zimmerman B., et al. Low dose long-term corticoid therapy in rheumatoid

arthritis: an analysis of serious adverse events. *Am. J. Med.* 1994; 96:115-123.

35. Stucki G., Cieza A. The international classification of functioning, disability and health (ICF) core sets for rheumatoid arthritis: a way to specify functioning. *Ann. Rheum Dis* 2004; 63(Suppl. 2):40-45.

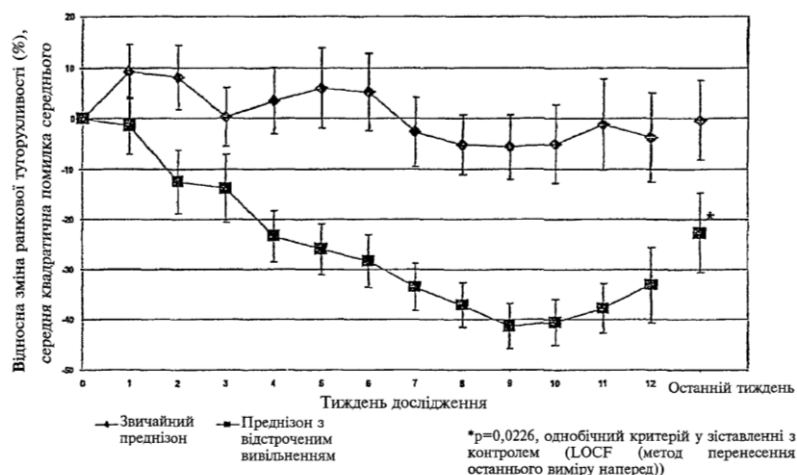
36. Svensson B., Boonen A., Albertsson K., van der Heijde D., Keller C., Hafstrom J. Low-dose prednisolone in addition to the initial disease-modifying antirheumatic drug in patients with early active rheumatoid arthritis reduces joint destruction and increases the remission rate: a two-year randomized trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52:3360-3370.

37. Van Everdingen A.A., Jacobs J.W.G., Siewertsz van Reesema D.R., Bijlsma J.W.J. Low-dose prednisone therapy for patients with early active rheumatoid arthritis: clinical efficacy, disease-modifying properties, and side effects. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Ann. Intern. Med.* 2002; 136:1-12.

38. van Staa T.P., Leufkens H.G.M., Abenham L., Zhang B., Cooper C. Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative doses. *Rheumatology* 2000; 39:1383-1389.

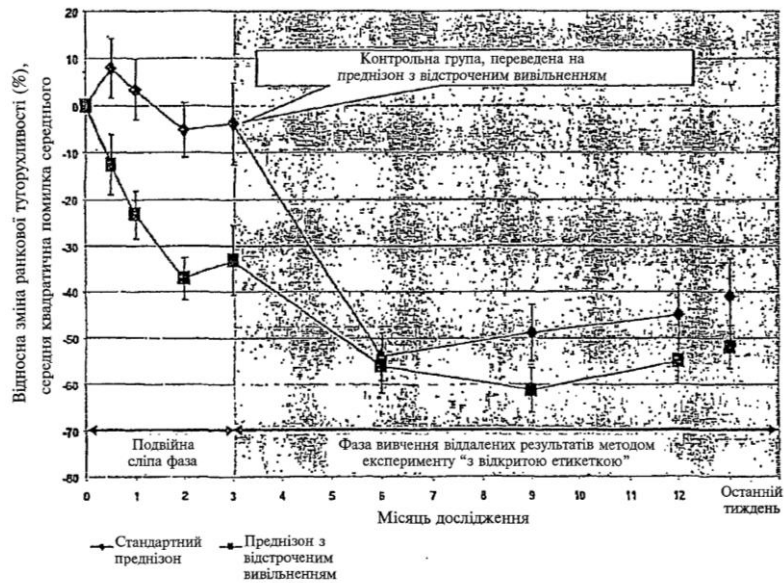
39. Wassenberg S., Rau R., Steinfeld P., Zeidler H. Very low-dose prednisolone in early rheumatoid arthritis retards radiographic progression over two years. *Arthritis Rheum* 2005; 52:3371-3380.

Тривалість ранкової туторухливості: відносна зміна у порівнянні з вихідним рівнем у % (середня квадратична помилка середнього)/тиждень лікування у ІІІ групі хворих



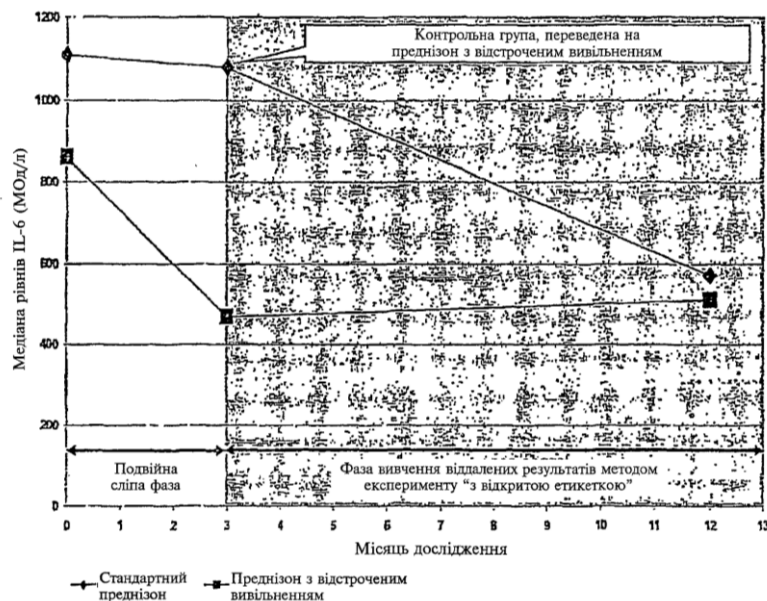
ФІГ. 1

Тривалість ранкової тугорухливості: відносна зміна у порівнянні з вихідним рівнем у % (середня квадратична помилка середнього)/місяць лікування у ІТГ групі хворих



ФІГ. 2

Значення ІЛ-6 (медіана) при лікуванні таблетками преднізону з відстроченим вивільненням



ФІГ. 3