



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **66742** (13) **U**
(51) МПК (2011.01)
A61K 31/59 (2006.01)
A61K 39/40 (2006.01)
A61K 45/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ПСОРІАТИЧНОГО АРТРИТУ

1

(21) u201109720
(22) 05.08.2011
(24) 10.01.2012
(46) 10.01.2012, Бюл.№ 1, 2012 р.
(72) ФЕДЬКОВ ДМИТРО ЛЕОНІДОВИЧ, ЯРЕМЕНКО ОЛЕГ БОРИСОВИЧ
(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О. О. БОГОМОЛЬЦЯ

2

(57) Спосіб лікування псоріатичного артриту, що включає застосування лікарських препаратів, який **відрізняється** тим, що на фоні базисної терапії додатково призначають лефлуномід протягом перших трьох днів по 100 мг/добу, надалі - по 20 мг/добу за умови прийнятної переносимості, курсом лікування 3 місяці.

Корисна модель належить до медицини, а саме ревматології, і може бути використана для лікування хворих на псоріатичний артрит з ураженням периферичних суглобів з метою зниження клініко-лабораторної активності захворювання, покращення функціональної здатності хворих та уповільнення сполучнотканинної деструкції.

Псоріатичний артрит - досить поширене запальне захворювання суглобів, що асоціюється з псоріазом і є переважно серонегативним. У різних регіонах світу на нього страждають від 0,3 до 1 % населення [8]. Наявність псоріатичного артриту підвищує ризик смерті порівняно з популяційним на 59 % у жінок і на 65 % у чоловіків. Вже через 2 роки від початку псоріатичного артрити 47 % хворих мають принаймні одну кісткову ерозію [6], а через 10 років 55 % хворих мають деформації більше ніж 5 суглобів [3]. Лише своєчасна діагностика та призначення адекватної базисної терапії здатні попередити прогресування хвороби та інвалідизацію пацієнтів.

Найближчим аналогом-прототипом способу, що заявляється, є спосіб комплексного лікування псоріатичного артрити, що включає використання метотрексату, сульфасалазину [5].

Недоліками способу є:

Для лікування псоріатичного артрити запропоновано досить широкий спектр фармакологічних препаратів. Лікувальні заходи не адаптовані до ступеня тяжкості, не має послідовного розподілення препаратів за інтенсивністю дії, а дається лише їх загальновідома характеристика, комплекс абсолютно не включає профілактичних заходів.

Однак основою для використання цих препаратів при псоріатичному артриті стали переважно результати дослідження їх ефективності та безпечності у хворих з ревматоїдним артритом. Але результати рандомізованих клінічних досліджень у хворих на псоріатичний артрит вказують на невисоку ефективність метотрексату, сульфасалазану та лефлуноміду як монотерапії [9]. Таким чином, ми вважали доцільним використання лефлуноміду на додаток до даних базисних препаратів у хворих на псоріатичний артрит.

Відомо, що активація Т-клітин відіграє ключову роль в імунопатогенезі псоріатичного артрити [4] лефлуномід, який інгібує дегідрооротат-редуктазу, перешкоджаючи синтезу піримідинів [1], гальмує синтез піримідинів та інгібує Т-клітинну активацію і проліферацію [2], тому спробу використання лефлуноміду як базисного препарату у хворих на псоріатичний артрит слід вважати патогенетично цілком обґрунтованою.

Дослідження шести пацієнтів з псоріатичним артритом виявило значне зниження рівня С-реактивного білка, а також кількості болючих і набряклих суглобів після трьох місяців лікування лефлуномідом [10]. Інше дослідження у 12 пацієнтів з псоріатичним поліартритом, які не відповіли принаймні на один базисний препарат, підтвердило клінічну ефективність лефлуноміду протягом двох років спостереження у 8 обстежених хворих (66,7 %) [7]. Ці попередні результати стали підставою для проведення рандомізованого плацебо-контрольованого багаточентрового дослідження, в якому було доведено, що лефлуномід дійсно є

(13) **U**
(11) **66742**
(19) **UA**

ефективним у хворих з активним псоріатичним артритом щодо суглобових проявів захворювання (за критерієм PsARC через 6 місяців на лікування ЛФ відповіли 59 % хворих порівняно з 30 % в групі плацебо), так і стосовно уражень шкіри (відповідно 24 % і 0 % за критерієм PASI) [5]. При цьому профіль безпеки препарату був цілком прийнятним.

Однак у вищенаведеному дослідженні лефлуномід використовувався лише як монотерапія, відповідно, невивченою залишається його ефективність та переносимість у складі комбінованої базисної терапії у хворих з псоріатичним артритом.

Задача корисної моделі, що заявляється, полягає у створенні такого способу лікування, який би дозволив підвищити ефективність лікування хворих на псоріатичний артрит за умови збереження кращої переносимості.

Технічний результат, що досягається, буде полягати в покращенні ефективності лікування, зменшенні кількості побічних ускладнень, скороченні терміну лікування та подовженні ремісії захворювання.

Поставлена задача вирішується тим, що у відомому способі, який передбачає застосування лікарських засобів, згідно з корисною моделлю, на фоні базисної терапії додатково призначають лефлуномід протягом перших трьох днів по 100 мг/добу, надалі - по 20 мг/добу за умови прийнятної переносимості, курсом лікування 3 місяці.

Спосіб здійснюється наступним чином:

Отримували лефлуномід як монотерапію (30 пацієнтів, які не менше 3 міс. не отримували базисний препарат) або в складі комплексної базової терапії, де лефлуномід додавався до іншого базисного препарату (30 пацієнтів, які до початку дослідження отримували сульфасалазан або метотрексат в стабільній дозі). Ефективність та переносимість оцінювали на 4-му та 12-му тижні лікування.

Виявилось (див. табл.), що вже через 4 тижні від початку лікування ефективність комплексної базової терапії була вищою порівняно з монотерапією за динамікою ряду показників: оцінка стану хворого лікарем - в 3,3 разу, рахунок набряклих суглобів (рахунок 74) - в 2,2 разу, тривалість ранкової скруті - в 3,6 разу, величини індексу PASI - в 3,2 разу. По завершенні курсу лікування динаміка всіх клінічних показників і індексів, за винятком індексу HAQ, в групі комплексної базової терапії

була більш вираженою, ніж в групі монотерапії. Різниця між групами була вірогідною для оцінки стану хворого лікарем (в 1,7 разу), кількості набряклих суглобів (рахунок 74) (в 1,9 разу), індексу DAS(ШОЕ) і DAS(СРБ) (в 1,4 разу), тривалості ранкової скруті (в 2,8 разу), індексу PASI (в 2,3 разу). Динаміка основних показників була вищою, ніж при використанні метотрексату та сульфасалазану як монотерапії.

Зміни клініко-лабораторних показників через 12 тижнів в групі монотерапії були співставними з результатами багатоцентрового дослідження [5], в якому оцінювали ефективність лефлуноміду у хворих з псоріатичним артритом протягом 24 тижнів лікування. Так в нашому дослідженні рахунок набряклих суглобів зменшився на 56,8 % проти 40,5 % в роботі J Kaltwasser et al., індекс PASI - відповідно на 36,0 % і 24,1 %, індекс HAQ - на 31,6 % і 17,6 %. Краща динаміка показників в нашому дослідженні може бути пов'язана з більш високою клінічною активністю псоріатичного артриту в групі монотерапії на початку лікування порівняно з такою в рандомізованому дослідженні. Так на початку лікування в групі монотерапії рахунок болісних суглобів був 43,0 проти 28,8 в дослідженні J Kaltwasser et al., індекс PASI - 11,1 проти 8,7, HAQ - 1,20 проти 1,08 відповідно.

Частота несприятливих явищ в групах комбінованої базисної терапії та монотерапії достовірно не відрізнялась - з 17 випадків несприятливих явищ 58,8 % сталися в групі комбінованої терапії та 41,2 % - монотерапії. Отже, в цілому, переносимість лефлуноміду була задовільною, і, враховуючи тривалість лікування, співставною з переносимістю лефлуноміду як монотерапії у хворих на псоріатичний артрит в рандомізованому клінічному дослідженні.

Таким чином, у хворих на псоріатичний артрит з недостатнім ефектом від лікування сульфасалазином чи метотрексатом слід застосовувати комбіновану базисну терапію з використанням лефлуноміду. При цьому результативність лікування є вищою порівняно з монотерапією базисними препаратами. Отримані позитивні результати дозволяють рекомендувати запропонований спосіб до впровадження в практичну медицину.

Спосіб був апробований на кафедрі внутрішньої медицини № 2 та на кафедрі внутрішніх хвороб стоматологічного факультету Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

Таблиця

Динаміка змін клініко-лабораторних показників в процесі лікування в групах монотерапії та КБТ ($M \pm \sigma$)

Показник	Монотерапія		КБТ	
	4-й тижд.	12-й тижд.	4-й тижд.	12-й тижд.
Оцінка лікарем за Likert	-0,23±0,43*	-0,73±0,69*** ^{§§}	-0,77±0,72*** ^{§§}	-1,26±0,83*** ^{§§}
Оцінка пацієнтом за Likert	-0,63±0,56**	-1,1±0,80*** ^{§§}	-0,53±0,73**	-1,33±0,80*** ^{§§}
Оцінка болю за ВАШ, мм	-0,92±1,33**	-2,06±2,06*** ^{§§}	-1,42±1,31**	-2,79±1,96*** ^{§§}
Оцінка пацієнтом артриту за ВАШ, мм	-1,32±1,50**	-2,2±1,93*** ^{§§}	1,20±1,23**	-2,80±1,57*** ^{§§}
Болючі суглоби, 76 (бали)	-8,93±15,1**	-21,5±25,5*** ^{§§}	-15,4±22,0**	-28,7±29,6*** ^{§§}
Набряклі суглоби, 74 (бали)	-3,13±3,93**	-6,33±7,67*** ^{§§}	-6,97±7,51*** ^{§§}	-12,3±11,1*** ^{§§}
Індекс Річі		-9,40±7,69**		12,2±10,2** [§]
Набряклі суглоби, 44		-2,67±3,34**		-5,70±5,36**
Ранкова скутість, хв.	-23,1±47,6**	-46,7±79,2*** ^{§§}	-84,2±130,8*** ^{§§}	-133,6±175,3*** ^{§§}
HAQ	-0,20±0,31**	-0,38±0,45*** ^{§§}	-0,12±0,22*	-0,26±0,34*** ^{§§}
ШОЕ, мм/год.	-0,10±4,61	-2,70±7,35** [§]	-1,70±6,73	-3,80±10,2*
СРБ, мг/л		-1,36±3,52*		-1,35±4,17
DAS(ШОЕ)		-1,08±0,70**		-1,52±1,08*** [§]
DAS(СРБ)		-1,06±0,66**		-1,50±1,06*** [§]
PASI	-2,00±4,13**	-3,96±6,31*** ^{§§}	-6,42±8,62*** ^{§§}	-8,97±10,0*** ^{§§}

Примітка: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$ - вірогідність змін порівняно з вихідними значеннями; # - $p < 0,05$, ## - $p < 0,01$ - порівняно з 4-м тижнем; [§] $p < 0,05$, ^{§§} $p < 0,01$ порівняно з монотерапією.

Джерела інформації:

1. Davis JP, Cain GA, Pitts WJ, Magolda RL, Copeland RA. The immunosuppressive metabolite of leflunomide is a potent inhibitor of human dihydroorotate dehydrogenase. *Biochemistry*. - 1996. - Vol.35. - P. 1270-127.
2. Fox RI. Mechanism of action of leflunomide in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. - 1998. - Vol. 53. - P. 20-26.
3. Gladman DD. The natural history of psoriatic arthritis. In: Wright V, Helliwell PS, eds. *Psoriatic arthritis in Baillière's Clinical Rheumatology. International Practice and Research*. London: Baillière Tindall. - 1994. - P. 379-394.
4. Joachim Peter Kaltwasser Leflunomide in psoriatic arthritis. *Autoimmunity Reviews*. - 2007. - Vol.6. - P. 511-514.
5. Kaltwasser JP, Nash P, Gladman D, Rosen CF, Behrens F, Jones P, Wollenhaupt J, Falk FG, Mease P; Treatment of Psoriatic Arthritis Study Group. Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a multinational, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Arthritis Rheum*. - 2004. - Vol.

50 (6). - P. 1939-1950.

6. Kane D, Stafford L, Bresnihan B, FitzGerald O. A prospective, clinical and radiological study of early psoriatic arthritis: an early synovitis clinic experience *Rheumatology (Oxford)*. - 2003. - Vol. 42. - P. 1460-1468.
7. Liang GC, Barr WG. Long term followup of the use of leflunomide in recalcitrant psoriatic arthritis and psoriasis. *Arthritis Rheum*. - 2001. - Vol. 44. - P. 121.
8. Maddison PJ, Isenberg DA, Woo P, Glass DN, Breedveld F, Gladman DD. Psoriatic arthritis. In: Maddison PJ, Isenberg DA, Woo P, Glass DN, Breedveld F, eds. *Oxford textbook of rheumatology*. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press. - 2004. - P. 766-778.
9. Ravindran V, Scott DL, Choy EH, et al. A systematic review and meta-analysis of efficacy and toxicity of disease modifying anti-rheumatic drugs and biological agents for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:855-859.
10. Scarpa R, Manguso F, Oriente P et al. Leflunomide in psoriatic polyarthritis: an Italian pilot study. *Arthritis Rheum*. - 2001. - Vol. 44. - P. 92.