



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **86443** (13) **U**  
(51) МПК (2013.01)  
**A61P 29/00**  
**A61P 31/00**

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**

<b>(21)</b> Номер заявки: <b>u 2013 09527</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Комарова Олена Борисівна (UA),</b> <b>Касинець Світлана Сергіївна (UA)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>30.07.2013</b>	
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>25.12.2013</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>Комарова Олена Борисівна,</b> кв. Димитрова, 33/136, м. Луганськ, 91011 (UA), <b>Касинець Світлана Сергіївна,</b> кв. 50-річчя Оборони Луганська, 7/48, м. Луганськ, 91045 (UA)
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>25.12.2013, Бюл.№ 24</b>	

**(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ**

**(57) Реферат:**

Спосіб лікування хворих на ревматоїдний артрит шляхом призначення базисного лікування (базисні препарати, нестероїдні протизапальні препарати, глюкокортикоїди). Для підвищення ефективності терапії пацієнтам призначають інгібітор ангіотензин перетворюючого ферменту - раміприл в дозі 2,5-5 мг на добу впродовж 6 місяців, що призводить до покращення перебігу основного захворювання, прискорення темпів досягнення клінічної ремісії.

**U**  
**UA 86443**



Корисна модель належить до галузі медицини і може бути використана в ревматології, терапії та інших напрямках клінічної медицини для лікування хворих на ревматоїдний артрит (РА).

У розвитку та прогресуванні ревматоїдного артриту (РА) вирішальними є перші роки хвороби. Майже 50 % пацієнтів протягом перших 10 років від початку захворювання стають інвалідами II або III групи (Коваленко В.Н., 2011). Серед пацієнтів, які отримують лікування базисними препаратами 16 % втрачають працездатність через 5 років, 90 % через 20 років (Шуба Н.М., 2007). Тому пошук ефективного комплексного лікування є актуальною задачею у сучасній ревматології.

Беручи до уваги дані клінічних й експериментальних досліджень зарубіжних авторів можна припустити, що прозапальні цитокіни (такі як TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 та ін.) займають провідне місце не тільки в патогенезі РА, а також в активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), центральною ланкою якої служить ангіотензин II (Анг II) з потужною прозапальною дією (А.Г. Соловьев А.Г. та ін., 2006). Встановлено, що Анг II регулює синтез багатьох прозапальних цитокінів (Nakamura A. et al., 2002), які в свою чергу підтримують запальний процес у синовіальній оболонці суглобів та сприяють прогресуванню ушкодження суглобів. Анг II надає судинозвужувальну дію, прозапальні та ремоделюючі ефекти в основному через активацію Анг II типу 1 (AT1)-рецепторів. Активація AT1-рецепторів призводить до стимуляції ядерного фактора транскрипції каппа- $\beta$  (NFkB), який в даний час вважається одним з основних факторів регуляції експресії різних цитокінів (таких як TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8) та молекул адгезії (міжклітинних, ендотелію судин [ICAM-1 і VCAM-1] і Е-селектину), моноцитарного хемотаксичного білка-1 (MCP-1) та TGF- $\beta$  (Nigel J. Dagenais et al., 2005), які відіграють важливу роль в патогенезі РА. З вище викладеного можливо припустити, що супресія Анг II може бути одним з перспективних засобів у комплексному лікуванні РА та поліпшення прогнозу основного захворювання.

Відомий спосіб лікування РА [Пат. 38268 Україна, МПК (2008) Спосіб лікування ревматоїдного артриту / О.Б. Яременко, Г.М. Микитенко; заяв. № u200811661; опубл. 25.12.2008, Бюл. № 24], що включає застосування базисної терапії на основі визначення рівня антитіла до циклічного цитрулінованого пептиду у крові хворих, при наявності антитіл призначають комбіновану базисну терапію, а саме метотрексат у дозі 15 мг/тиждень та сульфасалазин 2 г/добу або метотрексат у дозі 15 мг/тиждень та лефлуномід 20 мг/добу довготривало. Недоліком відомого способу є відсутність врахування інших ланок патогенезу РА, розвитку супутньої патології, недостатня ефективність призначення тільки базисного лікування.

Задача корисної моделі - удосконалити спосіб лікування ревматоїдного артриту шляхом призначення додатково до базисної терапії препарату раміприл, для забезпечення підвищення ефективності лікування.

Суть корисної моделі полягає в тому, що включення до комплексної терапії РА раміприлу в дозі 2,5-5 мг на добу впродовж 6 місяців призводить до покращення клінічного перебігу основного захворювання і до суттєвого прискорення настання ремісії. Це відбувається за рахунок зменшення активності чинників загального запального процесу та імунологічних показників.

При розробці корисної моделі було обстежено 52 хворих на РА, діагноз верифікований відповідно до критеріїв ACR/EULAR, 2010. Усі обстежені пацієнти методом випадкової вибірки були розподілені на дві групи: 1-25 хворих, що впродовж 6 місяців спостереження отримували стандартне лікування РА згідно за програмою лікування ревматичних хвороб та 27 хворих, які протягом 6 місяців одержували комплексне лікування, що включало стандартну терапію з доданням 2,5-5 мг раміприлу на добу. Був використаний препарат раміприлу "Рамізес" компанії "Фармак" (Україна). Початкова доза препарату становила 2,5 мг один раз на добу впродовж першого тижня, потім дозу підвищували до 5 мг на добу під контролем АТ впродовж наступних 7 днів, яка потім і зберігалася впродовж 12 місяців.

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили в системі Statistica, версії 6.0 (StatSoft., USA). Нормальний розподіл підтверджували за допомогою тесту Шапіро-Вілکا. За відсутності нормального розподілу ознаки, величини представлялись як медіана (Me), нижні та верхні квартилі (LQ; UQ). Для визначення достовірності відмінностей при наявності великого розкиду даних використовувався тест Мана-Уїтні (Z), W-критерій Вилкоксона. Достовірними вважалися результати при рівні значущості  $p < 0,05$ .

Був проведено аналіз показників запального процесу (С-реактивний протеїн (СРП), швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), показник активності захворювання DAS28) та імунологічних показників (ревматоїдний фактор (РФ), антитіла до циклічного цитрулінованого пептиду (АЦЦП), молекула міжклітинної адгезії (ICAM-1)) в досліджених групах до і після лікування (таблиця № 1).

Як видно з табл. 1, дослідження рівня РФ виявило його достовірне зниження, відносно показників до лікування, у хворих кожної групи, з найбільш ступенем вірогідності у II групі ( $W=2,36$ ;  $p = 0,01$ ), та меншим у хворих, які отримували стандартне лікування ( $W=2,02$ ;  $p=0,04$ ).

- Рівень СРП під впливом лікування вірогідно зменшувався у кожній з досліджених груп
- 5 відносно показника в даній групі до лікування, з однаковим ступенем вірогідності різниць у I ( $W=4,1$ ,  $p<0,001$ ) та II групі ( $W=4,37$ ,  $p<0,001$ ). Використання раміприлу призводило до зниження ШОЕ з високим ( $p<0,001$ ) ступенем вірогідності ( $W=3,88$ ;  $W=4,54$  відповідно). У пацієнтів обох груп, встановлено високо достовірне (обидва  $p<0,001$ ) зниження ICAM-1 та індексу DAS28 ( $W=3,73$ ,  $W=4,34$  та  $W=4,34$ ,  $W=4,54$  відповідно), однак в II групі зниження було більш значущим.
- 10 Динаміка зниження рівня АЦЦП у хворих не була вірогідною ( $W=1,85$ ,  $p=0,07$ ;  $W=1,93$ ,  $p = 0,06$  відповідно), однак при використанні раміприлу зниження АЦЦП було більш виражено.

Таблиця 1

## Динаміка маркерів запального процесу у хворих на рРА, Ме (LQ; UQ)

Показники	Група I (n=25)		Група II (n=27)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
РФ, МО/мл	60(12; 185)	48 (12; 90) <sup>1)</sup>	60 (12; 480)	60 (12; 240) <sup>1)</sup>
СРП, мг/мл	48 (23; 70)	12 (8; 12,5) <sup>1)2)</sup>	61,9 (20; 80,8)	12,4 (10; 18,4) <sup>1)2)</sup>
ШОЕ, мм/год.	28 (21; 42)	16 (12;20) <sup>1)2)</sup>	33 (22; 38)	12 (6; 14) <sup>1)2)</sup>
DAS28	6,4 (5,9; 7,0)	5,2 (5,0; 5,5) <sup>1)2)</sup>	6,5 (5,9; 6,8)	4,0 (3,7;4,4) <sup>1)2)</sup>
АЦЦП, МО/мл	42,2 (22,3; 90,2)	39,5 (22,3; 90,2)	91,8 (51,6; 199,4)	70,5 (15,5; 95,8) <sup>1)</sup>
ICAM-1, (нг/мл)	802,7 (768,3; 908)	701 (689; 723) <sup>1)2)</sup>	808,7 (748,3; 913)	695,2 (567; 709,2) <sup>1)2)</sup>

Примітки: 1. <sup>1)</sup> - відмінності між показниками в групах статистично вірогідні ( $p<0,05$ ) за критерієм Вілкоксона; 2. <sup>2)</sup> - відмінності між показниками до і після лікування в групах статистично вірогідні ( $p<0,05$ ) за критерієм Манна-Уїтні.

- До лікування більшість показників, а саме РФ, СРП, ШОЕ, DAS28, ICAM-1 в обох підгрупах статистично достовірно не відрізнялися (відповідно  $Z=0,47$ ;  $Z=0,84$ ;  $Z=0,05$ ;  $Z=0,56$ ;  $Z=0,23$ ;  $Z=1,4$ ; всі  $p>0,05$ ), окрім АЦЦП ( $Z=2,3$ ,  $p=0,01$ ).
- 15

- Після лікування СРП, ШОЕ, DAS28, ICAM-1 достовірно відрізнялися у хворих, які отримували комплексне лікування від хворих, які отримували стандартну терапію: (відповідно  $Z=3,29$ ;  $Z=3,15$ ;  $Z=5,44$ ;  $Z=3,28$ ;  $Z=5,7$ ; всі  $p<0,001$ ). За показниками РФ ( $Z=0,5$ ;  $p=0,69$ ) та АЦЦП ( $Z=1,69$ ;  $p=0,09$ ) статистично вірогідних відмінностей між групами встановлено не було, але позитивна динаміка зниження при комплексному лікуванні була більш значущою.
- 20

Клінічна ремісія у хворих, які отримували комплексне лікування наставала на 4,5 дні раніше, ніж у пацієнтів іншої групи ( $p = 0,021$ ).

- Таким чином, запропонований спосіб додання до базисного лікування ревматоїдного артриту інгібітору АПФ - раміприлу призводить до покращення показників маркерів запального та імунологічного процесу у хворих на ревматоїдний артрит, що підвищує ефективність лікування та сприяє прискоренню досягнення клінічної ремісії.
- 25

## ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

30

Спосіб лікування хворих на ревматоїдний артрит шляхом призначення базисного лікування (базисні препарати, нестероїдні протизапальні препарати, глюкокортикоїди), який **відрізняється** тим, що для підвищення ефективності терапії пацієнтам додатково до базисної терапії призначають інгібітор ангіотензин перетворюючого ферменту - раміприл в дозі 2,5-5 мг на добу впродовж 6 місяців, що призводить до покращення перебігу основного захворювання, прискорення темпів досягнення клінічної ремісії.

35

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

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