



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **115189** (13) **U**  
(51) МПК (2017.01)  
**A61K 31/00**  
**A61P 19/02** (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

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

<b>(21)</b> Номер заявки: <b>u 2016 09771</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Бережний В'ячеслав Володимирович (UA),</b> <b>Марушко Тетяна Вікторівна (UA),</b> <b>Маменко Марина Євгенівна (UA),</b> <b>Глядєлова Наталя Павлівна (UA),</b> <b>Корнева Валентина Володимирівна (UA),</b> <b>Козачук Валентина Григорівна (UA),</b> <b>Герман Олена Борисівна (UA),</b> <b>Тараненко Тамара Вікторівна (UA),</b> <b>Романкевич Іванна Василівна (UA)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>22.09.2016</b>	
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>10.04.2017</b>	
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>10.04.2017, Бюл.№ 7</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ</b> <b>ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ ІМЕНІ П.Л.</b> <b>ШУПИКА,</b> вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112 (UA)

**(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ЮВЕНІЛЬНОГО РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ**

**(57) Реферат:**

Спосіб лікування ювенільного ревматоїдного артриту шляхом проведення стандартної терапії, а саме призначення лікарського препарату метотрексат. При цьому метотрексат вводять підшкірно в дозі 12,5-20 мг/м<sup>2</sup> в тиждень.

**UA 115189 U**



Корисна модель належить до медицини, зокрема педіатрії, і може бути використано як спосіб лікування ювенільного ревматоїдного артриту (ЮРА) для зменшення ускладнень базисної терапії з боку шлунково-кишкового тракту.

"Золотим стандартом" терапії ревматоїдного артриту як в дитячому, так і в дорослому віці вважається застосування лікарського препарату метотрексату (МТТ), який належить до групи антиметаболітів, має протизапальну та імуномодулюючу дію і вважається найбільш ефективним і найменш токсичним препаратом [1].

Однак, незважаючи на відомі переваги, лікування МТТ має і свої недоліки: повна ремісія розвивається не завжди, при відміні препарату можливе загострення, на тлі терапії часто доводиться підвищувати дозу препарату, так як всмоктування МТТ з часом знижується, при призначенні терапевтичних доз у дітей часто виникають побічні дії зі сторони шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Крім цього метотрексат порушує поділ клітин епітелію шлунково-кишкового тракту, має гепатотоксичний вплив.

В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалити спосіб лікування ЮРА у дітей, що дозволить зменшити частоту ускладнень з боку шлунково-кишкового тракту.

Поставлена задача вирішується тим, що у відомому способі лікування ЮРА у дітей шляхом застосування лікарського препарату метотрексату, згідно з корисною моделлю, метотрексат вводять підшкірно в дозі 12,5-20 мг/м<sup>2</sup> в тиждень.

До даного рішення автори прийшли, провівши дослідження та подальший аналіз.

Ми проаналізували наявність ендоскопічних змін у хворих з групи, які отримували МТТ у вигляді таблеток (МТТ<sub>по</sub>) та у хворих з групи, які отримували МТТ парентерально (МТТ<sub>пе</sub>). Езофагогастродуоденоскопія (ЕГДС) зміни шлунка та дванадцятипалої кишки у дітей з ЮРА через 6 місяців після початку лікування виявлені в 18 (40,0 %) випадках. В 3 (6,6 %) випадках виявлено поєднане ураження шлунка і дванадцятипалої кишки, у 10 (22,2 %) - ізольована патологія шлунка, у 5 (11,2 %) - ізольоване ураження початкового відділу тонкої кишки. В жодному випадку змін в стравоході не виявлено (таблиця 1).

Поверхневі і тотальні форми ураження аналогічно переважали над обмеженими та гіпертрофічними варіантами. У 27 (60 %) дітей спостерігалась незмінена ендоскопічна картина слизової оболонки (СО) верхніх відділів ШКТ. З достовірністю, яка є статистично достовірною (p=0,019), встановлено переважання випадків з ендоскопічно інтактною СО верхніх відділів ШКТ у дітей групи МТТ<sub>пе</sub>.

Таблиця 1

Ендоскопічна характеристика слизової оболонки стравоходу, шлунка та дванадцятипалої кишки у дітей з ЮРА

ЕГДС - ознака	Групи			
	МТТ <sub>по</sub> (n=23)		МТТ <sub>пе</sub> (n=22)	
	Старт дослідження	Через 6 міс.	Старт дослідження	Через 6 міс.
Ураження шлунка				
Ураження відділів шлунка:				
Антральний відділ	1 (4,3 %)	4 (17,4 %) <sup>^^</sup>	1 (4,5 %)	2 (9 %)
Анtrum+тіло	5 (21,5 %)	6 (25,8 %)	3 (13,5 %)	1 (4,5 %)
Ступінь гіперемії:				
Слабкий	3 (12,9 %)	3 (12,9 %)	3 (13,5 %)	2 (9 %)
Помірний	6 (25,8 %)	5 (21,5 %)	1 (4,5 %)	1 (4,5 %)
Виразений	5 (21,5 %)	2 (8,6 %)	0 (0 %)	
Фолікулярний рельєф СОШ	2 (8,6 %)	2 (8,6 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Дуодено-гастральний рефлюкс	10 (43 %)	12 (52,1 %) <sup>п</sup>	6 (27 %)	0 (0 %)
Локалізація ерозій:				
Антральний відділ	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Анtrum+тіло	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Кількість ерозій:				
Поодинокі	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Множинні	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)

Таблиця 1

Ендоскопічна характеристика слизової оболонки стравоходу, шлунка та дванадцятипалої кишки у дітей з ЮРА

ЕГДС - ознака	Групи			
	МТТ <sub>по</sub> (n=23)		МТТ <sub>пе</sub> (n=22)	
	Старт дослідження	Через 6 міс.	Старт дослідження	Через 6 міс.
Дванадцятипала кишка				
Гіперемія:				
Вогнищева	3 (12,9 %)	1 (4,3 %)	2 (9 %)	1 (4,5 %)
Дифузна	5 (21,5 %)	5 (21,5 %)	1 (4,5 %)	1 (4,5 %)
Нодулярний рельєф	2 (8,6 %)	3 (12,9 %)	1 (4,5 %)	1 (4,5 %)
Ерозії цибулини	3 (12,9 %)	1 (4,3 %)	1 (4,5 %)	0 (0 %)
Відсутність ендоскопічних змін				
	7 (20,1 %)	11 (47,3 %) <sup>^</sup>	14 (63 %)	16 (72,7 %) <sup>^</sup>

Примітка: міжгрупова різниця достовірна при: <sup>^</sup> - p<0,05; <sup>^^</sup> - p<0,01

Ендоскопічна картина слизової оболонки верхніх відділів ШКТ у дітей досліджуваних груп характеризувалася переважанням помірного та легкого ступеня вираженості гіперемії слизової оболонки шлунка. В групі з пероральним прийомом МТТ кількість випадків інтактної СОШ через 6 місяців становила 27,2±0,13 % (міжгрупова різниця достовірна при p<0,05). В групі з парентеральним прийомом МТТ кількість випадків інтактної СОШ складала 16 (72,7 %) (міжгрупова різниця достовірна при p<0,05).

Узагальнена гістологічна характеристика дослідженого матеріалу за напівкількісною системою оцінки візуальних аналогових шкал представлена в таблиці 2.

Таблиця 2

Гістологічні зміни в слизовій оболонці шлунка та ДПК у дітей з ЮРА в групах дослідження через 6 місяців лікування (Me±SD)

Групи дослідження			Показник			
			Запалення	Активність	Атрофія <sup>†</sup>	H. pylori
III група	МТТ <sub>по</sub> старт дослідження	Тіло	1,79±0,7	1,37±0,43	0/1,2±0,25**	1,76±0,44*
		Анtrum	2,0±0,3**	1,69±0,34*	0/1,24±0,43	2,0±0,5
		ДПК	1,99±0,51*	1,86±0,13	-	1,76±0,44**
	МТТ <sub>по</sub> через 6 міс.	Тіло	0,9±0,01*	0,8±0,01	0/0,3±0,05**	0,3±0,01
		Анtrum	0,7±0,02*	0,72±0,03*	0/0,2±0,03**	0,5±0,021**
		ДПК	0,43±0,03*	0,3±0,01**	-	0,32±0,03**
IV група	МТТ <sub>пе</sub> старт дослідження	Тіло	1,24±0,12	0,54±0,31	0/0,2±0,01	0,4±0,06
		Анtrum	1,33±0,32	0,66±0,24	0/0,3±0,02	0,6±0,42
		ДПК	1,14±0,24	0,69±0,51	-	0,4±0,06
	МТТ <sub>пе</sub> через 6 міс.	Тіло	0,4±0,1	0,4±0,02	0/0	0,1±0,01
		Анtrum	0,3±0,21*	0,5±0,01	0/0	0,2±0,05*
		ДПК	0,22±0,04*	0,1±0,02*	-	0,1±0,001

Примітка - позначено справжня атрофія / невизначена атрофія.

Міжгрупова різниця достовірна при: \* p<0,05, \*\* p<0,01

Згідно з даними таблиці, основні показники, що характеризують морфологічні зміни в СО шлунка та ДПК зазнали істотних змін в динаміці лікування. В групі дітей, що приймали МТТ перорально, показник ступеня запалення в СО тіла, антрального відділу шлунка та СО ДПК зменшився на 49,7±0,3 % (p<0,05), 65,0±0,9 % (p<0,05), 78,3±1,23 % (p<0,05) відповідно; показник активності запалення - на 41,6±0,2 %, 57,4±2,1 % (p<0,05), 83,8±3,5 % (p<0,01)

відповідно; ступінь заселення НР - на  $82,9 \pm 4,5$  %,  $75,0 \pm 3,23$  % ( $p < 0,05$ ),  $81,8 \pm 3,45$  % ( $p < 0,01$ ) відповідно.

В групі дітей, що приймали ММТ парентерально, показник ступеня запалення в СО тіла, антрального відділу шлунка та СО ДПК зменшився на  $67,7 \pm 1,7$  %,  $77,4 \pm 3,65$  % ( $p < 0,05$ ),  $80,7 \pm 5,13$  % ( $p < 0,01$ ) відповідно; показник активності запалення - на  $25,9 \pm 1,31$  %,  $24,2 \pm 1,32$  %,  $85,2 \pm 5,32$  % ( $p < 0,05$ ) відповідно; ступінь заселення НР - на  $75,0 \pm 6,12$  %,  $66,6 \pm 4,13$  % ( $p < 0,05$ ),  $75,0 \pm 5,72$  % відповідно.

Отже можемо зробити висновок, що у хворих на ЮРА дітей, яким застосовували підшкірний шлях введення ММТ, спостерігалась достовірно вища концентрація препарату у сироватці крові та достовірно частіше досягалась мінімальна ефективна його концентрація через годину після прийому порівняно з хворими, що приймали ММТ перорально. За даними езофагогастродуоденоскопії, підшкірний шлях введення ММТ призводить до менш виразних запальних змін з боку верхніх відділів ШКТ та достовірно нижчої активності гастриту і виразності атрофії слизової шлунка за даними гістологічного дослідження порівняно з пероральним шляхом введення препарату.

Отже, вищезгадані дані дозволяють рекомендувати застосовувати спосіб, що заявляється, лікарям педіатрам для ефективного лікування хворих на ЮРА та запобігання побічної дії на шлунково-кишковий тракт.

Джерело інформації:

1. Е.Л. Насонов, С.К. Соловьев Применение метотрексата в ревматологии. - Москва. - 2000. - 128 с.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб лікування ювенільного ревматоїдного артриту шляхом проведення стандартної терапії, а саме призначення лікарського препарату метотрексат, який **відрізняється** тим, що метотрексат вводять підшкірно в дозі  $12,5-20$  мг/м<sup>2</sup> в тиждень.

---

Комп'ютерна верстка Т. Вахричева

---

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

---

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