



УКРАЇНА

(19) UA (11) 16375 (13) U
(51) МПК (2006)
A61B 1/00МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ПАТОГЕНЕТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ РЕВМАТОЇДНОМУ АРТРИТІ

1

2

(21) u200512475

(22) 23.12.2005

(24) 15.08.2006

(46) 15.08.2006, Бюл. № 8, 2006 р.

(72) Грішина Олена Ігорівна, Рудик Юрій Степанович, Кучма Ірина Юріївна, Драч Максим Іванович, Ракитянська Ольга Олександрівна, Лисенко Наталія Володимирівна, Андреева Ірина Дмитрівна, Менкус Олена Валеріївна, Руденко Людмила Михайлівна

(73) Грішина Олена Ігорівна, Рудик Юрій Степанович, Кучма Ірина Юріївна, Драч Максим Іванович, Ракитянська Ольга Олександрівна, Лисенко Наталія Володимирівна, Андреева Ірина Дмитрівна, Менкус Олена Валеріївна, Руденко Людмила Михайлівна, ІНСТИТУТ МІКРОБІОЛОГІЇ ТА ІМУНОЛОГІЇ ІМ. І.І. МЕЧНИКОВА АМН УКРАЇНИ

(57) 1. Спосіб прогнозування ефективності патогенетичної терапії при ревматоїдному артриті, що передбачає використання імунологічних показників активності запального процесу, який відрізняється тим, що прогнозування здійснюється на основі результатів дослідження динаміки зміни рівня сироваткового ФНПа: позитивний прогноз робиться за умови, якщо протягом 20 діб від початку лікування спостерігається зниження рівня ФНПа не менш ніж на 20 % від його значення перед початком лікування; за умови відсутності 20 % зниження рівня ФНПа протягом 20 діб лікування робиться висновок про необхідність корекції схеми патогенетичної терапії.

2. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що рівень сироваткового ФНПа визначають щонайменш двічі - перед початком курсу патогенетичної терапії та на 20 добу після його початку.

Корисна модель належить до медицини, зокрема до ревматології, і може бути використана для прогнозування ефективності базової терапії у хворих на ревматоїдний артрит. Застосування способу дозволяє підвищити адекватність та знизити загальну вартість програми лікування хворих з цією патологією.

Ревматоїдний артрит (РА) це хронічне, системне запальне захворювання нез'ясованої етіології, на яке страждають 1-2% дорослого населення. В основі його патогенезу лежить дисбаланс у функціонуванні імунорегуляторних систем, який має наслідком трансформацію фізіологічної гострої запальної реакції у хронічний прогресуючий аутоагресивний процес. Клініка РА характеризується симетричним ерозивним артритом і широким спектром позасуставних системних уражень, масштаби яких залежать від характеру перебігу захворювання. Швидкість прогресування імунопатологічного процесу та, відповідно, його наслідки для організму не в останню чергу залежать від ефективності протиревматичної терапії. При цьому, зниження якості життя та підвищення рівня летальності багато в чому зумовлено зростанням частоти супут-

ніх захворювань (інфекції, серцево-судинна патологія тощо), розвиток яких патогенетично пов'язаний як з важко контрольованим імунопатологічним процесом, так і з побічними ефектами стандартної терапії.

Сучасна концепція патогенетичної (базисної) терапії ревматоїдних захворювань та інтенсивної терапії їх найбільш важких поліорганных проявів, сформувалася біля 10 років тому та передбачає: (i) раннє призначення "базисних" препаратів, що знижують вірогідність незворотного ураження суглобів та внутрішніх органів; (ii) постійний контроль ефективності терапевтичних заходів та можливості розвитку побічних реакцій; (iii) своєчасну корекцію програми лікування [1].

До переліку "базисних" відносять велику кількість різних за хімічною структурою та фармацевтичними властивостями лікарських засобів, об'єднаних здатністю (в різному ступеню та за рахунок різних механізмів) пригнічувати запалення та/або патологічну активацію системи імунітету. Більшість з них мають виражені побічні ефекти, що за умов тривалого застосування здатні завдати суттєвої шкоди організму хворого. Ефективність "базисних"

(13) U

(11) 16375

(19) UA

препаратів в моно- або комбінованій терапії у відношенні контролювання симптомів ураження суглобів, позитивний вплив на функціональний статус, якість та тривалість життя хворих на РА доведена в плацебо-контрольованих дослідженнях. Проте, вибір препарату залежить від чисельних суб'єктивних та об'єктивних факторів, а загальна стратегія оцінки їх ефективності базується на клінічних та лабораторних показниках, що характеризують лише існуючий на певний проміжок часу стан процесу та надбають інформативності не раніше, ніж через 3-6 місяців від початку лікування. Сучасні можливості прогнозування ефективності лікування та, відповідно, здійснення своєчасної корекції його програми, базуються на використанні стандартних систем критеріїв оцінки активності процесу.

До таких стандартів належить DAS (disease activity score), $(DAS=0.53938\sqrt{IP}+0.06465\text{ЧПС}+0.330\ln\text{ШОЕ}+0.00722\text{ЗСЗ})$, де IP - індекс Ричи, ЧПС - число припухлих суглобів, ШОЕ - швидкість осідання еритроцитів, ЗСЗ - загальний стан здоров'я, що оцінюється пацієнтом на візуально-аналоговій шкалі). Використання цього індексу та його змін в процесі лікування рекомендовано для застосування в якості критерію реагування [2]. Значима зміна DAS визначена як двократно переважаюча помилку вимірювання, що за результатами внутрішньоперіодного кореляційного аналізу дорівнює 0.6. Для визначення прогнозу запропоновано наступні градації: сприятливий прогноз визначається при зміні DAS у порівнянні з вихідними значеннями більш ніж на 1.2, за умов досягнення рівня <2.4; несприятливий - при зміні DAS<0.6, або між 0.6 та 1.2, за умов досягнення рівня >3.7. У решти хворих прогноз вважається невизначеним.

Досягненню бажаного технічного результату при застосуванні цього методу прогнозування заважають недостатня точність та інформативність, що пов'язані з суб'єктивністю оцінки пацієнтом свого стану. Додаткове використання таких ознак активності ревматичного процесу як вміст сироваткових α_2 -глобулінів, С-реактивного протеїну, сіалових кислот підвищує об'єктивність оцінки, однак значна індивідуальна варіабельність цих показників та досить повільне реагування на терапію, що за строками фактично співпадає з появою клінічних ознак покращення стану, не дозволяє суттєво підвищити якість прогнозу. Проте найбільш вагомим недоліком цієї системи критеріїв є строки оцінки ефективності терапії - 12 тижнів від її початку.

Найбільш близьким аналогом рішення, що заявляється можна вважати спосіб оцінки ефективності лікування хворих на ревматоїдний артрит колінних і гомілковостопних суглобів, який поряд зі стандартним набором клініко-лабораторних досліджень (зокрема визначення тривалості ранкової скрутості, показників швидкості осідання еритроцитів, сироваткового вмісту α_2 -глобулінів, С-реактивного протеїну) включає визначення парціальної напруги кисню в ділянці підшкірної жирової тканини ураженого суглоба полярографічним методом. Оцінку ефективності лікування здійснюють за рівнем відхилення показника напруги кисню від

аналогічного в інтактній ділянці [3]. Застосування цього критерію підвищує рівень об'єктивності оцінки ефективності проведеного лікування, але, враховуючи той факт, що метаболічні порушення, які супроводжуються змінами рівня споживання кисню тканинами є вторинними проявами імунопатологічного процесу - прогностична цінність цього показника обмежується виключно об'єктивністю оцінки існуючого на момент дослідження стану локального запального процесу. Крім того, до недоліків цього способу можна віднести його травматичність та необхідність додаткового лабораторного обладнання.

В основу корисної моделі поставлено задачу розробити спосіб прогнозування ефективності патогенетичної терапії ревматоїдного артриту, в якому за рахунок визначення прогностично значущих закономірностей динаміки цитокінового статусу, забезпечити одержання достовірних прогностичних даних у найкоротші строки.

При вирішенні поставленої задачі було взято до уваги те, що розвиток та прогресування РА визначаються складним сполученням генетично детермінованих та надбаних дефектів імунорегуляторних механізмів, що в нормі обмежують патологічну активацію імунної системи у відповідь на потенційно патогенні, а інколи і фізіологічні стимули. Оскільки імунорегуляторні впливи в значній мірі опосередковані гуморальними факторами, а саме співвідношенням активності прозапальних та протизапальних медіаторів імунної системи, означена дефектність обмежувальних механізмів повинна мати прогностично інформативні особливості динаміки змін цитокінового профілю. Фактор некрозу пухлини (ФНП) та його патогенетична роль у розвитку ревматоїдного процесу є предметом досить широкої дискусії на сторінках фахових видань. Більш того, інгібітори ФНП α є одним з надзвичайно перспективних сучасних антивіснотичних засобів [4].

Проведений нами моніторинг ряду імунологічних показників активності запального процесу дозволив виявити наявність жорсткої кореляції між ефективністю обраної (у відповідності з критеріями DAS) терапевтичної тактики та швидкістю зміни сироваткового рівня ФНП α на відносно ранніх етапах лікування. Статистичний аналіз даних, отриманих при обстеженні групи (n=80 осіб) хворих на РА, що перебували на стаціонарному лікуванні, дозволив виявити наступну закономірність: відсутність певного темпу зниження сироваткового рівня ФНП α к 20-й добі від початку лікування достовірно свідчить про недостатню ефективність обраної терапевтичної тактики.

Відповідно до рішення яке заявляється, у відомому способі прогнозування ефективності застосування певної терапевтичної схеми у хворого на ревматоїдний артрит, який включає проведення стандартного комплексу клініко-лабораторних досліджень (зокрема, визначення тривалості ранкової скрутості, показників ШОЕ, сироваткового вмісту α_2 -глобулінів і С-реактивного протеїну), додатково визначають сироватковий рівень ФНП α перед початком лікування та на 20 добу після його початку. Достатній рівень ефективності призначеної терапії

прогнозується за умов зниження сироваткового рівня ФНП α більш ніж на 20% від його вихідного рівня. За умови відсутності досягнення такого рівня зниження к 20 добі від початку лікування, робиться висновок про необхідність корекції у бік підвищення ступеню агресивності протизапальної терапії.

Термін 20 діб, що заявляється в якості суттєвої ознаки, обґрунтовується наступним: вже на другому тижні лікування у більшості обстежених відзначалася позитивна динаміка сироваткового ФНП α , але характер та швидкість змін варіює у значному діапазоні, що суттєво знижує достовірність імовірних на цьому етапі прогнозів ($0,1 < P < 0,5$). Збільшення цього терміну до 25 діб не призводить до суттєвого підвищення достовірності у порівнянні з результатами обстеження на 20-й добі та недоцільно, оскільки не відповідає інтересам жодного з учасників лікувального процесу.

У більшості пацієнтів з адекватно обраною терапевтичною тактикою у вище означений термін спостерігалось зменшення сироваткового ФНП α на 25-30%. Граничне значення 20%, яке є другою суттєвою ознакою рішення, що заявляється, обґрунтовується відсутністю випадків сприятливого перебігу захворювання в обстеженій групі пацієнтів за умов, коли цей показник був нижче 20.

Застосування способу дозволяють значно підвищити точність прогнозу (в першу чергу за рахунок групи з невизначеним перебігом за критеріями DAS) та скоротити строки отримання достовірного прогнозу з 12 тижнів до 20 діб із відповідними медико-соціальними наслідками.

Можливість здійснення корисної моделі ілюструють дані, наведені в прикладах.

Приклад 1

Пацієнтка М., 36 років. Поступила в стаціонар с діагнозом: ревматоїдний артрит, поліартрит, серопозитивний, активність II ст., с переважним ураженням проксимальних міжфалангових суглобів, п'ястно-фалангових суглобів обох кистей, лучезап'ястних суглобів, плюснефалангових суглобів обох стоп, R \ddot{o} II ст., ФН II ст. При обстеженні - жалоби на біль в суглобах кистей та стоп, що підсилюються вночі та під ранок, ранішня скутість тривалістю 1 годину. Хворіє 2 роки.

Об'єктивно: вказані суглоби припухлі, їх пальпація болісна, відзначається ульнарна девіація кистей.

Дані інструментального обстеження: R \ddot{o} -графія кистей - біля суглобний остеопороз, звуження суглобних щілин в проксимальних міжфалангових і п'ястно-фалангових суглобах, узури на поверхнях проксимальних міжфалангових суглобах 4 пальців обох кистей.

Дані лабораторного обстеження:

1. Клінічний аналіз крові - еритроцити - $4,1 \cdot 10^{12}/л$, Hb - 120г/л, лейкоцити - $6,5 \cdot 10^9/л$, тромбоцити - $220 \cdot 10^9/л$, СОЗ - 32мм/час.
2. С-РБ ++, сіалові кислоти - 0,260 од.оп.щ.
3. Реакція Ваалера-Роуза - 1:128.
4. Загальний білок - 67г/л, альбуміни - 50%, $\alpha 1$ глобуліни - 6%, $\alpha 2$ глобуліни - 15%, β -глобуліни - 13% γ -глобуліни - 16%
5. DAS - 2,9

6. ФНП α - 218пг/мл, ИЛ-1 β - 663пг/мл.

через 20 діб після початку лікування - 159пг/мл.

Висновок: ревматоїдний артрит, II R \ddot{o} -стадія по Штейнбрюкеру.

Лікування: Метотрексат 10мг/тижд., наклофен дуо 75мг 2 р/добу.

Дані лабораторного обстеження через 20 діб після початку лікування:

1. Клінічний аналіз крові - еритроцити - $3,8 \cdot 10^{12}/л$, Hb - 118г/л, лейкоцити - $6,3 \cdot 10^9/л$, тромбоцити - $210 \cdot 10^9/л$, СОЗ - 30мм/час.
2. С-РБ+, сіалові к-ти - 0,230 од.опт.щ.
3. Реакція Ваалера-Роуза - 1:128
4. ФНП α - 159пг/мл, ИЛ-1 β - 558пг/мл
 Δ ФНП α =218-159=59, що складає 27% від вихідного рівня показника.

Висновок: прогноз ефективності призначеного терапевтичного курсу сприятливий.

Оцінка ефективності лікування через 12 тижнів після початку курсу.

Загальний стан пацієнтки покращився - зменшилась ранішня скутість, біль, суглобний індекс та суглобний рахунок.

Дані лабораторного обстеження:

1. Клінічний аналіз крові - еритроцити - $3,9 \cdot 10^{12}/л$, Hb - 120г/л, лейкоцити - $6,8 \cdot 10^9/л$, тромбоцити - $240 \cdot 10^9/л$, СОЗ - 20мм/час.
2. С-РБ отр., сіалові к-ти - 0,220 од.опт.щ.
3. Реакція Ваалера-Роуза - 1:64
4. Загальний білок - 71г/л, альбуміни - 57%, $\alpha 1$ глобуліни - 5%, $\alpha 2$ глобуліни - 11%, β -глобуліни - 15% γ - глобуліни - 19%
6. DAS - 2,2
7. ФНП α - 97пг/мл

Приклад 2

Пацієнтка С., 47 років, поступила в стаціонар с діагнозом: ревматоїдний артрит, поліартрит, серопозитивний, активність II ст., с переважним ураженням проксимальних міжфалангових суглобів, п'ястно-фалангових суглобів обох кистей, лучезап'ястних суглобів, голеностопних суглобів і правого колінного суглоба, гипотрофія міжкостних м'язів кистей, R \ddot{o} III ст., ФН II ст.

При обстеженні - жалоби на біль в суглобах кистей і стоп, голеностопних та правому колінному суглобі, що підсилюються вночі та під ранок, ранішня скутість тривалістю декілька годин. Хворіє на протязі 3-х років.

Об'єктивно: дрібні суглоби кистей і стоп деформовані, їх пальпація болісна, підвивихи в п'ястно-фалангових суглобах, ульнарная девиация кистей. Виражена міжкостна гипотрофия м'язів кистей та стоп. Колінний суглоб набряклий, болісний при пальпації, знаходиться в положенні огинання, четириохлавий м'яз атрофований.

Дані інструментального обстеження:

R \ddot{o} -графія кистей - білясуглобний остеопороз, звуження суглобних щілин в проксимальних міжфалангових, множинні узури, підвивихи в п'ястно-фалангових суглобах.

Дані лабораторного обстеження:

1. Клінічний аналіз крові - еритроцити - $3,7 \cdot 10^{12}/л$, Hb - 118г/л, лейкоцити - $4,5 \cdot 10^9/л$, тромбоцити - $180 \cdot 10^9/л$, СОЗ - 41мм/час.

2. С-РБ++, сіалові к-ти - 0,320.
 3. Реакція Ваалера-Роуза - 1:256
 4. Загальний білок - 63г/л, альбуміни - 48%, α 1 глобуліни - 8%, α 2 глобуліни - 16%, β -глобуліни - 13% γ -глобуліни - 15%
 5. DAS-3,4
 6. ФНП α - 267пг/мл
 Висновок: ревматоїдний артрит, III R \ddot{o} -стадія по Штейнброкеру.

Лікування: Метотрексат 10мг/нед, діклоберл ретард по 100мг/день, в/суглобна ін'єкція з діпроспаном в правий колінний суглоб.

Дані лабораторного обстеження через 20 діб:

1. Клінічний аналіз крові - еритроцити - $3,5 \cdot 10^{12}$ /л, Hb - 116г/л, лейкоцити - $5,8 \cdot 10^9$ /л, тромбоцити - $190 \cdot 10^9$ /л, СОЭ - 38мм/час.

2. С-РБ ++, сіалові к-ти - 0,320.

3. Реакція Ваалера-Роуза - 1:256

4. Загальний білок - 72г/л, альбуміни - 43%, α 1 глобуліни - 9%, α 2 глобуліни - 15%, β -глобуліни - 11% γ -глобуліни - 22%

5. ФНП α 239пг/мл, ИЛ-1 β - 567пг/мл

Δ ФНП α =267-239=28, що складає 11% від вихідного рівня показника.

Корекція терапевтичної тактики не здійснена.

Через 12 тижнів від початку захворювання стан пацієнтки дещо покращився - зменшилась ранкова скутість, біль в суглобах, суглобний індекс та суглобний рахунок. Однак клінічні та біохімічні показники крові продовжували відповідати 2-му ступеню активності запального процесу.

DAS - 3,1

ФНП α - 238пг/мл.

Була проведена корекція терапії: метотрексат 15мг/нед, арава перші 3 доби по 100мг/день, далі 20мг/день, діклоберл ретард по 100мг/день.

У зв'язку з досягненням 120 діб безперервного перебування на лікарняному хвора була направлена на МСЕК, де була констатована втрата працездатності та встановлена III група інвалідності.

Через 5 місяців від початку лікування та через 2 місяці після його корекції стан пацієнтки значно покращився - суттєво зменшились клінічні прояви захворювання, знизилась лабораторні показники активності процесу:

1. Клінічний аналіз крові - еритроцити - $3,8 \cdot 10^{12}$ /л, Hb - 121г/л, лейкоцити - $4,8 \cdot 10^9$ /л, тромбоцити - $210 \cdot 10^9$ /л, СОЭ - 28мм/час.

2. С-РБ +, сіалові к-ти - 0,230.

3. Реакція Ваалера-Роуза - 1:128

4. Загальний білок - 65г/л, альбуміни - 50%, α 1 глобуліни - 7%, α 2 глобуліни - 9%, β -глобуліни - 15% γ -глобуліни - 19%

5. DAS - 2,7

6. ФНП α - 126пг/мл

У даному випадку ігнорування несприятливого прогнозу на 20 добу після початку лікування, що став очевидним лише у стандартні терміни оцінки ефективності базисної терапії, призвело до втрати часу, погіршення стану здоров'я, якості життя та інвалідизації хворого.

Приклад 3

Пацієнтка П., 45 років. Поступила в стаціонар с діагнозом: ревматоїдний артрит, поліартрит, серо-

позитивний, активність II ст., с переважним ураженням проксимальних міжфалангових суглобів, п'ястно-фалангових суглобів обох кистей, лучезап'ястних суглобів, плюснефалангових суглобів обох стоп, R \ddot{o} II ст., синдром Рейно, ФН II ст.

При обстеженні - жалоби на біль та набряклість в суглобах кистей та стоп, що підсилюються вночі та під ранок, ранішня скутість тривалістю 2 години. Хворіє на протязі 1,5 років.

Об'єктивно: ульнарна девіація кистей, суглоби кистей, лучезап'ясні та ліктьові набряклі, малорухливі, правий локтевий суглоб - гарячий на дотик, пальпація суглобів болісна, рухи в них обмежені.

Дані інструментального обстеження: Ro-графія кистей - біла суглобний остеопороз, звуження суглобних щілин в проксимальних міжфалангових и п'ястно-фалангових суглобах, одинична узура суглобної поверхні 4 проксимального міжфалангового суглоба.

Дані лабораторного обстеження:

1. Клінічний аналіз крові - еритроцити - $4,1 \cdot 10^{12}$ /л, Hb - 129г/л, лейкоцити - $5,5 \cdot 10^9$ /л, тромбоцити - $280 \cdot 10^9$ /л, СОЭ - 33мм/час.

2. С-РБ ++, сіалові к-ти - 0,280.

3. Реакція Ваалера-Роуза - 1:256

4. Загальний білок - 67г/л, альбуміни - 51%, α 1 глобуліни - 7%, α 2 глобуліни - 15%, β -глобуліни - 12% γ -глобуліни - 15%

5. DAS-3,1

6. ФНП α - 292пг/мл,

Висновок: ревматоїдний артрит, III R \ddot{o} -стадія по Штейнброкеру.

Рекомендоване лікування: метотрексат 15мг/нед, діклоберл ретард 100мг/день, в/суглобна ін'єкція с діпроспаном в правий локтевий суглоб, ніфедипін по 10мг 2 р/день.

Дані лабораторного обстеження через 20 діб:

1. Клінічний аналіз крові - еритроцити - $3,8 \cdot 10^{12}$ /л, Hb - 120г/л, лейкоцити - $5,6 \cdot 10^9$ /л, тромбоцити - $230 \cdot 10^9$ /л, СОЭ - 26мм/час.

2. С-РБ ++, сіалові к-ти - 0,260.

3. Реакція Ваалера-Роуза - 1:256

4. Загальний білок - 73г/л, альбуміни - 50%, α 1 глобуліни - 5%, α 2 глобуліни - 10%, β -глобуліни - 12% γ -глобуліни - 23%

5. ФНП α - 264пг/мл, ИЛ-1 β - 501пг/мл

Δ ФНП α =292-264=28, що складає 10% від вихідного рівня показника.

Корекція терапевтичної тактики: додатково призначено сульфасалазін 1000 мг 2 р/день. Клінічний стан пацієнтки значно покращився через 3 місяця від початку лікування.

Дані лабораторного обстеження:

1. Клінічний аналіз крові - еритроцити - $4,0 \cdot 10^{12}$ /л, Hb - 129г/л, лейкоцити - $5,1 \cdot 10^9$ /л, тромбоцити - $250 \cdot 10^9$ /л, СОЭ - 21мм/час.

2. С-РБ +, сіалові к-ти - 0,210.

3. Реакція Ваалера-Роуза - 1:64.

4. Загальний білок - 68г/л, альбуміни - 52%, α 1 глобуліни - 4%, α 2 глобуліни - 11%, β -глобуліни - 14% γ -глобуліни - 19%.

5. DAS - 2,4;

6. ФНП α - 112пг/мл

Джерела інформації:

1. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the Management of Rheumatoid Arthritis. 2002 Update. Arthritis Rheumatism. 2002; 46:328-346.

2. van Riel P.L.C.M., van Gestel A.M., van de Putte L.B.A. Development and Validation of Response Criteria in Rheumatoid Arthritis: Steps Towards an International Consensus on Prognostic Markers./Br. J. Rheumatol. 1996. - v.35 (Suppl.2). - p.4-7.

3. Патент №63115A (UA); МКВ: 61B 10/00 Спосіб оцінки ефективності лікування хворих на рев-

матоїдний артрит колінних і гомілковостопних суглобів. Сміян С.І., Грималюк Н.В., Грималюк О.І., Слаба У.С. Номер заявки: 2002129587. Заявник: Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського. Дата подання заявки: 02.12.2002. Дата публікації патенту 15.01.2004

4. CONSENSUS STATEMENT: Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatoid arthritis and other immune mediated inflammatory diseases (May 2003) Annals of the Rheumatic Diseases 2003;62:ii2 © 2003 by BMJ Publishing Group Ltd & European League Against Rheumatism.