



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **71607** (13) **U**

(51) МПК (2012.01)

A61B 10/00

A61K 31/7008 (2006.01)

G01N 33/53 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2011 13368	(72) Винахідник(и): Грішина Олена Ігорівна (UA), Бабінець Ольга Михайлівна (UA), Волянська Наталя Петрівна (UA), Рудик Юрій Степанович (UA), Менкус Борис Володимирович (UA), Гайдучок Ігор Григорович (UA), Черняєва Тамара Анатоліївна (UA), Моїсєєнко Тетяна Миколаївна (UA), Гушилик Борис Іванович (UA)
(22) Дата подання заявки: 14.11.2011	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.07.2012	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.07.2012, Бюл.№ 14	(73) Власник(и): ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ МІКРОБІОЛОГІЇ ТА ІМУНОЛОГІЇ ІМ. І.І. МЕЧНИКОВА АМН УКРАЇНИ", вул. Пушкінська, 14, м. Харків, 61057 (UA)

(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ КОНСЕРВАТИВНОЇ ТЕРАПІЇ ОСТЕОАРТРОЗУ

(57) Реферат:

Спосіб прогнозування ефективності консервативної терапії остеоартрозу передбачає використання показників сироваткового цитокінового профілю. Прогнозування здійснюється на основі результатів розрахунку співвідношення концентрацій ТФРβ/ФНОα: позитивний прогноз робиться за умови, якщо на 30 добу від початку лікування співвідношення ТФРβ/ФНОα складає $\geq 14,96$. За умови відсутності досягнення такого рівня цього показника протягом зазначеного терміну, робиться висновок про необхідність корекції терапевтичної схеми.

UA 71607 U

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

5 ОА займає перше місце серед ревматичних хвороб за розповсюдженістю. Його клінічні прояви зустрічаються не менш ніж в 20 % населення земної кулі. Частота виявлення ОА підвищується з віком - у людей старше 60 років він спостерігається в 97 % випадків. Занепокоєність викликають дані про наявність тенденції росту захворюваності за рахунок вікової групи молодше 45 років.

10 Основою стандартної терапевтичної схеми у пацієнтів з ОА є протизапальні та знеболювальні засоби різних груп, здебільшого це нестероїдні протизапальні препарати. Як засоби, потенційно здатні уповільнити темпи прогресування захворювання використовують групу препаратів з хондропротекторною активністю: хондроксид (ХС), глюкозаміну сульфат (ГС) і глюкозаміну гідрохлорид (ГГ), діацереїн, піакселедин і гіалуронова кислота [1].

15 Застосування хондропротекторів, згідно з інформацією виробників, може впливати на всі відомі патогенетичні механізми розвитку ОА [2, 3], однак об'єктивні маркери їх терапевтичної ефективності відсутні, немає чітко визначених термінів курсу терапії, що, з урахуванням досить високої вартості препаратів цієї групи, призводить до проблем в прогнозуванні фармакоекономічних показників та обґрунтуванні доцільності їх застосування.

20 Відомий спосіб оцінки ефективності консервативної терапії остеоартрозу [4], який передбачає використання як критерій терапевтичної ефективності показників амплітуди електроміограми м'язів, що прилягають до ураженого суглоба. Дані представляють у вигляді пелюсткової діаграми з визначенням за нею площі неправильного чотирикутника, яка пропорційна сумарній біоелектричній активності тестованих м'язів. Ефект оцінюють як позитивний, якщо в процесі лікування відбулось збільшення вказаної площі не менш, ніж на 10 %.

До ознак, що збігаються з суттєвими ознаками рішення, яке заявляється, можна віднести використання показника, що пов'язаний з активністю запального процесу, оскільки обмеження амплітуди м'язової активності зумовлено, головним чином, вираженістю больового синдрому.

30 Отриманню бажаного технічного результату заважає те, що запропонований спосіб придатний для застосування лише на початкових стадіях ОА, оскільки при прогресуванні захворювання відбуваються незворотні морфологічні і трофічні зміни. В другій стадії спостерігається порушення функції м'язів за рахунок порушення рефлексорної нейротрофічної регуляції. В третій стадії виникають контрактури, змінюються нормальні точки прикріплення м'язово-сухожильного комплексу, що супроводжується порушенням осі кінцівки та різким обмеженням рухової активності. Все це робить досягнення 10 % рівня зростання функціональних параметрів периартикулярних м'язів фактично недосяжним.

40 Для прогнозування ефективності консервативної терапії остеоартрозу можна використовувати спосіб, розкритий в Патенті №84971 (UA) [5], який можна вважати найбільш близьким аналогом рішення, що заявляється. Спосіб передбачає визначення сироваткової концентрації маркера синтезу та деградації колагену оксипроліну. При вмісті оксипроліну 0,25-0,35 % роблять висновок про ефективність терапевтичної схеми, при вмісті оксипроліну 0,35-0,50 % роблять висновок про її недостатню ефективність, при вмісті оксипроліну 0,50 % та вище роблять висновок про відсутність ефекту.

45 До суттєвих ознак цього способу, що збігаються з суттєвими ознаками рішення, яке заявляється, належить:

i) використання як критерій оцінки сироваткового фактору, що відображує ступінь активності патологічного процесу;

50 ii) дослідження проводять під час проведення терапевтичного курсу, що підвищує прогностичну цінність методу та дозволяє використовувати його для своєчасної корекції терапевтичної схеми.

Отриманню бажаного технічного результату заважає наступне.

Підвищення рівня оксипроліну може бути зумовлене і іншими захворюваннями (головним чином, пов'язаними з патологією сполученої тканини), а також вживанням певних харчових або 55 фармацевтичних продуктів, які містять колаген, що має впливати на рівень специфічності методу.

В основу корисної моделі поставлено задачу розробити спосіб прогнозування ефективності консервативної терапії остеоартрозу, в якому, за рахунок визначення прогностично значущих закономірностей динаміки співвідношення сироваткових цитокінів, забезпечити одержання 60 достовірних прогностичних даних у найкоротші строки.

При вирішенні поставленої задачі було взято до уваги те, що у патогенезі ОА значна роль відводиться балансу між двома функціонально різноспрямованими видами цитокінів - з прозапальною активністю (ФНП α , ІЛ-1, та ін.) і протизапальною активністю (ІЛ-4, ТФР β та ін.). Проведені власні дослідження дозволили встановити наявність прогностичної цінності у співвідношення ТФР β /ФНП α та визначити оптимальні дискримінативні параметри.

Спосіб прогнозування полягає в наступному:

На 30 добу лікування проводять дослідження сироваткових рівнів ТФР β і ФНП α і розраховують співвідношення ТФР β /ФНП α . Отриманий показник використовують для прогнозу: при його значенні $> 14,96$ роблять висновок про наявність позитивного ефекту від терапії, що проводять, і прогнозують подальшу її ефективність; при його значенні $< 14,96$ прогнозують відсутність позитивного ефекту від терапії та недоцільність її продовження.

Вибір співвідношення базується на тому факті, що у відповідності з власними неопублікованими результатами досліджень, у пацієнтів з ОА за відсутності загострення це співвідношення складало ($M \pm SD$) $15,5 \pm 0,54$.

Для визначення граничних значень даного показника нами був використаний 5 % довірчий інтервал, за формулою:

$$X_{\text{ср.ген.}} = X_{\text{ср.виб.}} \pm t(\sigma/\sqrt{n}),$$

де $X_{\text{ср.ген.}}$ - генеральне середнє, $X_{\text{ср.виб.}}$ - середнє значення, $P(t)$ - значення ймовірності, σ - відхилення, n - кількість елементів в вибірці.

Адекватність вибору даного співвідношення як прогностичного маркера знайшла своє підтвердження при проведенні клінічних досліджень пацієнтів з ОА ($n=103$), що отримували лікування ХС натрію і ГГ. Обстеження проводилось з використанням загальноприйнятих методик оцінки тяжкості перебігу ОА і ефективності його терапії.

Проведені дослідження показали достовірну наявність зворотної кореляційної залежності між співвідношенням ТФР β /ФНП α та наступними показниками активності процесу: індексом Лекена ($r=-0,51$, $p<0,05$), індексом WOMAC ($r=-0,47$, $p<0,05$), значеннями візуально-аналогової шкали (ВАШ) болю ($r=-0,48$, $p<0,05$), значеннями Стенфордської анкети Health Assessment Questionary (HAQ) оцінки якості життя ($r=-0,40$, $p<0,05$).

Обґрунтування строків виконання обстеження.

Група пацієнтів ($n=86$) з досягненням цільового значення співвідношення ($>15 \pm 0,54$) через 30 днів мала суттєве покращення клінічних показників після завершення вибраного курсу терапії. Оцінка ВАШ болю пацієнтами ($M \pm SD$) склала ($79,5 \pm 13,9$) проти ($31,4 \pm 7,9$) мм, $p < 0,05$. Індекс Лекена: ($M \pm SD$) - ($7,8 \pm 2,6$) проти ($3,9 \pm 2,4$), $p < 0,05$. Індекс WOMAC: ($M \pm SD$) ($50,4 \pm 9,3$) проти ($28,3 \pm 5,6$), $p < 0,05$. Оцінка якості життя пацієнтів з використанням опитувальника HAQ: ($M \pm SD$) ($15 \pm 2,9$) балів проти ($5,5 \pm 3,5$) балів, $p > 0,05$.

В групі пацієнтів ($n=17$), у яких на 30 добу рівень ТФР β /ФНП α не перевищував 14,96, клінічні показники наприкінці курсу лікування також не зазнали суттєвих змін. Оцінка ВАШ болю пацієнтами ($M \pm SD$) склала до лікування ($76,5 \pm 14,0$) мм, а після - ($68,4 \pm 8,0$), $p > 0,05$. Індекс Лекена також достовірно не знизився: ($M \pm SD$) - ($7,3 \pm 1,6$) проти ($6,5 \pm 1,4$), $p > 0,05$. Індекс WOMAC складав на початку ($M \pm SD$) ($43,2 \pm 9,4$), а після лікування - ($36,4 \pm 5,3$), $p > 0,05$. Оцінка якості життя пацієнтів з використанням HAQ теж не показала позитивної динаміки: ($M \pm SD$) ($13 \pm 2,6$) балів проти ($11 \pm 4,5$) балів, $p > 0,05$, відповідно.

Строк 30 днів, що заявляється як суттєва ознака, обґрунтовується наступним: 60-90 днів продовжується кожен курс ХС натрію і ГГ після якого слідує 2-3-місячна перерва перед наступним курсом. Згідно з результатами наших досліджень в разі, якщо через 30 днів позитивні зміни з боку клінічних і лабораторних показників відсутні, подальше застосування ХС натрію і ГГ не є доцільним. У більшості пацієнтів з адекватно вибраною терапевтичною тактикою у вище означений термін спостерігалось підвищення ТОР- β і зменшення ФНП- α , а їх співвідношення в сироватці крові становило $>15,5 \pm 0,54$.

Визначення співвідношення ТФР- β і ФНП- α є достатнім для оцінки ефективності терапії, оскільки показано наявність кореляції між значенням цього показника на 30 добу від початку лікування та стандартними клінічними показниками ступеню важкості ОА наприкінці лікування.

Можливість здійснення корисної моделі ілюструють дані, наведені в прикладах.

Приклад 1.

Пацієнт А., 55 років. Був прийнятий до стаціонару з діагнозом: Первинний моноостеоартроз, з переважним ураженням правого колінного суглоба; R \ddot{o} I ст.; ФНС I ст.

При обстеженні - скарги на біль у правому колінному суглобі, стомлюваність, ранкову скутість тривалістю 30 хвилин. Біль виникає після фізичного навантаження. Хворіє 1,5 роки.

Об'єктивно: Відмічається хворобливість, обмеження рухливості у правому колінному суглобі. Час проходження 20 м - 6 секунд. ВАШ болю 65 мм.

Індекс Лекена склав 7 балів. WOMAC індекс дорівнював 43 бали. Оцінка якості життя пацієнтів з використанням HAQ склала 14 балів.

Дані інструментального обстеження: Р \ddot{o} -графія правого колінного суглоба - визначається субхондральний остеосклероз, звуження суглобової щілини. Висновок: правобічний гонартроз I ст.

Дані лабораторного обстеження:

1. Клінічний аналіз крові - еритроцити - $4,6 \cdot 10^{12}/л$, Hb-154 г/л, лейкоцити - $7,5 \cdot 10^9/л$, тромбоцити - $315 \cdot 10^9/л$, ШОЕ - 17 мм/год.

2. С-РБ 4 мг/л.

Лікування: ХС натрію 500 мг і ГГ 500 мг 3 рази на добу протягом 30 днів, потім 2 рази на добу до 60 днів лікування, а потім - 1 раз на добу до 90 днів лікування.

Через 30 днів після початку лікування значимих змін з боку клінічних і рутинних лабораторних показників не відмічалось. Час проходження 20 м - 5 секунд. ВАШ болю 58 мм. Індекс Лекена склав 6 балів. WOMAC індекс дорівнював 41 бал. Оцінка якості життя пацієнтів з використанням HAQ склала 13 балів. Досліджувані цитокіни не досягли цільового рівня: ТФР β 368 - пг/мл, ФНО α - 30,9 пг/мл, ТФР β /ФНО α -11,9.

Висновок: Після 30 днів лікування терапія була неефективною, про що свідчили результати клінічного обстеження, а також відсутність позитивної динаміки з боку співвідношення ТФР β /ФНО α . Результати аналізів показали абсолютну недоцільність продовження курсу лікування. Рекомендовано переглянути терапію. Загалом прогноз перебігу ОА є несприятливий.

Приклад 2.

Пацієнтка Н., 63 роки, була прийнята до стаціонару з діагнозом: первинний олігоостеоартроз, з ураженням лівого кульшового і колінного суглобів; R6 I ст.; ФНС I ст.

При обстеженні - скарги на біль у лівому кульшовому і колінному суглобі, адинамію, стомлюваність, ранкову скутість тривалістю 40 хвилин. Біль виникає після фізичного навантаження. Хворіє 2,5 роки. Об'єктивно: відмічається хворобливість, обмеження рухливості у лівому кульшовому і колінному суглобі. Час проходження 20 м - 12 секунд. ВАШ болю 80 мм. Індекс Лекена склав 8 балів. WOMAC індекс дорівнював 45 бали. Оцінка якості життя пацієнтів з використанням HAQ склала 16 балів. Дані інструментального обстеження: Р \ddot{o} -графія лівого колінного суглоба - визначається субхондральний остеосклероз, звуження суглобової щілини. Висновок: лівобічний гонартроз I ст. Р \ddot{o} -графія лівого кульшового суглоба - визначається субхондральний остеосклероз, звуження суглобової щілини. Висновок: лівобічний коксартроз I ст.

Дані лабораторного обстеження:

1. Клінічний аналіз крові - еритроцити - $4,0 \cdot 10^{12}/л$, Hb - 135 г/л, лейкоцити - $7,2 \cdot 10^9/л$, тромбоцити - $318 \cdot 10^9/л$, ШОЕ - 16 мм/год.

2. С-РБ 3 мг/л.

Лікування: ХС натрію 500 мг і ГГ 500 мг 3 рази на добу протягом 30 днів, потім 2 рази на добу до 60 днів лікування, а потім - 1 раз на добу до 90 днів лікування.

Через 30 днів після початку лікування відмічались зміни з боку клінічних показників. Час проходження 20 м - 8 секунд. ВАШ болю 61 мм. Індекс Лекена склав 5 балів. WOMAC індекс дорівнював 31 бал. Оцінка якості життя пацієнтів з використанням HAQ склала 9 балів. Визначалися наступні рівні цитокінів: ТФР β 339 - пг/мл, ФНО α - 22,45 пг/мл, ТФР β /ФНО α -15,1.

Висновок: Цільовий рівень співвідношення ТФР β /ФНО α був досягнутий через 30 днів лікування, що супроводжувалося достовірним клінічним ефектом. Прийом препарату доцільно продовжувати. Прогноз перебігу ОА сприятливий.

Джерела інформації:

1. Коваленко В. Номенклатура, класифікація, критерії діагностики та програми лікування ревматичних хвороб / Під ред. В.М. Коваленка, Н.М. Шуби. - Київ, 2004.-156 с

2. Горячев Д.В. Место препаратов хондроитин сульфата в арсенале средств для лечения остеоартроза/Д.В. Горячев // РМЖ, 2008. - Т. 16. - № 10. - С. 3-7.

3. Чичасова Н.В. Место медленнодействующих препаратов в рациональной терапии деформирующего остеоартроза/ Н. В. Чичасова // Consilium medicum, 2005 - Т.7. - №8 - С. 634-638.

4. СПОСОБ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ОСТЕОАРТРОЗА [Текст]: патент 2379051 (RU): МПК: А61К38/57, G01N33/53/ Сазонова Н.В.; Чепелева М.В.; Швед Н.С.; власник патенту Федеральное государственное учреждение "Российский научный центр "Восстановительная травматология и ортопедия" имени академика Г.А. Илизарова Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи". -№ 2008135560/14; заявл. 01.09.08; опубл. 20.01.10, Бюл. № 56.

5. СПОСІБ ОЦІНКИ ЕФЕКТИВНОСТІ ТЕРАПЕВТИЧНОГО ЛІКУВАННЯ ПРИ ОСТЕОАРТРОЗІ
[Текст]: патент 84971 (UA); МПК: А61В 10/00, G01N 33/50 / Лисенко І.В., (UA); власник патенту Національний науковий центр "Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска" АМН України, UA. - а200703123; заявл. 23.03.2007; опубл. 10.12.2008, Бюл. № 23.

5

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

10 Спосіб прогнозування ефективності консервативної терапії остеоартрозу, що передбачає використання показників сироваткового цитокінового профілю, який **відрізняється** тим, що прогнозування здійснюється на основі результатів розрахунку співвідношення концентрацій ТФРβ/ФНОα: позитивний прогноз робиться за умови, якщо на 30 добу від початку лікування співвідношення ТФРβ/ФНОα складає $\geq 14,96$; за умови відсутності досягнення такого рівня цього показника протягом зазначеного терміну, робиться висновок про необхідність корекції терапевтичної схеми.

15

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