



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **89819** (13) **U**  
(51) МПК (2014.01)  
**A61B 10/00**  
**A61K 38/00**

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки:	<b>u 2013 15402</b>	(72) Винахідник(и):	<b>Яременко Олег Борисович (UA),</b> <b>Микитенко Галина Михайлівна (UA)</b>
(22) Дата подання заявки:	<b>30.12.2013</b>	(73) Власник(и):	<b>НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ</b> <b>УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ,</b> бул. Шевченка, 13, м. Київ-4, 01601 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель:	<b>25.04.2014</b>		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	<b>25.04.2014, Бюл.№ 8</b>		

## (54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З РАННІМ РЕВМАТОЇДНИМ АРТРИТОМ

### (57) Реферат:

Спосіб лікування хворих з раннім ревматоїдним артритом шляхом призначення монотерапії одним з базисних препаратів (метотрексат, лефлуномід, сульфасалазин) чи комбінованої базисної терапії. Вибір оптимального варіанту базисної терапії здійснюють не лише з урахуванням наявності протипоказань до призначення метотрексату, але й вихідних лабораторних характеристик захворювання: за наявності антитіл до циклічного цитрулінованого пептиду незалежно від інших характеристик призначають лефлуномід чи комбіновану базисну терапію; за відсутності антитіл до циклічного цитрулінованого пептиду, підвищеного рівня С-реактивного білка та наявності ревматоїдного фактора. А також у хворих із системними проявами призначають метотрексат чи лефлуномід; за відсутності антитіл до циклічного цитрулінованого пептиду та наявності ревматоїдного фактора і підвищеного рівня С-реактивного білка призначають метотрексат чи лефлуномід чи комбіновану базисну терапію; за відсутності антитіл до циклічного цитрулінованого пептиду та ревматоїдного фактора призначають будь-який варіант базисної терапії.

UA 89819 U



Корисна модель, що заявляється, належить до медицини, а саме ревматології, і може бути використана для оптимізації лікування хворих на ранній ревматоїдний артрит з використанням метотрексату, лефлуноміду, сульфасалазину чи комбінованої базисної терапії.

Ревматоїдний артрит є найбільш розповсюдженою формою запального захворювання суглобів, що уражає близько 0,5-1 % населення в більшості країн світу [6]. Його невід'ємною складовою є ерозивно-деструктивний процес - прогресуюче руйнування суглобового хряща та кісткових суглобових поверхонь. Лише своєчасне призначення адекватної базисної терапії здатне попередити прогресування хвороби та інвалідизацію пацієнтів [3]. Враховуючи необхідність якнайшвидшого досягнення результату [2, 4], вибір потенційно найбільш ефективного базисного препарату для конкретного пацієнта на ранніх стадіях хвороби є однією з основних проблем лікування ревматоїдного артриту. Проте в існуючих рекомендаціях щодо базисної терапії ревматоїдного артриту [1, 4, 5] не визначено критерії для призначення одного з кращих базисних препаратів - метотрексат, лефлуномід чи сульфасалазин при ранньому ревматоїдному артриті, фактори ризику несприятливого прогнозу розглядаються на груповому рівні, узагальнено, без конкретизації їх значення для конкретного пацієнта.

Найбільш близькою до способу, що заявляється, вибраною як прототип, є ініціація небіологічної базисної терапії з метотрексату, а за наявності протипоказань до його призначення - лефлуноміду чи сульфасалазину [5]. При відсутності/недостатній ефективності базисного лікування протягом 3-6 міс. автори рекомендують змінити базисний препарат (при відсутності факторів ризику несприятливого перебігу захворювання) або, за наявності таких факторів, розпочати біологічну терапію.

Розробники Шотландських національних рекомендацій [7] вважають метотрексат і сульфасалазин однаково ефективними у хворих з тривалістю захворювання до 2 років і називають їх препаратами вибору для раннього ревматоїдного артриту.

Задача корисної моделі, що заявляється, полягає у визначенні маркерів несприятливого прогнозу раннього ревматоїдного артриту та з урахуванням цих маркерів, призначенні найбільш ефективного базисного препарату у конкретного пацієнта.

Технічним результатом є підвищення ефективності лікування хворих з раннім ревматоїдним артритом.

Про інші способи передбачення відповіді на застосування небіологічних базисних засобів та, з урахуванням цього, призначення конкретного, потенційно найефективнішого базисного препарату хворому з раннім ревматоїдним артритом в літературі не повідомляється.

Для вирішення поставленої задачі нами було обстежено 144 хворих з раннім ревматоїдним артритом (з тривалістю хвороби до 2 років), які як базисне лікування отримували один з чотирьох можливих варіантів базисної терапії: метотрексат в дозі 15-20 мг/тиж., лефлунамід у навантажувальній дозі 100 мг/добу 3 дні поспіль і в подальшому у підтримуючій дозі 10-20 мг/добу, сульфасалазин в дозі 2 г/добу чи комбіновану базисну терапію (серед яких найбільшу частку складала базисна терапія метотрексатом у поєднанні з делягілом або плаквенілом (Дел/Пл) чи з сульфасалазином, рідше призначались лефлунамід з метотрексатом, лефлунамід з сульфасалазином, лефлунамід з Дел/Пл та сульфасалазином з Дел/Пл) (табл. 1).

Таблиця 1

Клініко-демографічна характеристика хворих на ранній  
РА, які протягом 2 років отримували один з варіантів БТ

Показники	Групи хворих залежно від призначеної БТ			
	МТ (n=54)	ЛФ (n=46)	СС (n=22)	КБТ (n=22)
Жінки, %	81,5	86,9	72,7	72,7
Чоловіки, %	18,5	13,1	27,3	27,3
Вік, роки (M±m)	50,2±1,16	47,0±2,0	50,3±2,92	52,0±1,86
Тривалість РА, міс. (M±m)	8,60±1,06	11,5±1,06	10,1±1,65	12,1±1,47
Серопозитивні за РФ, %	57,4	58,7	63,6	63,6
Серопозитивні за анти-ЦЦП, %	70,4	71,7	72,7	68,2
DAS28 (M±m)	6,36±0,14	6,19±0,16	6,02±0,86	6,31±0,20
ГК перорально, %	87,1	84,7	86,4	86,4
Середня початкова доза ГК, мг/добу (M±m)	15,7±1,12	15,7±0,85	15,1±2,80	15,5±2,0

Примітка. РФ - ревматоїдний фактор, анти-ЦЦП - антитіла до циклічного цитрулінованого пептиду, DAS28 - індекс активності хвороби, ГК -глюкокортикоїди.

З метою визначення факторів, які справляють незалежний вплив на динаміку клінічної активності (динаміку індексу активності хвороби DAS28) та рентгенологічного прогресування ревматоїдного артриту (зміни рентгенологічного рахунку за модифікованою шкалою Шарпа - ван дер Хейде), проведено множинний лінійний регресійний аналіз. З урахуванням результатів регресійного аналізу оцінена ефективність різних варіантів базисної терапії в окремих підгрупах хворих, при формуванні яких як дискримінантні фактори були використані показники з найбільшим коефіцієнтом прогностичної значущості.

Згідно з отриманими нами даними, до факторів, що впливають на клінічну ефективність лікування, оцінену за ADAS28, належать наявність анти-ЦЦП (значущість фактора (B) =1,7,  $p<0,001$ ) та вихідне значення індексу DAS28 (B=0,7,  $p<0,001$ ). Інші фактори суттєвого впливу на динаміку активності РА не справляли. До факторів, що впливають на рентгенологічне прогресування хвороби, належали наявність анти-ЦЦП (B=12,8,  $p<0,001$ ), загальний рентгенологічний рахунок (B=6,7,  $p<0,001$ ) та рахунок ерозій на вихідному етапі (B=6,4,  $p<0,001$ ), наявність РФ (B=3,3,  $p<0,001$ ) та титр С-реактивного білка (СРБ) (B=0,01,  $p<0,05$ ). Менш вагомими, проте достовірними чинниками - предикторами несприятливого перебігу ревматоїдного артриту були наявність системних проявів, ступінь активності РА, рівень анти-ЦЦП та титр ревматоїдного фактора.

З урахуванням результатів регресійного аналізу було проаналізовано ефективність різних варіантів базисної терапії (за динамікою DAS28 та рентгенологічного рахунку за модифікованою шкалою Шарпа - ван дер Хейде) в підгрупах хворих залежно від наявності/відсутності найбільш значущих прогностичних факторів прогресування ревматоїдного артриту (факторів з найбільшим коефіцієнтом прогностичної значущості: наявність анти-ЦЦП, РФ, системних проявів, рівень СРБ, активність хвороби, наявність ерозій на рентгенограмах).

Згідно з отриманими результатами, наведеними в таблиці 2, ефективність метатрексату, лефлунаміду, сульфасалазану та комбінованої базисної терапії є співставною при I ст. акт. раннього ревматоїдного артриту незалежно від інших характеристик, а також при II-III ст. акт. при відсутності РФ, анти-ЦЦП, системних проявів і ерозій на рентгенограмах. Тобто у цих категорій хворих може з однаковою ефективністю застосовуватись будь-який варіант базисної терапії. При II-III ст. акт. за наявності анти-ЦЦП незалежно від інших характеристик більш ефективними виявилися лефлунамідом та комбінованої базисної терапії, за відсутності анти-ЦЦП, підвищеного рівня СРБ та наявності РФ, а також у хворих з системними проявами препаратами вибору є метатрексатом та лефлунамідом, за відсутності анти-ЦЦП та наявності РФ і підвищеного рівня СРБ найвища ефективність спостерігалась при застосуванні метатрексату, лефлунаміду та комбінованої базисної терапії. У серопозитивних (за анти-ЦЦП чи РФ) хворих з II-III ст. акт. раннього ревматоїдного артриту наявність системних проявів чи ерозій на рентгенограмах не впливала на ефективність різних варіантів базисної терапії.

Таблиця 2

Порівняльна ефективність базисних препаратів і визначення препарату вибору при ранньому РА

Показники	Ефективність базисної терапії	Препарат вибору
I ступінь активності РА		
без системних проявів	MT=ЛФ=СС, КБТ=моноТ	MT, ЛФ чи СС
із системними проявами	MT=ЛФ=СС, КБТ=моноТ	MT, ЛФ чи СС
РФ(-) і анти-ЦЦП(-)	MT=ЛФ=СС, КБТ=моноТ	MT, ЛФ чи СС
анти-ЦЦП(+)	MT=ЛФ=СС, КБТ=моноТ	MT, ЛФ чи СС
анти-ЦЦП(+) і СРБ(+)	MT=ЛФ=СС, КБТ=моноТ	MT, ЛФ чи СС
РФ(+)	MT=ЛФ=СС, КБТ=моноТ	MT, ЛФ чи СС
РФ(+) і СРБ(+)	MT=ЛФ=СС, КБТ=моноТ	MT, ЛФ чи СС
з відсутністю ерозій на рентгенограмах	MT=ЛФ=СС, КБТ=моноТ	MT, ЛФ чи СС
з наявністю ерозій на рентгенограмах	MT=ЛФ=СС, КБТ=моноТ	MT, ЛФ чи СС
II-III ступінь активності РА		
без системних проявів	MT=ЛФ=СС, КБТ=моноТ	MT, ЛФ чи СС
із системними проявами	MT=ЛФ>СС, КБТ=моноТ	MTчи ЛФ

Продовження таблиці 2

РФ(-) і анти-ЦЦД(-)	МТ=ЛФ=СС, КБТ=моноТ	МТ, ЛФ чи СС
анти-ЦЦП(+)	МТ<ЛФ>СС, КБТ>моноТ	ЛФ чи КБТ
анти-ЦЦП(+), і СРБ(+)	МТ<ЛФ>СС, КБТ>моноТ	ЛФ чи КБТ
РФ(+)	МТ=ЛФ>СС, КБТ=моноТ	МТ чи ЛФ
РФ(+), і СРБ(+)	МТ=ЛФ>СС, КБТ>моноТ	МТ, ЛФ чи КБТ

Отже, поставлена задача вирішується тим, що, на відміну від прототипу, де вибір першочергового базисного препарату залежить лише від наявності протипоказань до метотрексату, а значення групи чинників несприятливого прогнозу береться до уваги лише через 3-6 міс. малоефективної базисної терапії небіологічними засобами, у запропонованому способі лікування раннього ревматоїдного артриту враховуються вихідні лабораторні показники з метою вибору для конкретного пацієнта найефективнішого базисного препарату вже на етапі первинного призначення.

Отримані результати дозволяють рекомендувати запропонований спосіб до впровадження в практичну медицину.

Спосіб був апробований в ревматологічних відділеннях № 1 і № 2 Олександрівської клінічної лікарні м. Києва, відділенні кардіоревматології клініки кардіології ГВМКЦ "ГВКГ" м. Києва, ревматологічному відділенні Київської міської клінічної лікарні № 3, на кафедрах внутрішньої медицини № 2 і внутрішніх хвороб стоматологічного факультету Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

Джерела інформації::

1. American College of Rheumatology Recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis / G. S.Kenneth, G. T.Gim, M. P. Nivedita [et al.] / Arth. Rheum. - 2008. - Vol. 59. - P. 762-784.

2. Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis / V.P.Nell, K.P.Machold, G.Eberl [et al.] // Rheumatology (Oxford). - 2004. - Vol. 43. - P. 906-914.

3. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT) / B. Combe, R. Landewe, C.Lukas [et al.] // Ann. Rheum. Dis. - 2007. - Vol. 66. - P. 34-45.

4. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs / J.S.Smolen, R.Landewe, F.C.Breedveld [et al.] // Ann Rheum Dis. - 2010. - Vol. 69. - P. 964-975.

5. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update / J.S.Smolen, R. Landewe, F.C Breedveld [et al.] // Ann Rheum Dis. - 2013. - Vol. 0. - P. I-18.

6. Genetic predisposition of the severity of joint destruction in rheumatoid arthritis: a population-based study / R. Knevel, G.Grondal, T.W.J.Huizinga [et al.] // Ann Rheum Dis. - 2012. - Vol. 71. - P. 707-709.

7. Management of Early Rheumatoid Arthritis / R. Madhok, J.Argyle, M.Brandon [et al.] // SIGN Publication. - 2011.- Vol. 123. - P. 1-27 (<http://www.sign.ac.uk/pdf/sign123.pdf>).

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб лікування хворих з раннім ревматоїдним артритом шляхом призначення монотерапії одним з базисних препаратів (метотрексат, лефлуномід, сульфасалазин) чи комбінованої базисної терапії, який **відрізняється** тим, що вибір оптимального варіанту базисної терапії здійснюють не лише з урахуванням наявності протипоказань до призначення метотрексату, але й вихідних лабораторних характеристик захворювання: за наявності антитіл до циклічного цитрулінованого пептиду, незалежно від інших характеристик, призначають лефлуномід чи комбіновану базисну терапію; за відсутності антитіл до циклічного цитрулінованого пептиду, підвищеного рівня С-реактивного білка та наявності ревматоїдного фактора, а також у хворих із системними проявами призначають метотрексат чи лефлуномід; за відсутності антитіл до циклічного цитрулінованого пептиду та наявності ревматоїдного фактора і підвищеного рівня С-реактивного білка призначають метотрексат чи лефлуномід чи комбіновану базисну терапію; за відсутності антитіл до циклічного цитрулінованого пептиду та ревматоїдного фактора призначають будь-який варіант базисної терапії.

---

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

---

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