



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **89820** (13) **U**  
(51) МПК (2014.01)  
**A61B 19/00**  
**A61K 38/00**

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки:	<b>u 2013 15403</b>	(72) Винахідник(и):	<b>Яременко Олег Борисович (UA), Микитенко Галина Михайлівна (UA)</b>
(22) Дата подання заявки:	<b>30.12.2013</b>	(73) Власник(и):	<b>НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ, бул. Шевченка, 13, м. Київ-4, 01601 (UA)</b>
(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 ПІЗНІМ РЕВМАТОЇДНИМ АРТРИТОМ

### (57) Реферат:

Спосіб лікування хворих з пізнім 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; у серонегативних за антитілами до циклічного цитрулінованого пептиду хворих призначають метотрексат чи лефлуномід чи комбіновану базисну терапію; за відсутності ерозивних змін на рентгенограмах та системних проявів незалежно від інших характеристик призначають будь-який варіант базисної монотерапії; хворим із системними проявами за відсутності ерозивних змін на рентгенограмах призначають метотрексат чи лефлуномід.

UA 89820 U



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

Ревматоїдний артрит є найбільш розповсюдженою формою запального захворювання суглобів, що, за відсутності адекватної базисної терапії, швидко призводить до прогресування хвороби та інвалідизації пацієнтів [6]. Патофізіологічно обґрунтовано і в клінічних умовах доведено, що ефективність базисної терапії тим вища, чим раніше вона призначена [2, 7]. Однак в реальній клінічній практиці раннє призначення базисної терапії лімітовано часом звернення пацієнта до ревматолога [3], нерідко ініціація базисної терапії відбувається на етапі пізнього ревматоїдного артриту, коли ефективність більшості базисних препаратів знижується. Тому вирішальне значення має вибір оптимального з точки зору клінічної та антидеструктивної дії базисних препаратів для конкретного хворого з тривалістю захворювання понад 2 роки. 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 пізньому ревматоїдному артриті фактори ризику несприятливого прогнозу розглядаються на груповому рівні, узагальнено, без конкретизації їх значення для конкретного пацієнта.

Найбільш близьким до способу, що заявляється, вибраним як прототип, є призначення метотрексату, як препарату першого вибору для проведення небіологічної базисної терапії, а за наявності протипоказів до нього - 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.

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 пізнім ревматоїдним артритом.

Про інші способи передбачення відповіді на застосування небіологічних базисних засобів та, з урахуванням цього, призначення конкретного, потенційно найефективнішого БП хворому з пізнім РА в літературі не повідомляється.

Поставлена задача вирішується тим, що у відомому способі, шляхом призначення монотерапії одним з базисних препаратів (метотрексат, лефлуномід, сульфасалазин) чи комбінованої базисної терапії, згідно з корисною моделлю, 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; у серонегативних за антитілами до циклічного цитрулінованого пептиду хворих призначають метотрексат чи лефлуномід чи комбіновану базисну терапію; за відсутності ерозивних змін на рентгенограмах та системних проявів незалежно від інших характеристик призначають будь-який варіант базисної монотерапії; хворим із системними проявами за відсутності ерозивних змін на рентгенограмах призначають метотрексат чи лефлуномід.

Для вирішення поставленої задачі нами було обстежено 192 хворих з пізнім ревматоїдним артритом (з тривалістю хвороби понад 2 років), які в якості базисного лікування отримували один з чотирьох можливих варіантів базисної терапії: метотрексат в дозі 15-20 мг/тиж., лефлуномід 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 делагілом або плаквенілом (Дел/Пл) чи з сульфасалазаном, рідше призначались лефлуномід з метотрексатом, лефлуномід з сульфасалазаном, лефлуномід з Дел/Пл та сульфасалазаном з Дел/Пл) (таблиця 1).

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 дискримінантних факторів були використані показники з найбільшим коефіцієнтом прогностичної значущості.

Таблиця 1

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

Показники	Група хворих залежно від призначеної БТ.			
Середня початкова доза ГК, мг/добу ( $M \pm m$ )	13,6 $\pm$ 0,86	13,7 $\pm$ 0,86	13,3 $\pm$ 1,09	14,4 $\pm$ 1,21
	МТ (n=46)	ЛФ (n=49)	СС (n=33)	КБТ (n=64)
Жінки, %	84,8	89,8	90,9	87,5
Чоловіки, %	15,2	10,2	9,10	12,5
Вік, роки ( $M \pm m$ )	52,5 $\pm$ 1,44	48,5 $\pm$ 1,52	50,2 $\pm$ 2,14	51,4 $\pm$ 1,36
Тривалість РА, міс ( $M \pm m$ )	78,5 $\pm$ 10,1	101,6 $\pm$ 10,4	73,1 $\pm$ 10,3	85,5 $\pm$ 7,65
Серопозитивні за РФ, %	58,7	63,3	63,6	68,8
Серопозитивні за анти-ЦЦП, %	69,6	71,4	75,8	76,6
DAS28 ( $M \pm m$ )	6,37 $\pm$ 0,15	6,33 $\pm$ 0,16	5,92 $\pm$ 0,17	6,07 $\pm$ 0,16
ГК перорально, %	69,6	65,3	51,5	70,3

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

Згідно з отриманими нами даними, до факторів, що впливають на клінічну ефективність лікування та рентгенологічне прогресування хвороби, належать наявність анти-ЦЦП (значущість фактора ( $B$ )=9,82,  $p < 0,01$ ), рівень анти-ЦЦП ( $B$ =3,81,  $p < 0,01$ ), загальний рентгенологічний рахунок ( $B$ =0,87,  $p < 0,05$ ), підвищений титр С-реактивного білка (СРБ) ( $B$ =8,29,  $p < 0,01$ ) та величина ШОЕ на вихідному етапі ( $B$ =0,25,  $p < 0,05$ ). Менш вагомими, проте достовірними чинниками-предикторами несприятливого перебігу РА були наявність системних проявів, ступінь активності ревматоїдного артриту та титр РФ.

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, ерозій на рентгенограмах, РФ, системних проявів, рівень С-реактивного білка, активність хвороби).

Згідно з отриманими результатами, наведеними в таблиці 2, ефективність метотрексату, лефлуноміду, сульфасалазину та комбінованої базисної терапії є співставною при I ст. акт. пізнього 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 та ерозій на рентгенограмах незалежно від інших характеристик більш ефективними виявилися лефлунамід та комбінована базисна терапія, за відсутності анти-ЦЦП та наявності ерозій на рентгенограмах і РФ препаратами вибору є метотрексат, лефлунамід та комбінована базисна терапія, за відсутності ерозивних змін на рентгенограмах та наявності системних проявів найвища ефективність спостерігалась при застосуванні метотрексату та лефлунаміду. У хворих без ерозивних змін на рентгенограмах з II-III ст. акт. пізнього ревматоїдного артриту наявність анти-ЦЦП чи РФ не впливала на ефективність різних варіантів базисної терапії.

Таблиця 2

Порівняльна ефективність базисних препаратів і визначення препарату вибору при пізньому 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	MT чи ЛФ
РФ(-) і анти-ЦЦП(-)	MT=ЛФ=СС, КБТ=моноТ	MT, ЛФ чи СС
з наявністю ерозій на рентгенограмах і анти-ЦЦП	MT<ЛФ>СС, КБТ>моноТ	ЛФ чи КБТ
з наявністю ерозій на рентгенограмах і РФ	MT=ЛФ>СС, КБТ>моноТ	MT, ЛФ чи КБТ
без ерозивних змін на рентгенограмах	MT=ЛФ=СС, КБТ=моноТ	MT, ЛФ чи СС

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 пізнього ревматоїдного артриту враховуються вихідні клініко-лабораторні та рентгенологічні показники з метою вибору для конкретного пацієнта найефективнішого базисного препарату.

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.

Література:

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. Delays in assessment of patients with rheumatoid arthritis: variations across Europe / K.Raza, R.Stack, K. Kumar [et al.]// Ann Rheum Dis. - 2011. - Vol. 70. - P. 1822-1825.

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. 1-18.

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

7. Timing the therapeutic window of opportunity in early rheumatoid arthritis: proposal for definitions of disease duration in clinical trials / K.Raza, T. P.Saber, T. K. Kvien [etal.] //Ann Rheum Dis. - 2012. - Vol. 71. -P. 1921-1923.

5

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб лікування хворих з пізнім 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; у серонегативних за антитілами до циклічного цитрулінованого пептиду хворих призначають метотрексат чи лефлуномід чи комбіновану базисну терапію; за відсутності ерозивних змін на рентгенограмах та системних проявів незалежно від інших характеристик призначають будь-який варіант базисної монотерапії; хворим із системними проявами за відсутності ерозивних змін на рентгенограмах призначають метотрексат чи лефлуномід.

---

Комп'ютерна верстка В. Мацело

---

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