



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **90012** (13) **U**
(51) МПК (2014.01)
A61P 29/00
A61P 31/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2013 13941	(72) Винахідник(и): Комарова Олена Борисівна (UA)
(22) Дата подання заявки: 02.12.2013	(73) Власник(и): Комарова Олена Борисівна,
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 12.05.2014	кв. Димитрова, 33/136, м. Луганськ, 91031 (UA)
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 12.05.2014, Бюл.№ 9	

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ З ВАЖКИМ ПЕРЕБІГОМ

(57) Реферат:

Спосіб лікування хворих на ревматоїдний артрит з важким перебігом шляхом призначення базисного лікування (базисні препарати, нестероїдні протизапальні препарати, глюкокортикоїди), при якому для підвищення ефективності терапії пацієнтам додатково до базисної терапії призначають блокатор альдостерону - спіронолактон в дозі 25-50 мг на добу впродовж 12 місяців, що призводить до покращення перебігу захворювання та зменшення темпів утворення ерозій у суглобах.

UA 90012 U

Корисна модель належить до галузі медицини і може бути використана в ревматології, терапії та інших напрямках клінічної медицини для лікування хворих на ревматоїдний артрит з важким перебігом.

Ревматоїдний артрит (РА) - аутоімунне захворювання, яке характеризуються ерозивно - деструктивним процесом у суглобах та призводить до ранньої інвалідизації хворих, зниження якості життя та низькою частотою досягнення ремісії при використанні методів стандартної базисної терапії (Н.М. Шуба, 2007). Вивчення нових ланок патогенезу РА та розробка ефективного комплексного лікування є актуальною задачею для сучасної ревматології.

Відомо, що альдостерон (АЛД) має прозапальні та профібротичні властивості, стимулюючи вироблення деяких цитокінів та ангіогенез, молекул адгезії та різних факторів росту. У експериментальних дослідженнях показано, що АЛД стимулює активність NF- κ B, експресію міжклітинних молекул адгезії (ICAM-1), а також фактора росту фібробластів (FGF) (Terada Y. et al., 2008; Severa B. et al., 2009), стимулюючи проліферацію фібробластів і знижує можливість апоптозу цих клітин, що є одним з важливих етапів у прогресивному зростанні маси пануса та ерозії хряща при РА.

Блокатор альдостерону - спіронолактон зменшує експресію прозапальних цитокінів, оксидативний стрес, гіпертрофічне реконструювання та стимулює ефекти апоптозу різних клітин (Ulrik S.S. et al., 2006).

Ультразвукове дослідження суглобів (УЗД) дозволяє діагностувати РА на ранніх стадіях, виявляти маркери ранньої деструкції суглобів та моніторувати ефективність терапії. УЗД суглобів з доплером є методом візуалізації ангіогенезу пануса, як предиктора кісткових ерозій і прогнозування важкого перебігу РА (Борткевич О.П., Коваленко В.М., 2006; Назаренко Г.І., 2007).

Таким чином, АЛД впливає на експресію прозапальних цитокінів, сприяє проліферації фібробластів, може посилювати ангіогенез пануса, що веде до важкого перебігу захворювання, тому використання блокаторів альдостерону доцільно в комплексній терапії РА з важким перебігом.

Відомий спосіб лікування РА [Пат. 38268 Україна, МПК (2008) Спосіб лікування ревматоїдного артриту / О.В. Яременко, Г.М. Микитенко; заяв. № U200811661; опубл. 25.12.2008, Бюл. №24], що включає застосування базисної терапії на основі визначення рівня антитіла до циклічного цитрулінованого пептиду (аЦЦП) у крові хворих, при наявності антитіл призначають комбіновану базисну терапію, а саме метотрексат у дозі 15 мг/тиждень та сульфасалазин 2 г/добу або метотрексат у дозі 15 мг/тиждень та лефлуномід 20 мг/добу довготривало. Недоліком відомого способу є відсутність врахування інших ланок патогенезу РА, недостатня ефективність призначення тільки базисного лікування для зменшення кісткової деструкції. Мета пропонованого нами методу - удосконалити спосіб лікування РА з важким перебігом, шляхом призначення додатково до базисної терапії блокатору АЛД- спіронолактону, для забезпечення підвищення ефективності лікування та зменшення темпів ерозивно - деструктивних процесів у суглобах.

Суть корисної моделі полягає в тому, що включення до комплексної терапії РА спіронолактону в дозі 25-50 мг на добу впродовж 12 місяців призводить до покращення клінічного перебігу основного захворювання, зменшення новоутворення ерозивних змін у суглобах. Це відбувається за рахунок зменшення активності запального процесу, факторів росту та ангіогенезу у синовіальній оболонки.

При розробці корисної моделі було обстежено 93 хворих на РА (верифікація діагнозу згідно з критеріями ACR/EULAR, 2010), с важким перебігом: «+» по аЦЦП (>20 МО/мл), «+» СРБ (> 6мг/мл), DAS28 > 3,6, HAQ > 1,5. Серед обстежених було 11 чоловіків і 81 жінка, середній вік становив 42,82±10,2 років, середня тривалість захворювання 3,82±3,43 років.

Всі обстежені пацієнти методом випадкової вибірки були розподілені на дві групи: I - 47 пацієнтів отримували стандартну терапію РА, згідно з протоколами лікування ревматичних захворювань, II-46 пацієнтів отримували впродовж 12 місяців комплексне лікування, яке включало стандартну терапію з додаванням блокатора альдостерону - спіронолактону 25-50 мг на добу. Початкова доза становила 50 мг на добу тривалістю 2 тижні, потім дозу коригували залежно від вмісту калію в сироватці крові. Пацієнти I та II групи статистично не відрізнялися по всім досліджуваним показникам до лікування. Статистичний аналіз отриманих результатів проводили в системі Statistica, версія 8.0 (StatSoft., USA). Використовувалися непараметричні методи: медіана (Me), нижній і верхній квартиль (LQ; UQ), тест Манна- Уїтні (U), використовували критерій χ^2 , відмінності вважали достовірними при $p \leq 0,05$.

Було проведено аналіз показників активності запального процесу: швидкість осідання еритроцитів (ШОБ), С реактивний білок (СРБ), індекс активності захворювання DAS28, фактор

некрозу пухлини альфа (TNF- α); цитокіновий профіль: альдостерон (ALD), фактор росту фібробластів (FGF) - маркер проліферації, судинний ендотеліальний фактор росту (VEGF) та молекула міжклітинної адгезії (ICAM-1) - маркери ангіогенезу, до та після лікування в досліджуваних групах (Таблиця 1, 2). Визначення концентрації цитокінів в крові здійснювали імуноферментним аналізом за допомогою дослідних наборів TNF- α та VEGF (Вектор-Бест, Росія), ICAM - 1 (Diacclone, Франція), FGF й ALD (Diagnostic, Канада).

При аналізі динаміки показників запалення до і після лікування в досліджуваних групах (табл. 1) було виявлено, що зниження ШСШ достовірно знижувалося в обох групах після лікування. Зменшення TNF- α ($p < 0,01$) і DAS 28 ($p < 0,05$) було статистично значиме у II групі при порівнянні з результатами лікування I групи. Слід відзначити тенденцію значного зменшення СРБ після лікування у II групі, проте статистичної достовірності не було встановлено.

Таблиця 1

Динаміка показників активності
запального процесу після лікування в досліджуваних групах Ме (LQ; UQ)

Показники	I група (n=47)			II група (n=46)			U	P
	До	Після	Приріст (%)	До	Після	Приріст (%)		
ШОЕ, мм/год.	28 (18; 35,5)	20* (13,5; 28)	-29	25 (15; 33)	18* (12; 20,5)	-28	1342,5	0,071
СРБ, мг/мл	18,1 (10; 36,3)	13,9* (6; 25,65)	-23	18,1 (12,9; 24,3)	11,3* (8,15; 14)	-38	1332,5	0,085
TNF α , пг/мл	2,1 (1,75; 2,8)	2 (1,55; 2,5)	-3	1,8 (1,3; 2,3)	1,5* (1,05; 1,95)	-17	1558	0,001
DAS28	4,9 (4,22; 5,59)	4,72 (4,08; 5,26)	-3	4,87 (4,14; 5,78)	4,26* (3,32; 4,97)	-10	1364	0,044

* - відмінності достовірні після лікування у межах однієї групи, $p < 0,05$;

Аналіз змін концентрації цитокінів у крові після лікування в досліджуваних групах (табл. 2) показав, що у пацієнтів I групи не було виявлено статистично значущих змін, і навіть була тенденція до збільшення АД та VEGF, у II групі істотно знижувалися VEGF, АД, FGF й ICAM-1 ($p < 0,001$).

Таблиця 2

Динаміка цитокінів після лікування в досліджуваних групах Ме (LQ; UQ)

Показники	I група(n=47)			II група (n=46)			U	P
	До	Після	Приріст	До	Після	Приріст		
АД, пг/мл	189,1 (159,63; 233,76)	194 (167,8; 239,7)	3	189,25 (160,63; 235,88)	157,4* (132,65; 197,82)	-17	1589	0,001
ІСЛМ-1, пг/мл	8,2 (7,2; 10)	8,2 (6,9; 9,89)	0	7,66 (6,14; 8,85)	6,34* (5,37; 7,21)	-17	1727,5	0,001
VEGF, пг/мл	467,5 (289,3; 621,8)	478,3 (283; 612,5)	2	455,1 (269; 518,55)	245,6* (200,05; 355,85)	-31	1596,5	0,001
FGF, пг/мл	24,3 (20,23; 28,7)	23,6 (20,8; 27,55)	-3	23,2 (20,28; 27,47)	19,7* (17,85; 23,4)	-15	1559,5	0,001

* - відмінності достовірні після лікування у межах однієї групи, $p < 0,05$

Всім пацієнтам було проведено УЗД суглобів кистей і періартикулярних структур м'яких тканин при первинному огляді і через 12 місяців проведеної терапії (табл. 3). Методика УЗД суглобів, розроблена робочою групою Асоціації ревматологів України і затверджена МОЗ України в 2008р., включала оцінку суглобових поверхонь (наявність кіст, ерозій, інших дефектів),

- наявність випоту, товщину синовіальної оболонки (СО), оцінку навколосуглобових структур в режимі сірої шкали та при використанні енергетичного доплеру. УЗД суглобів проводилося за допомогою ультразвукового апарата "ESAOTE MyLAB40" (Нідерланди) з лінійним датчиком 7 см, частотою 7,5 МГц. Оцінка васкуляризації пануса проводилася за методикою, запропонованої М.Нау et al. (1999), що включає 3 -х бальну шкалу: 0 - відсутність візуалізації пануса/кольорових сигналів на отриманому зображенні в аналізованій області, 1 - незначний панус та/або поодинокі кольорові сигнали, 2 - помірна візуалізація пануса або помірна кількість кольорових сигналів, 3 - максимальна візуалізація пануса та/або висока щільність кольорових сигналів.

Таблица 3

Ультразвукові зміни суглобів в досліджуваних групах, п/(%)

Ультразвукові показники	I група(n=47)		II група (n=46)	
	До	після	До	після
Випот в порожнину суглобу	42(91,3)	33(71,7)*	41 (85,1)	24(50,1)*#
Зміни СО: - потовщення	41 (89,1)	32 (69,6)*	40(85,1)	29(61,7)*
наявність кровотоку	27 (57,4)	19(41,3)	28 (59,6)	17(36,2)*
Оцінка гіперваскуляризації:				
0 балів:	4(8,51)	7(15,2)	5(10,64)	14(29,8)*
1 бал:	28(61,7)	20 (43,5)	29(61,7)	25 (53,2)
2 бала:	12(25,53)	15(32,6)	10(21,27)	8(17,02) 0
3 бала:	2 (4,267)	4 (8,7)	3 (6,38)	
Наявність панусу	38 (82,6)	40(86,9)	39 (82,98)	31 (65,96)#
Кістково-хрящеві ерозії	28 (60,87)	32 (69,56)	31 (65,96)	31 (65,96)

Примітка:

* - відмінності достовірні між УЗ-показниками до та після лікування в межах однієї групи;

- відмінності достовірні між УЗ-показниками після лікування між двома обстеженими групами.

10

- При аналізі динаміки показників УЗД суглобів до і після лікування в досліджуваних групах (табл. 3), було встановлено: випіт у порожнину суглоба зменшувався в обох групах: I ($\chi^2=4,62$, $p=0,032$) і II ($\chi^2=12,7$, $p<0,001$), але показник після лікування в II групі достовірно відрізнявся від ідентичного в I групі ($\chi^2=3,94$, $p=0,045$); регрес товщини СО після лікування був відзначений в обох групах ($\chi^2=4,25$, $p=0,04$; $\chi^2=5,45$, $p=0,02$, відповідно), однак кровотік достовірно зменшувалася тільки в II групі ($\chi^2=4,26$, $p=0,04$). Вогнища васкуляризації за шкалою М. Нау et al. після лікування перерозподілялися в обох групах, однак статистично достовірно було збільшення кількості пацієнтів з 0 балів після лікування в II групі ($\chi^2=4,22$, $p=0,04$). Кількість хворих з панусом вірогідно зменшувалася після лікування в II групі порівняно з I групою ($\chi^2=4,57$, $p=0,032$). Кількість пацієнтів з ерозіями в II групі після лікування не змінювалась, а в I групі у 4 (8,7 %) пацієнтів з'явилися нові кістково-хрящеві ерозії, що не були зафіксовані до початку лікування.

15

20

- Комплексна терапія Р А з додаванням спіронолактону позитивно впливає на зниження концентрації в крові TNF- α на 17 %, ICAM-1 та FGF в 1,5 раза, VEGF в 2 рази у відмінності від стандартної терапії, що сприяє зменшенню DAS28 більше $>0,6$, по оцінці ефективності лікування EULAR вважається задовільним. Також було встановлена позитивна динаміка показників УЗД суглобів, а саме, значніше зменшується випіт в порожнину суглоба на 30 %, в 1,5 рази регресує товщина СО та ступінь її васкуляризації, що сприяє зниженню швидкості зростання панусу та гальмує утворення нових кістково-хрящових ерозій у порівнянні з стандартною терапією (без використання спіронолактону у 8,7 % хворих були виявлені нові ерозії).

25

30

- Таким чином, запропонований спосіб додання до базисного лікування ревматоїдного артриту блокатора альдостерону спіронолактону призводить до значного покращення маркерів запального процесу, показників УЗД суглобів, зменшення концентрації факторів зросту та маркерів ангіогенезу у хворих на ревматоїдний артрит з важким перебігом, що підвищує ефективність лікування та сприяє зменшенню темпів ерозивних процесів у суглобах.

35

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- 5 Спосіб лікування хворих на ревматоїдний артрит з важким перебігом шляхом призначення базисного лікування (базисні препарати, нестероїдні протизапальні препарати, глюкокортикоїди), який **відрізняється** тим, що для підвищення ефективності терапії пацієнтам додатково до базисної терапії призначають блокатор альдостерону - спіронолактон в дозі 25-50 мг на добу впродовж 12 місяців, що призводить до покращення перебігу захворювання та зменшення темпів утворення ерозій у суглобах.
- 10

Комп'ютерна верстка І. Мироненко

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