



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **58627** (13) **U**  
(51) МПК  
**A61K 31/425 (2011.01)**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ**ОПИС**  
**ДО ПАТЕНТУ**  
**НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**видається під  
відповідальність  
власника  
патенту**(54) СПОСІБ КОРЕКЦІЇ АТЕРОСКЛЕРОТИЧНИХ УРАЖЕНЬ ТА ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ**

1

2

(21) u201006485

(22) 28.05.2010

(24) 26.04.2011

(46) 26.04.2011, Бюл.№ 8, 2011 р.

(72) ІВАНИЦЬКИЙ ІГОР ВАЛЕРІЙОВИЧ, ЖДАН  
ВЯЧЕСЛАВ МИКОЛАЙОВИЧ, АНДРОСОВ ЄВГЕН  
ДМИТРОВИЧ(73) ІВАНИЦЬКИЙ ІГОР ВАЛЕРІЙОВИЧ, ЖДАН  
ВЯЧЕСЛАВ МИКОЛАЙОВИЧ, АНДРОСОВ ЄВГЕН  
ДМИТРОВИЧ**(57)** 1. Спосіб корекції атеросклеротичних уражень та інсулінорезистентності у хворих на ревматоїдний артрит з метаболічним синдромом, що включає введення нестероїдних протизапальних препаратів, глюкокортикоїдів і лефлуноміду, який **відрізняється** тим, що пацієнтам додатково вводять активатор рецепторів PPAR $\gamma$  - піоглітазон.2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що піоглітазон вводять усередину по 15 мг 1 раз на добу протягом 4-6 місяців поспіль, у залежності від досягнутого ефекту.

Корисна модель відноситься до галузі медицини, а саме до внутрішніх хвороб.

Актуальність предмету корисної моделі пов'язана зі значним розповсюдженням ревматоїдного артриту (РА) у різних країнах світу, у тому числі в Україні. Протягом п'яти років з моменту встановлення діагнозу 50% хворих на РА стають інвалідами, 10% з них досягають стану інвалідності протягом перших двох років. Майже 90% пацієнтів з агресивною формою захворювання стають непрацездатними й складають 15-20% від загальної когорти інвалідів. Середня тривалість життя хворих із зазначеною патологією зменшується на 7 років у чоловіків і на 3 роки в жінок. Одним із найчастіших вісцеральних проявів РА є ураження серцево-судинної системи, виникнення яких пов'язане насамперед з раннім розвитком атеросклерозу (АС). АС - це не просто результат порушення ліпідного обміну. В його патогенезі важливу роль відіграє запалення, яке може запускати й механізми розвитку коронарної недостатності. Наявність і рівень активності неспецифічного запалення при РА досить часто сполучається з розвитком метаболічного синдрому (МС), розповсюдженість якого становить від 15 до 25% серед населення, з піком розвитку захворювання в молодому й середньому віці (25-40 років). Існують дані про резистентність до інсуліну у хворих на РА, ризик розвитку серцево-судинних подій в яких у 3 рази вище, ніж у загальній популяції. РА й МС, за умов їх поєднання, є

одним з найбільш несприятливих у прогностичному плані захворювань.

Призначення існуючої базисної терапії впливає на атеросклеротичне ураження судин у хворих на РА переважно за рахунок збільшення рівня антиоксидантного захисту, а також зниження запальних процесів і рівня перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), у той час як дисліпідемія, збільшення рівня інсулінорезистентності (ІР) і порушення функції ендотелію, які є основними з патогенетичних складових розвитку АС, зберігаються як у хворих з високою активністю, так і при зниженні активності захворювання. Деякі механізми дії протиревматичних препаратів навіть можуть сприяти формуванню атеросклеротичних змін і виникненню коронарної недостатності. Тому, враховуючи наявність спільних ланок у патогенезі розвитку РА, МС та АС, імовірність патогенетичної обумовленості послідовного розвитку й підвищення важкості перебігу цих захворювань при їх поєднанні, вельми важливо є розробка раціональних способів корекції метаболічних порушень при даній коморбідній патології.

Існує спосіб корекції атеросклеротичних уражень та ІР у хворих на РА з МС, який включає призначення пацієнтам нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) - традиційних засобів першої лінії при РА для зменшення болю в суглобах та їх припухлості, а також для покращення їх функції, що пригнічують синтез або зменшують активність прозапальних цитокінів шляхом інгібування цикло-

(19) **UA** (11) **58627** (13) **U**

оксигенази - ферменту, який регулює біотрансформацію арахідонової кислоти в простагландини [Шуба Н. М. НПЗП при довготривалому застосуванні у пацієнтів з ревматичними хворобами суглобів: порівняльна оцінка ефективності та безпечності / Н.М. Шуба, О.Л. Борткевич, А.К. Галицька // Врачебная практика. - 2000. - №4. - С. 10-15].

Однак НПЗП, хоча й здатні впливати на чутливість до інсуліну, не змінюють перебіг основного захворювання й не попереджують руйнації суглобів, а тому є засобами симптоматичної терапії РА. До того ж, під впливом НПЗП підвищується рівень атерогенних ліпопротеїдів і холестерину, що є негативним у плані розвитку АС. Особливе значення потенційні «судинні» ефекти НПЗП, можуть мати в осіб з підвищеним ризиком кардіоваскулярних ускладнень, наприклад, у пацієнтів похилого віку, із супутніми (артеріальна гіпертензія (АГ), ішемічна хвороба серця (ІХС), цукровий діабет (ЦД) тощо) захворюваннями, а також із запальними ревматичними захворюваннями, передусім РА.

Відомий спосіб корекції атеросклеротичних уражень та ІР у хворих на РА з МС шляхом призначення їм глюкокортикоїдів (ГК), що мають антипроліферативний ефект, і молекулярний механізм дії яких реалізується шляхом регуляції експресії ряду генів на транскрипційному й посттранскрипційному рівнях, а також у негеномних ефектах, які проявляються при використанні високих доз препаратів, вони пригнічують синтез або зменшують активність прозапальних цитокінів шляхом інгібування фосфоліпази [Яременко О. Б. Глюкокортикоїди в ревматології: современная номенклатура дозовых режимов и рациональное применение / Яременко О. Б. // Український ревматологічний журнал. - 2002. - № 3. - С. 20-26].

Але вживання ГК з одного боку призводить до зменшення активності запалення, з іншого - до розвитку й посилення ІР, ЦД, кардіоваскулярних захворювань, остеопорозу, АС, у результаті впливу на метаболізм ліпідів, підвищення рівня глюкози й артеріального тиску (АТ), а також інших побічних ефектів (загалом у 25% випадків) навіть при нетривалому курсі. Особливо високий ризик розвитку побічних ефектів спостерігається в осіб похилого віку.

Тому був запропонований спосіб корекції атеросклеротичних уражень та ІР у хворих на РА з МС, що передбачає введення «золотого стандарту» терапії РА - метотрексату, який є найбільш ефективним у пацієнтів із системними проявами захворювання, а також у випадку його суглобової форми з помірною й середньою активністю [Насонов Е. Л. Метотрексат. Перспективы применения в ревматологии / Насонов Е. Л. - М.: Филоматис, 2005. - 196 с.; Рекомендации Европейской антиревматической лиги (EULAR) по лечению при раннем артрите: отчет специальной комиссии постоянного комитета по международным клиническим исследованиям, включая терапевтические (ESCISIT) / B. Combe, R. Landewe, C. Lukas [и др.] // Український ревматологічний журнал. - 2007. - №3. - С. 15-31].

Однак призначення цього препарату, хоча й дозволяє знизити смертність хворих на РА на 40-

50%, у той же час підвищує рівень гомоцистеїну, що токсично впливає на ендотелій та є незалежним позаклітинним фактором ризику розвитку серцево-судинних захворювань - інфаркту міокарду, інсульту й венозної тромбоемболії, АС. Крім того, можливі токсичні ефекти метотрексату небезпечні й включають пригнічення кісткового мозку, гепатотоксичність, інтерстиціальний пневмоніт, легеневий фіброз, підвищену чутливість до інфекційних захворювань, а також псевдосенситивність до сонця. Нарешті, всмоктування препарату в товстому кишечнику з часом знижується, тому для підтримки контролю за захворюванням оральну дозу метотрексату часто необхідно підвищувати при тривалому використанні, яке, до того ж, призводить до розвитку гіпертрофії міокарду лівого шлуночка (ЛШ) в 39,3% випадків, сприяє зриву компенсаторних механізмів систоли й збільшенню жорсткості камери ЛШ.

У зв'язку з цим був також запропонований спосіб корекції атеросклеротичних уражень та ІР у хворих на РА з МС, що включає призначення пацієнтам сучасного базисного антиревматичного препарату лефлуноміду всередину спочатку по 100 мг 1 раз на добу протягом 3 днів із переходом на підтримуючу дозу засобу - 20 мг 1 раз на добу протягом 4-6 місяців поспіль, який модифікує РА, зменшуючи його гостроту перебігу й прогресування, діє як імуномодуляторний агент, інгібуючи клітинний цикл, на відміну від цитотоксичного ефекту інших базисних препаратів [Іголкина Е.В. Возможности лефлуномида в лечении ревматоидного артрита / Е.В. Иголкина, Н.В. Чичасова // Русский медицинский журнал. - 2007. - №8. - С. 664-670].

Цей спосіб найбільш ефективний з існуючих і тому обраний в якості прототипу.

До недоліків прототипу відноситься те, що, хоча лефлуномід і перевершує всі інші базисні засоби за тривалістю ремісії РА, лікувальний ефект у нього починає проявлятися тільки через 4 тижні, у хворих як з високою активністю, так і при зниженні активності захворювання він не впливає на рівень ІР, зберігає дисліпідемію й порушення функції ендотелію, які є основними із патогенетичних складових розвитку АС.

Задачею корисної моделі було підвищення ефективності відомого способу корекції атеросклеротичних уражень та ІР у хворих на РА з МС і прискорення досягнення ремісії патологічного процесу. Указана задача досягається шляхом додаткового введення хворим на РА з МС активатора рецепторів, що активують проліферацію пероксисом (PPAR $\gamma$ ) - піоглітазону.

Піоглітазон (Піоглар, виробництва фірми Ranbaxy) відноситься до препаратів групи тiazолідиніонів, механізм дії яких ґрунтується на зниженні ІР адипоцитів і міоцитів. Вони поліпшують периферичну дію інсуліну й позитивно впливають на функцію ендотелію судин. Ліганди-агоністи PPAR $\gamma$  впливають на ендокринну функцію адипоцитів, пригнічують секрецію TNF $\alpha$  в них, знижують рівень циркулюючого лептину й підвищують продукцію адипонектину, тобто послаблюють фактори, що провокують ІР і запалення, підвищують продукцію факторів, які пригнічують розвиток ІР і

знижують активність запальних процесів. Мутації PPAR $\gamma$  супроводжуються ожирінням, IP, ЦД 2, АГ і гіперліпідемією. PPAR $\gamma$  є модуляторами експресії генів і в інших клітинах - ендотеліальних, гладком'язових клітинах судин, макрофагах. Ліганди-агоністи PPAR $\gamma$  сприяють виходу холестерину (ХС) із макрофагів і пінистих клітин та інгібують продукцію прозапальних цитокінів, незалежно від рівнів інсуліну, глюкози й ліпідів плазми крові пригнічують ріст гладком'язових клітин судин і міграцію ендотеліоцитів зі зменшенням утворення неоінтим в судинній стінці. У розвитку атеросклеротичного ураження судин важливу роль відіграють: дисфункція ендотелію, навантажені окисленими ліпопротеїдами макрофаги й проліферуючі та мігруючі у вогнище ліпідозу й запалення судинної стінки гладком'язові елементи медії. PPAR $\gamma$  експресовані в усіх цих елементах: клітинах ендотелію, гладенької мускулатури судин і макрофагах. Вони відіграють важливу роль в активації й диференціюванні моноцитів і регуляції їх запальної активності. Ліганди PPAR $\gamma$  інгібують запальну активність моноцитів/макрофагів. Введення тіазолідіндіонів пригнічує секрецію останніми медіаторів запалення й селективного інгібітору індукованої NO-синтети. Активация PPAR $\gamma$  призводить до зміни транскрипції генів, що регулюють метаболізм глюкози й ліпідів. Результатом є підвищення активності транспортерів глюкози, зниження експресії гена лептину, зменшення рівня фактора некрозу пухлин  $\alpha$ , який, у свою чергу, збільшує IP і пригнічує секрецію інсуліну  $\beta$ -клітинами, що в сукупності призводить до зниження IP. Встановлено підвищення чутливості до інсуліну під дією тіазолідіндіонів. Агоністи PPAR $\gamma$  мають і позитивну гіполіпідемічну дію - відбувається підвищення рівня ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), зниження концентрації тригліцеридів (ТГ). На фоні прийому агоністів PPAR $\gamma$  відзначається тенденція до нормалізації АТ, поліпшення показників гемостазу, за рахунок зниження синтезу інгібітору активатора плазминогену-1, зниження рівня С-реактивного білка (СРБ), за рахунок зниження експресії цитокінів. Встановлено зниження продукції лептину, який активує імунну систему й викликає гіпертензію та підвищення рівня адипонектину на фоні прийому агоністів PPAR $\gamma$ .

Наша пропозиція щодо додаткового включення піоглітазону в комплекс корекції атеросклеротичних уражень та IP у хворих на РА з МС базується на вперше встановленій нами в експериментальних умовах і потім підтвердженій в клініці закономірності, яка полягає в тому, що використання даного препарату позитивно впливає на метаболічні процеси при цій коморбідній патології, що в клінічному плані обумовлює суттєве покращання стану і якості життя хворих, зменшення в них апетиту, тенденцію до зниження надмірної маси тіла, а в біохімічному плані знижує рівень активності системного запального процесу й IP, нормалізує показники ліпідного профілю, зменшує товщину комплексу інтими-медії загальної сонної артерії (ТКИМ ЗСА) і вираженість ендотеліальної дисфункції, а подекуди й нормалізує її. При цьому, клініко-

патогенетичний ефект спільного введення лефлуноміду й піоглітазону суттєво перевищує просту сумарну фармакологічну дію вказаних препаратів при їхньому окремому введенні пацієнтам з даною сполученою патологією. Раніше піоглітазон при корекції атеросклеротичних уражень та IP у хворих на РА з МС не використовувався.

Заявлений спосіб здійснюється таким чином. Хворому на РА з МС вводять НПЗП і ГК при болях у суглобах, їх припухлості й порушенні функції, а також лефлуномід усередину спочатку по 100 мг 1 раз на добу протягом 3 днів із переходом на підтримуючу дозу препарату - 20 мг 1 раз на добу протягом 5-6 місяців поспіль і додатково - піоглітазон усередину по 15 мг 1 раз на добу протягом того ж строку поспіль, у залежності від досягнутого ефекту. Указана схема введення препаратів, а також курсова доза піоглітазону встановлені нами досвідним шляхом у спеціально проведених дослідженнях і тому теж є предметом корисної моделі.

При розробці заявленого способу корекції атеросклеротичних уражень та IP у хворих на РА з МС нами було обстежено дві групи пацієнтів, рандомізованих за віком, статтю, вираженістю РА й МС. Перша група (основна) включала 26 осіб, яким корекцію здійснювали відповідно до заявленого способу, і друга група (зіставлення) - 11 осіб, яким корекцію проводили згідно відомого способу-прототипу. Отже, хворі основної групи отримували НПЗП, ГК, лефлуномід і піоглітазон, а пацієнти групи зіставлення - лише перші три препарати. Діагноз РА й ступінь активності захворювання встановлювали на основі критеріїв Американської ревматологічної асоціації. Діагноз МС встановлювали згідно критеріїв ВООЗ (1998 р.), АТР III (Adult Treatment Panel III; 2001 р.) і Міжнародної діабетичної федерації (IDF; 2005 р.). Ознаками МС, згідно критеріїв WHO, були ЦД 2 типу, абдомінальне ожиріння, гіпертонічна хвороба, дисциркуляторна енцефалопатія або ІХС. У зв'язку з цим, до початку проведення корекції хворі обох груп підлягали розпитуванню, фізичному обстеженню (у них визначали обсяг активної рухомості в суглобах, індекс маси тіла, масу загальної й вісцеральної жирової тканини), анкетуванню за Стендфорською анкетною оцінкою здоров'я, тестом Lee, шкалою DAS 28, проведенню електрокардіографії (ЕКГ), ехокардіографії (ЕКГ), ультразвукового дослідження (УЗД), дослідження СА, проби Целермаєра-Соренсена), визначенню АТ, частоти серцевих скорочень (ЧСС), ТІМ ЗСА, фракції викиду (ФВ), індексу маси міокарда (ІММ) ЛШ, відносної товщини стінок ЛШ, відсотка укорочення волокон міокарда, рівня якості життя за шкалами HAQ, SF 36, рівня СРБ, загального холестерину (ЗХС) загальних ліпідів (ЗЛ), ТГ, ЛПВЩ, ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), С-пептиду, глюкози, малонового діальдегіду (МДА), каталази, церулоплазміну, лептину й адипонектину, швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), розрахунку показників НОМА й значення коефіцієнта атерогенності. Повторне обстеження хворих на РА з МС проводили через 4-5 місяців після корекції атеросклеротичних уражень та IP у них згідно відомого способу-прототипу

(група зіставлення) і відповідно до заявленого способу (основна група).

При цьому було встановлено, що в обох групах обстежених хворих до початку корекції були однотипові зсуви з боку вивчених клінічних, інструментальних і лабораторних показників.

Так, до початку корекції в основній групі пацієнтів і в групі зіставлення були однотипові зміни з боку показників, що характеризують вираженість ендотеліальної дисфункції, а саме - вірогідне збільшення ТКІМ ЗСА й ТКІМ біфуркації ЗСА, а також вірогідне зниження ендотеліальнезалежної вазодилатації (ЕЗВД) та ендотеліальнезалежної вазодилатації (ЕНВД) у середньому в 1,48; 1,74; 2,28 і 2,86 рази в основній групі й в 1,52; 1,79 (P<0,05); 2,33 і

2,51(P<0,01) рази в групі зіставлення відповідно (таблиця 1).

Після завершення курсу корекції порушень ТКІМ ЗСА й ендотеліальної дисфункції у хворих основної групи відповідно до заявленого способу в них відмічена чітка позитивна динаміка вивчених лабораторних показників, а саме - нормалізація ТКІМ ЗСА й ЕЗВД, а також явна тенденція до того ТКІМ біфуркації ЗСА й ЕНВД (див. табл.1). Достовірно зниження вказаних

показників як на біфуркації, так і на протязі ЗСА демонструє антиатеросклеротичний ефект активації ППАР $\gamma$ , покращення ж результатів ЕЗВД свідчить про якісне поліпшення функції ендотелію, а ЕНВД - про поліпшення функції м'язового шару судин.

Таблиця 1

Вплив заявленого й відомого способів корекції на ТКІМ ЗСА й функції ендотелію у хворих на РА з МС (M $\pm$ m)

Показники ТКІМ ЗСА й функції ендотелію	Норма (n=27)	Групи обстежених		P
		основна (n=26)	зіставлення (n=24)	
ТКІМ ЗСА, мм	0,62 $\pm$ 0,03	<u>0,92<math>\pm</math>0,09**</u> 0,73 $\pm$ 0,08	<u>0,94<math>\pm</math>0,07**</u> 0,93 $\pm$ 0,06**	>0,1 <0,05
ТКІМ біфуркації ЗСА, мм	0,66 $\pm$ 0,02	<u>1,15<math>\pm</math>0,06**</u> 0,92 $\pm$ 0,07	<u>1,18<math>\pm</math>0,05**</u> 1,21 $\pm$ 0,08**	>0,1 <0,01
ЕЗВД, %	11,2 $\pm$ 0,5	<u>4,91<math>\pm</math>0,87***</u> 10,2 $\pm$ 0,92	<u>4,81<math>\pm</math>0,46***</u> 5,7 $\pm$ 0,81***	>0,1 <0,001
ЕНВД, %	23,2 $\pm$ 0,7	<u>8,11<math>\pm</math>0,58***</u> 18,2 $\pm$ 0,61	<u>9,24<math>\pm</math>0,86***</u> 11,2 $\pm$ 0,54***	>0,1 <0,001

Примітка для табл.1-7: вірогідність розбіжностей відносно норми: \* - при p<0,05; \*\* - при p<0,01; \*\*\* - при p<0,001; у чисельнику - значення до початку проведення корекції, у знаменнику - після її завершення; стовпчик P - вірогідність різниці між величинами основної групи й групи зіставлення.

Достовірно зниження вказаних показників як на біфуркації, так і на протязі ЗСА демонструє антиатеросклеротичний ефект активації ППАР $\gamma$ , покращення ж результатів ЕЗВД свідчить про якісне поліпшення функції ендотелію, а ЕНВД - про поліпшення функції м'язового шару судин. У групі зіставлення, якій здійснювали корекцію згідно відомого способу-прототипу, позитивна динаміка цих же показників була менш вираженою. Тому в цих пацієнтів значення ТКІМ ЗСА й ТКІМ біфуркації ЗСА залишалися в 1,5 і 1,83 рази вище за норму, а

величини ЕЗВД та ЕНВД - в 1,96 і 2,07 рази нижче такої.

Як видно з таблиці 2, в обох групах обстежених хворих до початку корекції були однотипові зсуви й з боку показників, які характеризують АТ і стан міокарду ЛШ, а саме - вірогідне зменшення ФВ (у середньому на 9,2% і 7,3%) і % укорочення волокон міокарду (на 32,5% і 30,0%), а також вірогідне збільшення ІММ ЛШ (на 22,0% і 22,8%), відносної товщини стінок (на 13,5% і 10,8%), систолічного тиску (на 19,4% і 20,4%) і діастолічного тиску (на 13,3% і 12,5%) в основній групі й групі зіставлення відповідно.

Таблиця 2

Вплив заявленого й відомого способів корекції на рівень АТ і гіпертрофію міокарду ЛШ у хворих на РА з МС (M $\pm$ m)

Показники АТ і трофіки міокарду ЛШ	Норма (n=27)	Групи обстежених		P
		основна(n=26)	зіставлення (n=24)	
1	2	3	4	5
Фракція викиду, %	59,23 $\pm$ 1,34	<u>53,77<math>\pm</math>1,56*</u> 58,21 $\pm$ 1,36	<u>54,92<math>\pm</math>1,22*</u> 49,12 $\pm$ 2,47**	>0,1 <0,01
ІММ ЛШ, г/м <sup>2</sup>	123,71 $\pm$ 5,02	<u>150,92<math>\pm</math>3,94**</u> 142,68 $\pm$ 4,35*	<u>151,89<math>\pm</math>5,12**</u> 157,57 $\pm$ 4,89**	>0,1 <0,05

Продовження таблиці 2

1	2	3	4	5
Відносна товщина стінок	0,37±0,02	<u>0,42±0,01*</u> 0,37±0,01	<u>0,41±0,01*</u> 0,43±0,01*	>0,1 <0,05
% укорочення волокон міокарду	41,33±0,75	<u>27,88±0,74**</u> 35,24±0,32*	<u>28,92±0,66**</u> 27,76±0,57**	>0,1 <0,01
Систолічний тиск	121,12±3,32	<u>144,62±3,86**</u> 132,11±2,76	<u>145,85±4,79**</u> 149,32±3,28**	>0,1 <0,01
Діастолічний тиск	79,23±1,23	<u>89,74±2,99*</u> 82,23±3,56	<u>89,11±2,33*</u> 92,12±2,41*	>0,1 <0,01

Після завершення курсу корекції порушень АТ і трофіки міокарду у хворих основної групи відповідно до заявленого способу відмічена нормалізація ФВ, відносної товщини стінок, систолічного й діастолічного тиску, а також вірогідне зменшення в бік нормальних величин ІММ ЛШ і % укорочення волокон міокарду (див. табл.2). У групі ж зіставлення всі ці показники мали тенденцію навіть до погіршення, залишаючись меншими на 17,1% і 32,8%, а також більшими на 27,4%, 16,2%, 23,3% і 16,3% відносно норми відповідно.

Як видно з таблиці 3, в обох групах обстежених хворих до початку корекції були однотипові зсуви з боку показників, які характеризують психічний та фізичний стан хворих на РА з МС, а саме -

збільшення SF 36, психічний компонент (в 3,28 і 2,82 рази) і SF 36, фізичний компонент (в 2,33 і 2,28 рази) в основній групі й групі зіставлення відповідно.

Після завершення курсу корекції психічного й фізичного стану у хворих основної групи відповідно до заявленого способу відмічене вірогідне зменшення НАQ й SF 36, психічний компонент та явна тенденція до того SF 36, фізичний компонент (див. табл.3). У групі ж зіставлення НАQ та SF 36, психічний компонент мали лише тенденцію до зменшення, а SF 36, фізичний компонент навіть погіршувався, при цьому два останні показники залишаються меншими норми в 1,59 та 1,99 рази відповідно.

Таблиця 3

Вплив заявленого й відомого способів корекції на психічний та фізичний стан хворих на РА з МС (M±m)

Показники фізичного й психічного стану	Норма (n=27)	Групи обстежених		P
		основна (n=26)	зіставлення (n=24)	
НАQ		<u>24,31±1,22**</u> 16,21±0,39	<u>25,17±0,94**</u> 20,15±0,45*	>0,1 <0,05
SF 36, психічний компонент	89,45±4,11	<u>27,23±2,21***</u> 56,23±2,44*	<u>31,7±3,35***</u> 34,2±3,42***	>0,1 <0,001
SF 36, фізичний компонент	85,87±2,41	<u>36,9±3,25***</u> 43,1±2,19**	<u>37,6±2,34***</u> 36,1±1,23***	>0,1 <0,01

Як видно з таблиці 4, в обох групах обстежених хворих до початку корекції були однотипові зсуви з боку показників, які характеризують рівень системного запалення у хворих на РА з МС, а са-

ме - збільшення вмісту СРБ (в 2,18 і 2,20 рази) і величини ШОЕ (в 3,63 і 3,76 рази) в основній групі й групі зіставлення відповідно.

Таблиця 4

Вплив заявленого й відомого способів корекції на показники системного запалення у хворих на РА з МС (M±m)

Показники системного запалення	Норма (n=27)	Групи обстежених		P
		основна(n=26)	зіставлення(n=24)	
DAS28		<u>5,18±0,36**</u> 3,99±0,24	<u>5,28±0,44**</u> 4,46±0,21*	>0,1 <0,05
СРБ	3,58±0,51	<u>7,79±0,61***</u> 5,87±0,55*	<u>7,89±0,94***</u> 7,21±0,47***	>0,1 <0,01
ШОЕ	7,11±0,11	<u>25,78±1,86***</u> 12,46±1,29*	<u>26,75±1,43***</u> 22,17±2,36***	>0,1 <0,001

Після завершення курсу корекції проявів системного запалення у хворих основної групи відповідно до заявленого способу відмічене вірогідне

зменшення DAS 28, рівня СРБ і значення ШОЕ (див. табл.4). У групі ж зіставлення DAS 28 і ШОЕ мали лише тенденцію до зниження, а концентрація

СРБ - практично ті ж значення, при цьому два останні показника залишаються більшими норми в 2,01 і 3,12 рази відповідно.

Як видно з таблиці 5, в обох групах обстежених хворих до початку корекції були однотипові зсуви з боку показників, які характеризують ліпід-

ний профіль у хворих на РА з МС, а саме - збільшення рівня ЗХС (на 18,1% і 18,7%), ТГ (в 1,93 та 1,92 рази), ЛПНЩ (в 1,40 та 1,41 рази), ЗЛ (в 1,38 та 1,38 рази) і величини КА (в 2,72 і 2,71 рази), а також зменшення вмісту ЛПВЩ (1,86 та 1,84 рази) в основній групі й групі зіставлення відповідно.

Таблиця 5

Вплив заявленого й відомого способів корекції ліпідного профілю у хворих на РА з МС (М±m)

Показники ліпідного профілю	Норма (n=27)	Групи обстежених		Р
		основна(n=26)	зіставлення (n=24)	
ЗХС, ммоль/л	5,2±0,13	6,14±0,11*	6,17±0,14*	>0,1
		6,12±0,24*	6,09±0,12*	>0,1
ТГ, ммоль/л	1,4±0,2	2,71±0,16***	2,69±0,12***	>0,1
		1,46±0,09	2,72±0,22***	<0,01
ЛПВЩ, ммоль/л	1,6±0,11	0,86±0,09***	0,87±0,07***	>0,1
		2,23±0,08	0,86±0,05***	<0,001
ЛПНЩ, ммоль/л	2,9±0,12	4,06±0,12**	4,09±0,14**	>0,1
		3,23±0,18	4,01±0,09**	<0,01
ЗЛ, ммоль/л	6,63±0,31	9,14±0,21**	9,12±0,22**	>0,1
		7,83±0,21*	8,98±0,24**	<0,05
КА	2,25±0,09	6,13±0,13***	6,09±0,13***	>0,1
		1,74±0,12	6,08±0,16***	<0,001

Після завершення курсу корекції порушень ліпідного профілю у хворих основної групи відповідно до заявленого способу рівень загального холестерину залишався без змін, відмічена нормалізація вмісту ТГ, ЛПВЩ, ЛПНЩ і значення КА, а також вірогідне зменшення в бік нормальних величин рівня ЗЛ (див. табл.5). У групі ж зіставлення концентрація лише ЗЛ мала тенденцію до зсуву в бік норми, а величини всіх інших показників - практично ті ж значення, залишаючись відмінними від норми на 17,1%, в 1,94; 1,86; 1,38 і 2,70 рази відповідно.

Як видно з таблиці 6, в обох групах обстежених хворих до початку корекції були однотипові зсуви з боку показників, які характеризують ПОЛ та антиоксидантний захист у хворих на РА з МС, а саме - збільшення вмісту МДА (в 1,66 та 1,80 рази), % його приросту (в 1,63 та 1,68 рази), рівня каталази (в 1,26 та 1,28 рази) і церулоплазміну (в 1,37 та 1,37 рази) в основній групі й групі зіставлення відповідно, що свідчить про високий рівень процесів ПОЛ у хворих на РА з МС, незважаючи на достовірно (p<0,01) підвищений рівень каталази й церулоплазміну.

Таблиця 6

Вплив заявленого й відомого способів корекції на показники ПОЛ та антиоксидантного захисту у хворих на РА з МС (М±m)

Показники ПОЛ та антиоксидантного захисту	Норма (n=27)	Групи обстежених		Р
		основна(n=26)	зіставлення (n=24)	
МДА, до інкубації, мкмоль/л	4,95±0,21	8,2±0,81***	8,9±0,61***	>0,1
		6,7±0,67*	8,6±0,32***	<0,01
МДА, % приросту	93,15±3,5	152,3±2,5***	156,5±2,2***	>0,1
		109,6±3,1*	155,2±4,6***	<0,01
Каталаза Од. акт./л	3,1±0,12	3,92±0,21***	3,97±0,21***	>0,1
		3,27±0,12	4,02±0,15*	<0,05
Церулоплазмін мг/л	362±12,1	495,1±17,7***	496,1±16,5***	>0,1
		421,7±11,2	491,3±17,8*	<0,05

Після завершення курсу корекції порушень ліпідного профілю у хворих основної групи відповідно до заявленого способу вміст МДА й значення % його приросту вірогідно зменшувалися в бік нормальних величин, а рівень каталази й церулоплазміну нормалізувався (див. табл.6). У групі ж зіставлення значення всіх показників не відрізнялися від вихідних, а тому залишалися збільшеними в 1,74; 1,67; 1,30 та 1,36 рази відповідно.

Як видно з таблиці 7, в обох групах обстежених хворих до початку корекції були однотипові зсуви з боку показників, які характеризують перебіг ІР у хворих на РА з МС, а саме - збільшення активності β-клітин підшлункової залози (НОМА 2% В) в 1,97 та 1,99 рази, власне ІР (НОМА 2% ІР) у 3,25 і 3,21 рази й вмісту С-пептиду (у 3,19 і 3,24 рази), а також зменшення чутливості периферичних тканин

до інсуліну (НОМА 2% S) у 2,92 і 2,96 рази, в осно-

вній групі й групі зіставлення відповідно.

Таблиця 7

Вплив заявленого й відомого способів корекції на активність β-клітин підшлункової залози, чутливість периферичних тканин, власне IP й вміст С-пептиду у хворих на РА з МС (M±m)

Показники перебігу IP	Норма (n=27)	Групи обстежених		P
		основна (n=26)	зіставлення (n=24)	
НОМА 2% В	113,6±4,05	<u>223,24±7,61***</u> 170,6±5,32*	<u>226,22±7,68***</u> 242,8±7,82***	>0,1 0,01
НОМА 2% S	160,85±6,12	<u>55,07±2,59***</u> 85,12±3,73*	<u>54,32±2,52***</u> 42,07±2,36***	>0,1 <0,01
НОМА 2% IR	0,71±0,04	<u>2,31±0,13***</u> 1,59±0,08*	<u>2,28±0,12***</u> 2,82±0,14***	>0,1 <0,05
С-пептид, нг/мл	1,03±0,06	<u>3,29±0,14***</u> 2,03±0,12*	<u>3,34±0,15***</u> 3,85±0,18***	>0,1 <0,05

Після завершення курсу корекції IP і вмісту С-пептиду у хворих основної групи відповідно до заявленого способу значення всіх показників вірогідно змінювалися в бік нормальних величин (див. табл.7). У групі ж зіставлення величини всіх показників мали тенденцію навіть до погіршення, залишаючись більшими в 2,14; 3,97 і 3,74 рази, а також меншими в 3,82 рази відносно норми відповідно.

Таким чином, отримані дані свідчать, що використання заявленого способу корекції атеросклеротичних уражень та IP у хворих на РА з МС патогенетичне обґрунтоване, оскільки позитивно впливає на вивчені клінічні й лабораторні показники, а тому забезпечує досягнення задачі корисної моделі, а саме - підвищення ефективності відомого способу й збільшення питомої ваги пацієнтів з відновленням метаболічного гомеостазу.

Наводимо конкретні приклади використання заявленого способу.

#### Приклад 1

Хворий Ч., 47 р., поступив 21.12.2007 р. у ревматологічне відділення зі скаргами на біль у суглобах кистей рук, променевоzap'ясткових суглобах, відчуття ранкової скрутості тривалістю до 1-2 годин, загальну слабкість, зниження толерантності до фізичних навантажень. При об'єктивному обстеженні: обмеження обсягу активної рухомості в суглобах кистей рук, променевоzap'ясткових суглобах. Індекс маси тіла - 32, 4 кг/м<sup>2</sup>, маса загальної жирової тканини - 37,2 кг, вісцеральної - 14,6 кг, дані опитувальника HAQ - 18 балів; SF 36, психічний компонент - 39 балів, фізичний компонент - 44 бали, АТ - 130/80 мм.рт.ст., ЧСС - 83 за 1 хв. Рівень DAS 28 - 4,6 і СРБ - 7,11 мг/л; ШОЕ - 24 мм/год.

За даними біохімічного аналізу крові рівень ЗХС - 5,9 ммоль/л, ЗЛ - 8,22 ммоль/л, ТГ - 2,13 ммоль/л, ЛПВЩ - 0,97 ммоль/л, ЛПНЩ - 3,97 ммоль/л, КА - 5,08, С-пептиду - 3,11 нг/мл, глюкози крові - 4,5 моль/л, НОМА 2% IR - 2,2, НОМА 2% В - 205,7, НОМА 2% S - 45,5, МДА до інкубації - 7,3 мкмоль/л, відсоток приросту - 143,2 %, каталази - 3,68 Од. акт./л, церулоплазміну - 478 мг/л, лептину - 11,9 нг/мл, адипонектину - 26,5 мкг/л, ТКІМ ЗСА на 2 см проксимальніше біфуркації зліва - 0,72 мм, справа - 0,77 мм, на біфуркації зліва - 1,12 мм, справа - 1 мм. При проведенні проби Целермаєра-

Соренсена ЕЗВД склала 6,5%, ЕНВД - 11,6%. ФВ - 56%, ІММ ЛШ - 144,4 г/м<sup>2</sup>, відносна товщина стінок ЛШ - 0,41, відсоток укорочення волокон міокарду - 28,8.

Хворому встановлений діагноз: Ревматоїдний артрит, серопозитивний варіант, поліартрит з переважним ураженням суглобів кистей рук (РГ ст. II), променевоzap'ясткових суглобів (РГ ст. II), акт. II ст., порушення функції суглобів II ст. Метаболічний синдром: Абдомінальне ожиріння II ступеня.

Було призначено лікування: метилпреднізолон усередину по 4 мг 1 раз на день зранку й диклофенак усередину по 50 мг 1 раз на день при болях у суглобах, лефлуномід усередину спочатку по 100 мг 1 раз на день протягом 3 днів, а потім по 20 мг 1 раз на день і додатково - піоглітазон усередину по 15 мг на день протягом 5 місяців поспіль.

При повторному огляді 19.04.2008 р. були виявлені скарги на ранкову скрутість у суглобах тривалістю до 15-20 хвилин, інколи - загальну слабкість. При об'єктивному обстеженні: обсяг активної й пасивної рухомості в суглобах кистей рук, променевоzap'ясткових суглобах у повному обсязі, болочистість під час рухів не відмічається. Індекс маси тіла - 35, 5 кг/м<sup>2</sup>, маса загальної жирової тканини - 41,3 кг, вісцеральної - 7,5 кг, дані опитувальника HAQ - 8 балів; SF 36, психічний компонент - 48 балів, фізичний компонент - 59 балів, АТ - 120/80 мм.рт.ст., ЧСС - 77 за 1 хв.

Рівень DAS 28 - 2,2; СРБ - 3,6 мг/л; ШОЕ - 12 мм/год.

За даними біохімічного аналізу крові рівень ЗХС - 4,5 ммоль/л, ЗЛ - 7,56 ммоль/л, ТГ - 1,45 ммоль/л, ЛПВЩ - 1,22 ммоль/л, ЛПНЩ - 2,63 ммоль/л, значення КА - 2,68. Рівень С-пептиду - 2,19 нг/мл, глюкози крові - 4,6 моль/л, НОМА 2% IR - 1,6, НОМА 2% В - 154,8, НОМА 2% S - 64,1; МДА - 6,1 мкмоль/л, відсоток приросту - 78,4%, каталази - 2,93 Од. акт./л, церулоплазміну - 337 мг/л, лептину - 21,9 нг/мл, адипонектину - 34,7 мкг/л. ТКІМ ЗСА на 2 см проксимальніше біфуркації зліва - 0,54 мм, справа - 0,58 мм, на біфуркації зліва - 0,81 мм, справа - 0,84 мм. ЕЗВД - 12,1%, ЕНВД - 21,4%. ФВ - 54%, ІММ ЛШ - 136,3 г/м<sup>2</sup>, відносна товщина стінок ЛШ - 0,4, відсоток укорочення волокон міокарду - 36,3.

Хворому встановлений діагноз: Ревматоїдний артрит, серопозитивний варіант, поліартрит з переважним ураженням суглобів кистей рук (РГ ст. II), променевоzap'ясткових суглобів (РГ ст. II), акт. I ст., порушення функції суглобів I ст. Абдомінальне ожиріння II ступеня.

У цілому стан пацієнта значно покращився, на момент повторного огляду була відсутня потреба прийому НПЗП і ГК, підвищилась якість життя, нормалізувався ліпідний профіль крові й рівень ПОЛ, знизилась ІР і підвищилась чутливість тканин до інсуліну, відмічалось зниження ТКІМ ЗСА, що свідчило про антиатеросклеротичний ефект отриманої терапії, підвищився рівень ЕЗВД та ЕНВД, що свідчило про нормалізацію функції ендотелію артерій. Пацієнту було рекомендовано продовжити прийом лефлуноміду в дозі 20 мг/добу й піоглітазону в дозі 15 мг/добу протягом місяця.

#### Приклад 2

Хвора Г., 50 р., поступила 15.04.2008 р. у ревматологічне відділення зі скаргами на біль у суглобах кистей рук, променевоzap'ясткових суглобах, колінних, гомілковостопних суглобах, їх припухлість, відчуття ранкової скрутості тривалістю до 4-5 годин, загальну слабкість, зниження толерантності до фізичних навантажень. При об'єктивному обстеженні: припухлість та обмеження обсягу активної рухомості в суглобах кистей рук, променевоzap'ясткових суглобах, колінних, гомілковостопних суглобах. Індекс маси тіла 31,5 кг/м<sup>2</sup>, маса загальної жирової тканини - 39,1 кг, вісцеральної - 11,9 кг, дані опитувальника HAQ - 24 бали; SF 36, психічний компонент - 26 балів, фізичний компонент - 32 бали, АТ - 150/100 мм.рт.ст., ЧСС - 83 за 1 хв.

Рівень DAS 28-5,7 та СРБ - 8,2 мг/л; ШОЕ - 29 мм/год.

За даними біохімічного аналізу крові рівень ЗХС - 6,1 ммоль/л, ЗЛ - 9,12 ммоль/л, ТГ - 2,65 ммоль/л, ЛПВЩ - 0,85 ммоль/л, ЛПНЩ - 4,06 ммоль/л, значення КА - 6,18. Рівень С-пептиду - 3,21 нг/мл, глюкози крові - 4,4 моль/л, НОМА 2% ІР - 2,2, НОМА 2% В - 219,6 НОМА 2% S - 44,5; МДА - 8,4 мкмоль/л, відсоток приросту - 157,3%, каталази - 3,97 Од. акт./л, церулоплазмину - 491 мг/л, лептину - 12,8 нг/мл, адипонектину - 24,3 мкг/л. ТКІМ ЗСА на 2 см проксимальніше біфуркації - зліва 0,93 мм, справа - 0,95 мм, на біфуркації зліва - 1,17 мм, справа - 1,18 мм. ЕЗВД - 4,5%, ЕНВД - 7,15%. ФВ - 52%, ІММ ЛШ - 150,5 г/м<sup>2</sup>, відносна товщина стінок ЛШ - 0,41, відсоток укорочення волокон міокарду - 27,5.

Хворій встановлений діагноз: Ревматоїдний артрит, серопозитивний варіант, поліартрит з переважним ураженням суглобів кистей рук (РГ ст. II), променевоzap'ясткових суглобів (РГ ст. II), колінних суглобів (РГ ст. I), гомілковостопних суглобів (РГ ст. II), акт. III ст., порушення функції суглобів II ст. Метаболічний синдром: Артеріальна гіпертензія II ступеня, II стадії, середній ступінь ризику, абдомінальне ожиріння II ступеня.

Було призначене лікування: метилпреднізолон усередину по 4 мг 2 рази на день зранку й диклофенак усередину по 50 мг 1 раз на день при болях у суглобах, лефлуномід усередину спочатку по 100

мг 1 раз на день протягом 3 діб, а потім по 20 мг на день і додатково піоглітазон усередину по 15 мг на день протягом 6 місяців поспіль.

При повторному огляді 18.09.2008 р. були виявлені скарги на ранкову скрутість у суглобах тривалістю до 30-40 хвилин, помірне зниження толерантності до фізичних навантажень. При об'єктивному обстеженні: обсяг активної й пасивної рухомості в суглобах кистей рук, променевоzap'ясткових суглобах незначно обмежений, колінних, гомілковостопних суглобах у повному обсязі. Індекс маси тіла - 33,6 кг/м<sup>2</sup>, маса загальної жирової тканини - 42,3 кг, вісцеральної - 7,9 кг, дані опитувальника HAQ - 7 балів; SF 36, психічний компонент - 46 балів, фізичний компонент - 52 бали, АТ - 130/85 мм.рт.ст., ЧСС - 83 за 1 хв. DAS 28 - 2,3 і СРБ - 3,1 мг/л; ШОЕ - 14 мм/год.

За даними біохімічного аналізу крові рівень ЗХС - 4,1 ммоль/л, ЗЛ - 7,12 ммоль/л, ТГ - 1,65 ммоль/л, ЛПВЩ - 1,12 ммоль/л, ЛПНЩ - 2,24 ммоль/л, значення КА - 2,66. Рівень С-пептиду - 2,11 нг/мл, глюкози крові - 4,7 моль/л, НОМА 2% ІР - 1,5, НОМА 2% В - 144,7, НОМА 2% S - 66,1; МДА - 5,9 мкмоль/л, відсоток приросту - 75,2%, каталази - 2,88 Од. акт./л, церулоплазмину - 341 мг/л, лептину - 16,9 нг/мл, адипонектину - 36,3 мкг/л.

ТКІМ ЗСА на 2 см проксимальніше біфуркації зліва - 0,85 мм, справа - 0,89 мм, на біфуркації зліва - 0,92 мм, справа - 0,93 мм. ЕЗВД - 11,3%, ЕНВД - 23,3%, ФВ - 53%, ІММ ЛШ - 141,3 г/м<sup>2</sup>, відносна товщина стінок ЛШ - 0,40, відсоток укорочення волокон міокарду - 33,2.

Хворій встановлений діагноз: Ревматоїдний артрит, серопозитивний варіант, поліартрит з переважним ураженням суглобів кистей рук (РГ ст. II), променевоzap'ясткових суглобів (РГ ст. II), колінних суглобів (РГ ст. I), гомілковостопних суглобів (РГ ст. II), акт. I ст., порушення функції суглобів I ст. Абдомінальне ожиріння II ступеню.

У цілому стан пацієнта значно покращився, на момент повторного огляду була відсутня потреба прийому НПЗП і ГК, підвищилась якість життя, нормалізувався ліпідний профіль крові й рівень ПОЛ, знизилась ІР і підвищилась чутливість тканин до інсуліну, відмічалось зниження ТКІМ ЗСА, що свідчило про антиатеросклеротичний ефект отриманої терапії, підвищився рівень ЕЗВД та ЕНВД, що свідчило про нормалізацію функції ендотелію артерій. Хворій було рекомендовано продовжити прийом лефлуноміду в дозі 20 мг/добу й піоглітазону в дозі 15 мг/добу ще протягом місяця.

Отже, заявлений спосіб доступний для хворих і лікарів, не потребує коштовних ліків, добре переноситься пацієнтами, не викликає ніяких небажаних побічних ефектів, у тому числі алергічних реакцій. Усі препарати, що використовуються в заявленому способі, є в достатній кількості в аптечній мережі України, доступні за ціною. Заявлений спосіб корисний для практичної медицини, оскільки сприяє покращанню клінічних і лабораторних показників, тобто забезпечує відновлення метаболічного гомеостазу, а тому може бути рекомендований для поширеного використання в клінічній практиці при корекції атеросклеротичних уражень та ІР у хворих на РА з МС.



