

**ОПИСАНИЕ
ИЗОБРЕТЕНИЯ
К ПАТЕНТУ**

(12)

РЕСПУБЛИКА БЕЛАРУСЬ



НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ
СОБСТВЕННОСТИ

(19) **ВУ** (11) **17756**

(13) **С1**

(46) **2013.12.30**

(51) МПК

G 01N 33/48 (2006.01)

(54) **СПОСОБ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ДОЗЫ
ЛЕКАРСТВЕННОГО ВЕЩЕСТВА ДЛЯ ФАРМАКОТЕРАПИИ
ПАЦИЕНТА С ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ**

(21) Номер заявки: а 20101567

(22) 2010.11.01

(43) 2012.06.30

(71) Заявители: Государственное учреждение "Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека"; Учреждение образования "Гомельский государственный медицинский университет" (ВУ)

(72) Авторы: Сатырова Татьяна Викторовна; Михайлова Елена Ивановна; Цитко Екатерина Владимировна (ВУ)

(73) Патентообладатели: Государственное учреждение "Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека"; Учреждение образования "Гомельский государственный медицинский университет" (ВУ)

(56) МАШКОВСКИЙ М.Д. Лекарственные средства. Пособие для врачей. Т. 2. - М.: Новая волна, 2000. - С. 287-288.

RU 2089218 С1, 1997.

RU 2089219 С1, 1997.

RU 2165758 С1, 2001.

RU 2056849 С1, 1996.

ЕВГЕНЬЕВ М.И. и др. Казанский медицинский журнал. - 2004. - Т. 85. - № 5. - С.388-390.

(57)

Способ определения терапевтической дозы лекарственного вещества при фармакотерапии пациента с язвенным колитом, заключающийся в том, что у пациента определяют фенотип ацетилирования изониазида, определяют в сыворотке крови концентрации ацетилированного изониазида $AcINH$ и свободного изониазида INH , рассчитывают r , равное отношению $AcINH$ к INH , и определяют терапевтическую дозу $D_a(r)$ лекарственного вещества для фармакотерапии пациента с язвенным колитом по формуле:

$$D_a(r) = D_{a,cp} + (D_{a,max} - D_{a,cp})(r - 0,28)/0,52, \text{ если } r > 0,28,$$

или по формуле:

$$D_a(r) = D_{a,min} + (D_{a,cp} - D_{a,min})r/0,28,$$

где $D_{a,min}$ - минимальная суточная терапевтическая доза препарата;

$D_{a,max}$ - максимальная суточная терапевтическая доза препарата;

$D_{a,cp}$ - средняя суточная терапевтическая доза препарата.

Изобретение относится к медицине, а именно к терапии, и может быть использовано для индивидуализации лечения пациентов в зависимости от фенотипа ацетилирования.

Известен способ лечения рецидива язвенного колита назначением препарата 5-АСК - сульфасалазином в дозе [1]. Данный способ предусматривает выбор дозы лекарственного средства сульфасалазина от 4 до 8 г в сутки в зависимости от активности, распространенности заболевания, предыдущего ответа на лечение.

Недостатком известного способа являются то, что способ лечения рецидивов язвенного колита не учитывает скорость метаболизма сульфасалазина и приводит к снижению его безопасности у медленных ацетиляторов и эффективности у быстрых.

Наиболее близким к исследуемому методу является способ терапии лекарственными средствами, метаболизирующимися в печени путем реакции ацетилирования с учетом ацетиляторного фенотипа [2]. Способ терапии рекомендует повышать суточную дозу сульфасалазина пациентам с быстрым фенотипом ацетилирования.

Однако способ лечения рецидивов язвенного колита не предполагает расчет индивидуальной суточной дозы сульфасалазина, что не позволяет обеспечить его максимальную безопасность и эффективность у пациентов с различным фенотипом ацетилирования.

Задача, на решение которой направлено предлагаемое изобретение, заключается в создании способа фармакотерапии пациента с язвенным колитом с учетом активности фермента N-ацетилтрансферазы 2.

Задача решается за счет того, что способ определения терапевтической дозы лекарственного вещества для фармакотерапии пациента с язвенным колитом заключается в том, что у пациента определяют фенотип ацетилирования изониазида, определяют в сыворотке крови концентрации ацетилированного изониазида AcINH и свободного изониазида INH, рассчитывают r , равное отношению AcINH к INH, и определяют терапевтическую дозу $D_a(r)$ лекарственного вещества для фармакотерапии пациента с язвенным колитом по формуле:

$$D_a(r) = D_{a,cp} + (D_{a,max} - D_{a,cp})(r - 0,28)/0,52, \text{ если } r > 0,28,$$

или по формуле:

$$D_a(r) = D_{a,min} + (D_{a,cp} - D_{a,min})r/0,28,$$

где $D_{a,min}$ - минимальная суточная терапевтическая доза препарата;

$D_{a,max}$ - максимальная суточная терапевтическая доза препарата;

$D_{a,cp}$ - средняя суточная терапевтическая доза препарата.

С помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с ультрафиолетовым обнаружением на аппарате "Agilent 1100" определяли концентрации ацетилированного изониазида AcINH и свободного изониазида INH в сыворотке крови пациентов с язвенным колитом [3]. Отношение r рассчитывали как отношение концентраций ацетилированного изониазида AcINH и свободного изониазида INH. Методом расщепления смеси пакета программ многомерного и одномерного анализа данных МОНАДА [4] установили наличие двух одномодальных распределений отношений концентраций ацетизониазида AcINH и изониазида INH в группе пациентов с язвенным колитом.

Для оценки эмпирической функции плотности распределения скорости ацетилирования изониазида вместо обычной гистограммы использовали "ядерную" аппроксимацию, которая путем "размазывания" имеющихся точек заполняла на гистограмме "впадины" и срезала "пики". Применение "ядерного" сглаживания позволяло использовать особенности функции плотности распределения, площадь под которой равнялась единице. Оценку плотности распределения для выбранного метода "ядерного" типа выражали в виде линейной суммы дельтаобразных функций, порожденных каждой точкой выборки. Интервал "размазывания" дельтаобразных функций подбирали программой в зависимости от объема выборки. Для оценки теоретической функции плотности распределения скорости ацетилирования изониазида использовали авторскую программу расщепления смеси, разработанную на основе метода С.А.Айвазяна с соавторами [5]. Программа рассчитана на операции как с бимодальными, так и с многомодальными распределениями. Минимизацию критерия Колмогорова-Смирнова производили при оценке функции распределения с помощью перебора компонент смеси из нескольких нормальных распределений.

При проведении аппроксимации исходного распределения смеси из четырех одномодальных нормальных компонент получены результаты, представленные на фигуре.

Для последующего практического использования полученной оценки выделены три интервала отношения R : (0-0,28]; [0,28-0,37]; [0,37-1). Левый интервал отнесен к достоверно медленным, правый интервал - к достоверно быстрым, а средний - к промежуточным или предбыстрым ацетиляторам.

Способность к быстрому ацетилированию наследуется по аутосомно-доминантному типу, поэтому быстрые ацетиляторы являются либо гомозиготами по гену быстрого ацетилирования, либо гетерозиготами. Гетерозиготы по этому признаку ряд авторов относит к промежуточным ацетиляторам. Однако для удобства большинство из них делят ацетиляторный статус на группы медленных и быстрых ацетиляторов, при этом промежуточный тип относят к быстрым ацетиляторам.

Пример 1.

Больной А., 40 лет, предъявлял жалобы на схваткообразные боли по ходу кишечника, жидкий стул до 6 раз в сутки в течение последних 2 недель. Около 10 лет пациент страдал морфологически верифицированным язвенным колитом. Проведенная колоноскопия выявила у него в прямой и сигмовидной кишке гиперемированную и отечную слизистую, покрытую мелкими эрозиями и язвами, отсутствие сосудистого рисунка, контактную кровоточивость. Пациенту был выставлен диагноз язвенного колита умеренной степени тяжести. Согласно общепринятым стандартам минимальная суточная терапевтическая доза сульфасалазина для этого пациента без учета статуса фенотипа ацетилятора соответствовала 4,0 г, максимальная доза 8,0 г, средняя терапевтическая доза 6,0 г. Проведение фармакогенетического анализа выявило у пациента медленный фенотип ацетилирования. Отношение (r) концентраций $AcINH$ и INH составило 0,098. С учетом статуса фенотипа ацетилятора безопасная терапевтическая доза сульфасалазина для этого пациента соответствовала 4,7 г. Лечение безопасной терапевтической дозой сульфасалазина в течение 2 недель привело к развитию у больного клинической ремиссии заболевания: стул 2 раза в сутки, кал без примеси крови, и улучшению эндоскопической картины: уменьшению отека и гиперемии слизистой, уменьшению количества эрозий, исчезновению контактной кровоточивости. Нежелательные явления на прием сульфасалазина за время наблюдения выявлены не были.

Пример 2.

Больной К., 38 лет, предъявлял жалобы на схваткообразные боли по ходу кишечника, жидкий стул до 5-6 раз в сутки в течение последних 3 недель. Около 2 лет пациент страдал морфологически верифицированным язвенным колитом. Проведенная колоноскопия выявила у него в прямой и сигмовидной кишке резко гиперемированную, отечную, зернистую слизистую, покрытую множественными эрозиями, отсутствие сосудистого рисунка, контактную кровоточивость. Пациенту был выставлен диагноз язвенного колита умеренной степени тяжести. Согласно общепринятым стандартам минимальная суточная терапевтическая доза сульфасалазина для этого пациента без учета статуса фенотипа ацетилятора соответствовала 4,0 г, максимальная доза 8,0 г, средняя терапевтическая доза 6,0 г. Проведение фармакогенетического анализа выявило у пациента быстрый фенотип ацетилирования. Отношение (r) концентраций $AcINH$ и INH составило 0,89. С учетом статуса фенотипа ацетилятора эффективная терапевтическая доза сульфасалазина для этого пациента соответствовала 8,3 г. Лечение эффективной терапевтической дозой сульфасалазина в течение 2 недель привело к развитию у больного клинической ремиссии заболевания: стул 2 раза в сутки, кал без примеси крови, и улучшению эндоскопической картины: уменьшению отека и гиперемии слизистой, исчезновению эрозий и контактной кровоточивости. Нежелательные явления на прием сульфасалазина за время наблюдения выявлены не были.

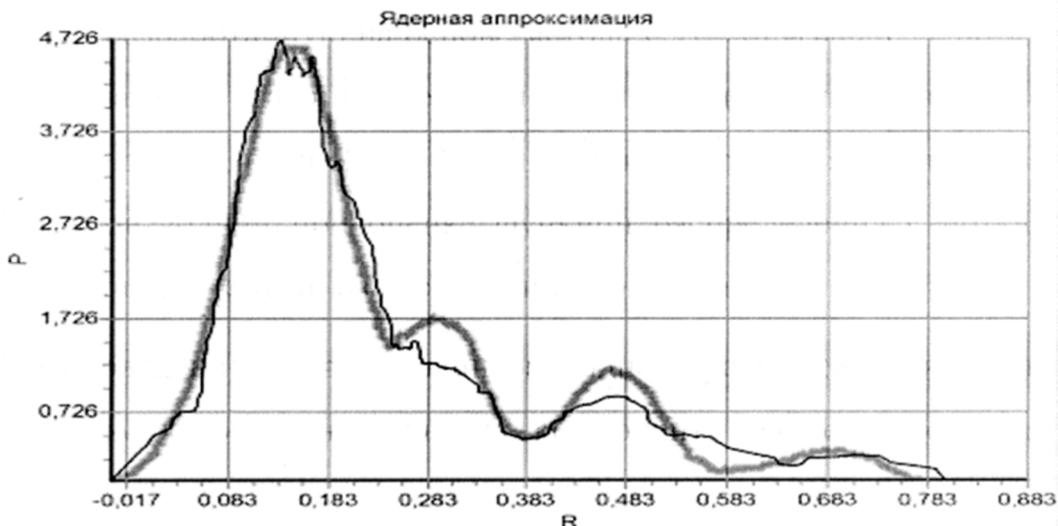
Предлагаемый способ индивидуализации лечения пациентов в зависимости от фенотипа ацетилирования позволяет определять наиболее эффективную и наименее опасную

ВУ 17756 С1 2013.12.30

дозу сульфасалазина для каждого конкретного пациента в зависимости от активности у него фермента N-ацетилтрансферазы 2.

Источники информации:

1. Горгун В.Ю., Портянко А.С. Язвенный колит: диагностика и консервативная терапия, 2009.
2. Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2 т. Т. 2. - 14-е изд., перераб., испр. и доп. - М.: ООО "Издательство Новая Волна", 2002. - С. 287, 307.
3. Сатырова Т.В., Алексеев Н.А., Михайлова Е.И. Метод определения активности N-ацетилтрансферазы 2 в сыворотке крови: Инструкция по применению. Утв. М-вом здравоохран. Респ. Беларусь 29.12.2010, регистрационный № 094-0710. - Гомель, 2011. - 17 с.
4. Осипенко Н.Б. и др. Методические и программно-технологические средства оценки и анализа сезонной динамики доз внутреннего облучения жителей населенных пунктов // Известия Гомельского государственного университета имени Ф. Скорины. - 2004. - № 6 (27). - С. 171-176.
5. Айвазян С.А. и др. Прикладная статистика: Классификация и снижение размерности. - М.: Финансы и статистика, 1989. - 605 с.



Оценка эмпирического распределения отношений (r) концентраций AcINH и INH теоретической смесью из четырех нормальных распределений