



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **137272** (13) **U**

(51) МПК (2019.01)

A61K 31/00

A61P 25/08 (2006.01)

G01N 33/50 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

<p>(21) Номер заявки: u 2019 03899</p> <p>(22) Дата подання заявки: 15.04.2019</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.10.2019</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.10.2019, Бюл.№ 19</p>	<p>(72) Винахідник(и): Танцура Євген Олександрович (UA), Танцура Людмила Миколаївна (UA), Пилипець Олена Юрївна (UA), Третьяков Дмитро Володимирович (UA)</p> <p>(73) Власник(и): Танцура Євген Олександрович, пр. Московський, 191, кв. 39, м. Харків, 61037 (UA), Танцура Людмила Миколаївна, пр. Московський, 191, кв. 39, м. Харків, 61037 (UA), Пилипець Олена Юрївна, вул. Чугуївська, 27, кв. 26, м. Харків, 61140 (UA), Третьяков Дмитро Володимирович, вул. Ак. Павлова, 140, кв. 591, м. Харків, 61146 (UA)</p>
--	---

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ДІТЕЙ З ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНИМИ ЕПІЛЕПСІЯМИ

(57) Реферат:

Спосіб лікування дітей з фармакорезистентними епілепсіями включає застосування перед використанням антиепілептичних препаратів генетичного дослідження, з визначенням частоти поліморфізмів генів CYP2C9 та CYP2C19 системи цитохрому P450. Додатково визначають поліморфізми гена CYP3A4 системи цитохрому P450 та при виявленні поліморфізмів генів, що кодують ферменти системи цитохрому P450, застосовують повільне нарощування дози антиепілептичних препаратів, які метаболізують ферменти системи цитохрому P450. Визначають концентрації антиепілептичних препаратів в крові, з оцінкою її відповідності призначеним дозам та проводять ретельний моніторинг стану пацієнтів зі зменшеним інтервалом між клінічними оглядами, електроенцефалографічним контролем та лабораторними дослідженнями.

UA 137272 U

Корисна модель належить до галузі медицини, а саме до неврології та психіатрії, і може бути використана для вибору лікування фармакорезистентних епілепсій у дітей різних вікових груп.

5 Епілепсії - надзвичайно поширені захворювання нервової системи. У країнах Європи поширеність дитячих епілепсій складає 4,5-5,0 на 1000 дитячого населення. В Україні щорічно понад двом тисячам дітей вперше встановлюється діагноз епілепсії. За оцінками ВООЗ, у 30 % пацієнтів з епілепсіями зберігаються напади, незважаючи на лікування антиепілептичними препаратами.

10 За останні роки накопичено велику кількість даних про те, що генетичний поліморфізм є основою індивідуальної чутливості до антиепілептичних препаратів. Саме тому аналіз генетичного поліморфізму є надзвичайно актуальним завданням. Виявлення асоціацій поліморфних алелей генів з конкретним захворюванням і відповіддю на лікарську терапію дозволяє не тільки виявляти механізми захворювання і досліджувати його природу, а й розробляти підходи до "персоналізованого" лікування, що враховує метаболічну індивідуальність кожного пацієнта.

15 Найбільш близьким аналогом є описаний спосіб терапії дітей з важкими формами епілепсії на основі дослідження у них поліморфізму генів детоксикації системи Р-450 CYP2C9 та CYP2C19, що включає відбір для аналізу поліморфізмів генів системи цитохрому Р450 у дітей з резистентними формами епілепсій із застосуванням пацієнтами антиепілептичної терапії, а саме застосування вальпроатів (Гузєва О.В., Имянитов Е.Н. КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ДЕТОКСИКАЦИИ СИСТЕМЫ Р450 CYP2C9 И CYP2C19 У ДЕТЕЙ С ЭПИЛЕПСИЕЙ /Журнал Эпилепсия и пароксизмальные состояния. - 2013. - Том 5 (№ 3). - С. 17-23.)

20 Однак недоліки даного алгоритму полягають у тому, що обстеження проводилося дітям, що належали до групи з різними варіантами перебігу епілепсії, недостатнє урахування отримуваної пацієнтами антиепілептичної терапії - аналізувалися лише випадки, коли пацієнти отримували препарати вальпроєвої кислоти, великий відсоток пацієнтів, які отримували ці препарати у вигляді монотерапії ставить під сумнів вибір цих пацієнтів як "резистентних", а також відсутність конкретних рекомендацій щодо використання результатів дослідження поліморфізмів генів системи цитохрому Р450 задля підвищення ефективності терапії дітей з епілепсіями.

25 В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалення способу лікування дітей з фармакорезистентними епілепсіями, шляхом проведення додаткового визначення поліморфізмів гена CYP3A4 системи цитохрому Р450 та при виявленні поліморфізмів генів, що кодують ферменти системи цитохрому Р450, застосування повільного нарощування дози антиепілептичних препаратів, які метаболізують ферменти системи цитохрому Р450 та визначення концентрації антиепілептичних препаратів в крові, з оцінкою її відповідності призначеним дозам та проведення ретельного моніторингу стану пацієнтів зі зменшеним інтервалом між клінічними оглядами, електроенцефалографічним контролем та лабораторними дослідженнями, за рахунок чого досягається зниження ризику ускладнень від проведеної медикаментозної терапії, можливість прогнозування фармакологічної відповіді на різні антиепілептичні препарати, що дозволить персоналізувати лікування у дітей з фармакорезистентними епілепсіями з урахуванням особливостей метаболізму антиепілептичних препаратів та правильно підібрати терапію, з урахуванням індивідуальних генетичних особливостей пацієнтів.

35 40 45 50 55
Поставлена задача вирішується тим, що у способі лікування дітей з фармакорезистентними епілепсіями, що включає застосування перед використанням антиепілептичних препаратів генетичного дослідження, з визначенням частоти поліморфізмів генів CYP2C9 та CYP2C19 системи цитохрому Р450, згідно з корисною моделлю, додатково визначають поліморфізмів гена CYP3A4 системи цитохрому Р450 та при виявленні поліморфізмів генів, що кодують ферменти системи цитохрому Р450, застосування повільного нарощування дози антиепілептичних препаратів, які метаболізують ферменти системи цитохрому Р450. Крім цього визначають концентрації антиепілептичних препаратів в крові, з оцінкою її відповідності призначеним дозам та проводять ретельний моніторинг стану пацієнтів зі зменшеним інтервалом між клінічними оглядами, електроенцефалографічним контролем та лабораторними дослідженнями.

60 Технічним результатом запропонованої корисної моделі є удосконалення способу лікування дітей з фармакорезистентними епілепсіями, зниження ризику ускладнень від проведеної медикаментозної терапії, подолання фармакорезистентності та можливість персоналізувати лікування у дітей з фармакорезистентними епілепсіями з урахуванням особливостей метаболізму антиепілептичних препаратів.

Спосіб лікування дітей з фармакорезистентними епілепсіями здійснюють наступним чином.

Перед призначенням медикаментозної терапії проводять генетичне дослідження з визначенням частоти поліморфізмів генів системи P450, що беруть участь в біотрансформації антиепілептичних препаратів - CYP2C9, CYP2C19 та CYP3A4, для якого проводиться забір біологічного матеріалу (крові) у дітей з фармакорезистентними епілепсіями.

Після цього проводять генетичні дослідження, в яких використовують метод алель-специфічної полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). ДНК генома з клінічного матеріалу (лейкоцитів цільної крові) виділяють за допомогою реагенту "ДНК-сорб-В". Алельні варіанти генів визначають з використанням діагностичних наборів "SNP-експрес". Поділ продуктів ампліфікації проводять методом горизонтального електрофорезу. У 3 % агарозний гель вносять по 15 мкл ампліфікату в послідовності, відповідній нумерації проб. Напруга джерела напруги складає 10-15 В/см гелю (для камери з відстанню між електродами 27 см і максимальною напругою 150 В). Фрагменти аналізованої ДНК виявляють під ультрафіолетовим випромінюванням з довжиною хвилі 310 нм.

Проводять дослідження наступних поліморфізмів: CYP2C9*1 (дика алель), CYP2C9*2 (повільна алель), CYP2C9*3 (повільна алель), CYP2C19*1 (дика алель), CYP2C19*2 (повільна алель), CYP3A4*1A (дика алель), CYP3A4*1B (повільна алель).

Отримані результати генетичного дослідження піддаються аналізу і на підставі висновків розробляються загальні та індивідуальні рекомендації для кожного конкретного пацієнта, що стосуються подальшого спостереження і лікування.

У разі виявлення мутації генів CYP2C9, CYP2C19 та CYP3A4, які визначають зниження активності ферментів системи цитохрому P450, що беруть участь в біотрансформації антиепілептичних препаратів, застосовують повільне нарощування дози антиепілептичних препаратів, які не метаболізують ферменти системи цитохрому P450 та визначають концентрації антиепілептичних препаратів в крові, з оцінкою її відповідності призначеним дозам та проводять ретельний моніторинг стану пацієнтів зі зменшеним інтервалом між клінічними оглядами, електроенцефалографічним контролем та лабораторними дослідженнями.

Запропонований спосіб дозволить не тільки прогнозувати фармакологічну відповідь на різні антиепілептичні препарати, а й підбирати терапію індивідуально, з урахуванням генетичних особливостей пацієнта і таким чином підвищити ефективність та безпеку його лікування.

Приклад.

Пацієнт І., 5 років. Діагноз: криптогенна фокальна (лобова) фармакорезистентна епілепсія, часті напади. Частота нападів від 3-4 до 30-35 на добу, щодня, з тенденцією до серійності.

Хворіє з віку 1-го року, коли на тлі фебрильної (39,8°C) температури, розвинувся перший генералізований тонічний напад, всі наступні напади виникали без видимої причини. Обстежувався і лікувався у багатьох медичних установах України та Російської Федерації.

У неврологічному статусі: розсіяна симптоматика, без ознак вогнищового ураження, порушення тонкої моторики. МРТ (багаторазово) без клінічно значущих патологічних порушень.

З моменту початку лікування базовим препаратом був депакін, в зв'язку з відсутністю ефекту, додавалися інші антиепілептичні препарати, проводилася їх заміна. Таким чином застосовувалися: депакін у вигляді сиропу, барбітурати, леветірацетам, ламотриджин, зонізамід в вікових дозуваннях - без ефекту протягом 4 років.

За запропонованим способом провели фармакогенетичні дослідження, де при проведенні генотипування виявлена мутація гена CYP2C9 у вигляді наявності його алелей CYP2C9*2 та CYP2C9*3. Виявлено, що CYP2C9 впливає на метаболізм антиепілептичних препаратів: фенітоїну, фенобарбіталу, препаратів вальпроєвої кислоти. У той же час, самі по собі препарати вальпроєвої кислоти додатково інгібують систему цитохрому P-450, таким чином ще більше уповільнюючи його, що призводило до того, що, організм пацієнта, в зв'язку з індивідуальними особливостями, не міг повноцінно засвоювати даний лікарський препарат і відповідно ефективним він бути не міг.

З урахуванням результатів фармакогенетичних досліджень була проведена заміна препарату вальпроєвої кислоти на топірамат. Досягнута значуща позитивна динаміка у вигляді зменшення кількості нападів на 75 %.

Використання запропонованого способу дозволяє виявити поліморфізми генів системи P450, визначитися з лікувальною тактикою у вигляді призначення адекватного лікування із застосуванням антиепілептичних препаратів, а також запобігти повторним нападам, прогресуванню захворювання і формуванню резистентних форм епілепсій.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- 5 1. Спосіб лікування дітей з фармакорезистентними епілепсіями, що включає застосування перед використанням антиепілептичних препаратів генетичного дослідження, з визначенням частоти поліморфізмів генів CYP2C9 та CYP2C19 системи цитохрому P450, який **відрізняється** тим, що додатково визначають поліморфізми гена CYP3A4 системи цитохрому P450 та при виявленні поліморфізмів генів, що кодують ферменти системи цитохрому P450, застосовують повільне нарощування дози антиепілептичних препаратів, які метаболізують ферменти системи цитохрому P450.
- 10 2. Спосіб лікування дітей з фармакорезистентними епілепсіями за п. 1, який **відрізняється** тим, що визначають концентрації антиепілептичних препаратів в крові, з оцінкою її відповідності призначеним дозам та проводять ретельний моніторинг стану пацієнтів зі зменшеним інтервалом між клінічними оглядами, електроенцефалографічним контролем та лабораторними дослідженнями.
- 15

Комп'ютерна верстка А. Крулевський

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,
вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601