



УКРАЇНА

(19) UA (11) 38907 (13) A

(51) 6 G01N33/15

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ІНДИВІДУАЛЬНОГО ПІДБОРУ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ ПЕВНОГО ХВОРОГО

(21) 2000116588

(22) 21.11.2000

(24) 15.05.2001

(33) UA

(46) 15.05.2001, Бюл. № 4, 2001 р.

(72) Ободніков Олександр Олександрович

(73) Ободніков Олександр Олександрович

(57) 1. Спосіб індивідуального підбору лікарських препаратів для певного хворого, згідно з яким здійснюють культивування компонентів крові хворого з препаратами, що тестуються, аналіз субстратів компонентів крові до та після культивації компонентів крові і вибір оптимального препарату, який

відрізняється тим, що як субстрат компонентів крові аналізують концентрацію аскорбінової кислоти та її окислених форм, а вибір оптимального препарату проводять з урахуванням зміни співвідношення цих величин до і після культивації.

2. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що при культивації компонентів крові хворого використовують препарати, що тестуються з різними лікувальними дозами від мінімальної до максимальної кількості відповідно до тих, що рекомендуються, а вибір оптимального препарату проводять з урахуванням максимальної зміни співвідношення цих величин до і після культивації.

Винахід стосується медицини, а саме способів індивідуального підбору лікарських препаратів (скрининга) для певного хворого при різних захворюваннях людини (запальовальних, онкологічних, імунodefіцітних, інфекційних та ін.).

Відомий спосіб індивідуального підбору лікарських препаратів для певного хворого, а саме противірусних, згідно з яким здійснюють відбір проби крові хворого, виділення з неї суспензії лейкоцитів, культивування їх з препаратами, які досліджуються, фіксацію формаліном моноцитів, їх пофарбування, визначення клітин з вірусними включеннями і вибір як цільового препарату з тих, що досліджуються, того, що забезпечує найбільше зниження параметрів, що визначаються (див. авт. св. СРСР № 1266029, М. кл. А61В10/00, G01N33/15, опубл. 10.06.2000 р. Бюл. № 16).

Недоліком способу є вузький спектр використання, довготривалість аналізу (близько 2-х діб).

Відомий також найбільш близький за своєю суттю до способу, спосіб індивідуального підбору лікарських препаратів (скрининга) для певного хворого (див. Патент РФ № 2150700, М. кл. G01N33/15, опубл. 10.06.00 р. Бюл. № 16), який передбачає культивування компонентів крові хворого з препаратами, що тестуються, аналіз субстратів компонентів крові до та після культивації і вибір оптимального препарату, причому культивують препарат цільної гепаринизованої крові хворого, препарат, що тестується, вводять у кров у дозі, яка відповідає 1: 5000 від терапевтичної, в результаті обирають препарат з найбільшим співвідношен-

ням -SH- і -SS- груп у клітинній фракції крові (SH і SS груп) певного хворого.

Недоліком цього способу є наступне: великі природні коливання (флуктуації) співвідношень концентрації тіолових і дисульфідних груп у крові під впливом електромагнітних, атмосферних, світлових, температурних та ін. зовнішніх впливів, а також протягом доби, періодів року, що ускладнює стандартизацію даного показника і його відтворюваність; складність цього способу, особливо визначення концентрації тіолових і дисульфідних груп у крові (метод амперметричного титрування), дороговизна лабораторних реактивів (реактив ЕМАКС) при спектрофотометричному методі визначення.

В основу винаходу поставлено задачу такого удосконалення способу індивідуального підбору лікарських препаратів для певного хворого, при якому за рахунок вибору іншого субстрату компонентів крові і його аналізу забезпечується підвищення точності вибору потрібного лікарського препарату і оптимальної його дози, внаслідок чого значно підвищується наступний лікувальний ефект в цілому; спрощення і здешевлення процесу.

Для рішення цієї задачі у способі індивідуального підбору лікарських препаратів для певного хворого, згідно з яким здійснюють культивування компонентів крові хворого з препаратами, що тестуються, аналіз субстратів компонентів крові до та після культивації і вибір оптимального препарату, згідно винаходу, як субстрат компонентів крові аналізують концентрацію аскорбінової кислоти та її окислених форм, а вибір оптимального препара-

(19) UA (11) 38907 (13) A

ту проводять з урахуванням зміни співвідношення цих величин до і після культивування, причому при культивуванні компонентів крові хворого використовують препарати, що тестуються з різними лікувальними дозами від мінімальної до максимальної кількості згідно тих, що рекомендуються, а вибір оптимального препарату проводять з урахуванням максимальної зміни співвідношення цих величин до та після культивування.

Причинно-наслідковий зв'язок між сукупністю ознак і медичними результатами, які досягаються при їх реалізації, полягає у наступному.

Цей спосіб не потребує вельмикоштовних приборів і реактивів і може бути здійснений в будь-якій клініко-біохімічній лабораторії за стандартною методикою (Шпаков А.Е. До методу роздільного визначення загальної, редуційованої і дегідроаскорбінової кислоти. - лаб. справа. - 1967. - № 5. - С. 305).

Завдяки його використанню враховується вплив ліків на зміну співвідношення концентрації відновлених і окислених форм аскорбінової кислоти, що відображає динаміку прооксидантно-антиоксидантного стану, як однієї з найважливіших систем неспецифічної резистентності організму.

Найбільш ефективні препарати для кожного хворого і оптимізація їх доз впливає на підвищення концентрації у крові відновленої аскорбінової кислоти і одночасного зменшення концентрації її окислених форм - дегідроаскорбінової і динтогулонової кислот, що веде до підвищення їх кількісного співвідношення (редакс-аскорбат коефіцієнт).

Завдяки цьому стає можливим об'єктивізувати вибір оптимального лікарського препарату і його дози, що значно підвищує наступний лікувальний ефект в цілому. Загальновизнані схеми лікування вказують на середню лікувальну дозу препаратів, не враховуючи при цьому індивідуальних особливостей організму (генетичні, статеві, вікові у дорослих людей). Тому підбір найбільш ефективної дози у кожного хворого серед декількох різних рекомендованих інтервалів доз до застосування дає можливість об'єктивізувати вибір оптимальної із них; це може бути реалізовано через тестування препарату в системі обміну аскорбінової кислоти клітинних форм крові пацієнта.

Спосіб індивідуального підбору лікарських препаратів для певного хворого реалізується таким чином.

Пацієнтка Г. Г. І., 40 років (іст./хв. № 87 від 2.02.2000 р.) проходила лікування в клініці торакальної хірургії кл. № 17 м. Києва, що є базою кафедри пульмонології Київської медичної академії післядипломної освіти. Діагноз: "Аденокарцинома лівої легені III-Б клінічної стадії (T₄ N₂ M₀), IV кл. гр.". У зв'язку з неоперабельністю хворої проводилось хіміко-променеє лікування, а також імунотерапія. Серед 5-ти імунотивних препаратів, що відповідають лікуванню пацієнтки (за результатами клініко-імунотивного дослідження (тімалін,

левамізол, глутосим, мурамідипентид, лінін) найбільшою можливістю відновлювати співвідношення концентрації аскорбінової кислоти (АК) і її окислених форм (ОФ) у крові мав мурамідипентид у дозі 50 мг на введення.

Вибір саме цього препарату, його доза визначились у відповідності із способом таким чином.

Спочатку здійснювали культивування компонентів крові хворої з усіма 5-ти лікарськими препаратами і різними їх дозами в межах терапевтичних, що тестуються у однакових умовах згідно методики (інкубація 1-а година при t° 37°C), при цьому проводили аналіз клітин крові до та після інкубації, а як субстрат компонентів крові аналізували концентрацію аскорбінової кислоти та її окислених форм. Відновлена аскорбінова кислота окислюється розчином 2,6-діхлорфеноліндофенолу до дегідроформи, а останню визначають реакцією з 2% розчином 2,4-днітрофенілгидразину. Дегідроаскорбінова кислота визначається без додавання розчину 2,6-діхлорфеноліндофенолу. Відновлену аскорбінову кислоту обраховують за різницею між першою та другою пробами. Зміна співвідношення концентрації аскорбінової кислоти (АК) та окислених її форм (ОФ) до та після культивування з імунотерапевтичними представлена в таблиці (див. додаток).

Найбільший результат ефективності лікування завдяки більш точному і ефективному підбору лікарських препаратів було досягнуто, коли при культивуванні компонентів крові хворого використовували препарат мурамідипентид, що тестувався у різних лікувальних дозах (від мінімальної - 25 мг до максимальної - 100 мг кількості, що вказано в рекомендації до застосування цих ліків), визначали максимальну зміну співвідношення цих величин до та після культивування і вона дорівнювала 1,46 проти 1,35 в контролі; по цій максимальній зміні вибирали найоптимальніший препарат. Внаслідок усіх цих мір після проведення двохетапної хіміо-променевої та імунотерапії (лютий - квітень 2000 р.) спостерігалась позитивна клініко-рентгенологічна динаміка захворювання, а потім - повна регресія пухлини після 3-го курсу хіміо-імунотерапії (червень 2000 р.).

Пацієнтка продовжує отримувати індивідуалізовану імунотерапію мурамідипентидом (серпень - вересень 2000 р.), пухлинний процес в легені знаходиться у стабільній ремісії.

Цей спосіб було реалізовано при лікуванні 18-ти хворих в умовах кафедри пульмонології Київської медичної академії післядипломної освіти.

Результати лікування яскраво підтверджують, що застосування індивідуального підходу імунотерапії підвищує у 1,5-2 рази ефективність комплексного лікування легеневи хвороб (пухлинних, неспецифічних запальних), що виявляється у зростанні як безпосередньої протипухлинної і протизапальної дії, так і у продовжуванні ремісії таких захворювань.

Таблиця

Вплив лікарських препаратів на співвідношення аскорбінової кислоти (АК) і її окислених форм (ОФ) у культивованій фракції крові хворої

Препарати	Дози	Співвідношення АК/ОФ
Контроль	0	1,35
Тіمالін, мг	5	1,06
	10	1,28
	20	1,19
Левамізол, мг	100	1,12
	150	1,18
	200	1,08
Глутоксим, мг	30	1,20
	60	1,24
	90	1,17
Мурамідипентид, мг	25	1,24
	50	1,46
	100	1,32
Ліпін, мг	500	1,18
	1000	1,24
	1500	1,26

ДП "Український інститут промислової власності" (Укрпатент)
Україна, 01133, Київ-133, бульв. Лесі Українки, 26
(044) 295-81-42, 295-61-97

Підписано до друку _____ 2001 р. Формат 60х84 1/8.
Обсяг _____ обл.-вид. арк. Тираж 50 прим. Зам. _____

УкрІНТЕІ, 03680, Київ-39 МСП, вул. Горького, 180.
(044) 268-25-22
