

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **034419**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.02.06

(21) Номер заявки
201700123

(22) Дата подачи заявки
2015.09.24

(51) Int. Cl. **G01N 33/50** (2006.01)
A61K 45/00 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)

(54) **СПОСОБ ВЫБОРА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДЕПРЕССИИ**

(31) **2014-196043**

(32) **2014.09.26**

(33) **JP**

(43) **2017.09.29**

(86) **PCT/JP2015/076903**

(87) **WO 2016/047677 2016.03.31**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

**ХЬЮМАН МЕТАБОЛОМИ
ТЕКНОЛОДЖИС ИНК.; ГЁКИКАЙ
МЕДИКАЛ КОРПОРЕЙШЕН (JP)**

(72) Изобретатель:

**Кавамура Нориюки, Сато Хаджиме,
Ямаки Куми, Фуджимори Тамаки,
Ямамото Хироюки, Онаши Ёшиаки
(JP)**

(74) Представитель:

Белокопытов А.В. (RU)

(56) **WO-A1-2011019072
JP-A-2009007278
JP-A-2014101324**

(57) Задача: обеспечить способ, в котором фосфозтаноламин (ФЭА), выступающий в качестве биомаркера депрессии, непосредственно связан с лечением. Решение: способ выбора лекарственного препарата для лечения депрессии включает следующие шаги: измерение уровня фосфозтаноламина (ФЭА) в крови, взятой у пациента с подозрением на депрессию; определение того, является ли уровень ФЭА крови пациента ниже чем 2,41 мкМ, и в том случае, если у пациента уровень ФЭА ниже чем 2,41 мкМ, то выбирают ингибитор обратного захвата серотонина/норадреналина в качестве препарата для лечения депрессии у пациента.

B1

034419

034419

B1

Область техники изобретения

Настоящее изобретение относится к способу выбора лекарственного препарата для лечения депрессии и, в частности, к способу, обеспечивающему беспрепятственное осуществление объективного прогноза вариантов лекарственных препаратов для лечения депрессии.

Уровень техники изобретения

Диагностика психических заболеваний, таких как депрессия, проводится на основании Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ) Международной организации здравоохранения и Руководства по диагностике и статистическому учету психических расстройств (РДСУ) Американской ассоциации психиатров.

МКБ - классификация, объявленная Международной организацией здравоохранения международным статистическим стандартом учета причин смерти и возникновения болезней. Она используется для сравнения информации о статистических данных или информации о причинах смерти и возникновения болезней на международном уровне, принципов ведения медицинской документации в медицинских учреждениях и т.д.

РДСУ является универсальным языком и стандартным критерием для классификации психических расстройств. Диагностическим показателем больших депрессивных расстройств согласно DSM-IV-TR (пересмотренное IV издание РДСУ) является наличие 5 или более из 9 нижеуказанных симптомов: (1) депрессивное настроение; (2) значительное снижение интереса/степени удовлетворения; (3) усталость/упадок сил; (4) анорексия/чрезмерный аппетит; (5) бессонница/чрезмерный сон; (6) ощущение никчемности/чувства вины; (7) снижение концентрации внимания/способности думать; (8) психомоторное раздражение/психомоторное торможение; (9) суицидальное мышление/проявление попытки самоубийства в течение 2 недель, и как минимум симптомы (1) или (2) проявляются среди этих симптомов. Касательно (1) и (2) симптомов среди пациентов с большим депрессивным расстройством у некоторых пациентов проявляется только (1) симптом, у других пациентов - только (2) симптом, а у некоторых пациентов проявляются как (1), так и (2) симптомы, и поэтому их считают гетеропациентами.

Диагностический показатель депрессивных расстройств, указанный в DSM-IV-TR, более понятен, чем показатель, указанный в DSM-III (III издание РДСУ), что позволяет избежать несоответствия при диагностике. Тем не менее, диагностические показатели имеют недостатки, поскольку они исключают биологический индикатор, напрямую не связаны со средствами лечения, широко интерпретируются и неоправданно приводят к увеличению количества пациентов и т.д. Несмотря на то, что РДСУ пригодно для проведения эпидемиологического исследования, оно не было разработано именно для постановки диагноза отдельного пациента.

Гипотеза о том, что биологической причиной возникновения депрессии является снижение количества трех нейромедиаторов, т.е. серотонина, норадреналина и дофамина, является убедительной. Зачастую среди экспертов распространено мнение о том, что депрессия - совокупность разных болезней. Считается, что при диагностике психических заболеваний допускаются много ошибок, поскольку в нее вмешивается субъективный фактор.

Чтобы дать определение психическому заболеванию, необходимы биомаркеры с объективными и биологическими индикаторами. Ранее изобретатели выяснили, что наличие фосфоэтанолamina в крови может являться биомаркером депрессии (патентный документ 1). В частности, если уровень фосфоэтанолamina в крови участника исследования ниже, чем уровень фосфоэтанолamina в крови здоровых людей, участник исследования страдает от депрессии. Депрессии, при которых наблюдается снижение уровня фосфоэтанолamina как индикатора, входят в высокооднородную группу, характеризующуюся биологическими индикаторами. Диагностирование депрессии с низким уровнем фосфоэтанолamina может дать объективное определение психическому заболеванию.

Препараты для лечения депрессии на основании своих функций примерно подразделяются на: ингибиторы обратного захвата серотонина/норадреналина (ИОЗСН); селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС); норадренергические и специфические серотонинергические антидепрессанты (НССА); трициклические антидепрессанты и тетрациклические антидепрессанты.

ИОЗСН - лекарственный препарат, облегчающий симптомы депрессии путем подавления обратного захвата серотонина и норадреналина в синапсе. Серотонин в синаптической щели обратно захватывается переносчиком серотонина. Норадреналин обратно захватывается переносчиком норадреналина. ИОЗСН действует на переносчика серотонина/переносчика норадреналина, чтобы подавить обратный захват серотонина/норадреналина в синаптической щели и поддерживать до некоторой степени высокую концентрацию серотонина/норадреналина в синаптической щели. В результате происходит стимуляция возбуждающих нервов, повышается мотивация и улучшается настроение.

СИОЗС - лекарственный препарат, подавляющий тревогу путем подавления обратного всасывания серотонина в синапсе. Серотонин, высвобождаемый из синаптического нейрона в синаптическую щель, воздействует на серотониновый рецептор. Серотонин, накопленный в синаптической щели, обратно захватывается переносчиком серотонина. Существует моноаминовая гипотеза, согласно которой симптом депрессии вызывает состояние, при котором концентрация серотонина в синаптической щели уменьшается, и серотонин почти не воздействует на серотониновый рецептор. СИОЗС избирательно действует на

переносчика серотонина, который обратно захватывает серотонин, с целью подавления обратного захвата серотонина и поддержания до некоторой степени высокой концентрации серотонина в синаптической щели. Эффект СИОЗС состоит в устранении, в частности, чувства тревоги и страха.

Выступая в качестве антагониста, НССА выполняет функцию связывания с серотониновым рецептором, который не устраняет чувство тревоги, с целью облегчения процесса связывания серотонина с рецептором, выполняющим функцию устранения чувства тревоги. Кроме того, выступая в качестве антагониста, НССА связывается с рецептором норадреналина, сдерживающим высвобождение норадреналина, с целью высвобождения норадреналина и поддержания до некоторой степени высокой концентрации серотонина/норадреналина в синаптической щели.

Действие трициклического антидепрессанта состоит в подавлении обратного захвата серотонина/норадреналина с целью поддержания до некоторой степени высокой концентрации серотонина/норадреналина в синаптической щели.

Тетрациклический антидепрессант избирательно подавляет обратный захват норадреналина и не подавляет обратный захват серотонина. Он поддерживает до некоторой степени высокую концентрацию норадреналина в синаптической щели.

Документы известного уровня техники.

Патентные документы.

Патентный документ 1: WO 2011019072 (Биомаркер для диагностики депрессии, способ измерения биомаркера для диагностики депрессии, компьютерная программа и носитель информации).

Сущность изобретения

Поставленная задача.

Даже несмотря на то, что в патентном документе 1 указывается возможность проведения объективной диагностики депрессии, назначение лекарственных препаратов для лечения депрессии пациентам, страдающим депрессией, не отличается от общепринятого назначения. Лекарственный препарат назначается в соответствии с симптомами депрессии и субъективным мнением врача, проводящего медицинское обследование, и если прием одного лекарственного препарата не дает результатов, доза назначенного лекарственного препарата увеличивается или начинается прием другого лекарственного препарата. Такой способ увеличивает период протекания заболевания у пациента. Более того, долгий прием неэффективного лекарственного препарата также провоцирует возникновение побочных эффектов, таких как тошнота и запор, а также является затратным для пациента.

Таким образом, цель настоящего изобретения заключается в обеспечении способа, в котором фосфозтаноламин, обнаруженный в качестве биомаркера депрессии, непосредственно связан с лечением.

Решение задачи.

Когда изобретатели исследовали взаимосвязь между уровнем фосфозтаноламина в крови (далее "уровень ФЭА в крови") и приемом антидепрессантов, они обнаружили, что уровень ФЭА в крови снижался при приеме СИОЗС у пациента со сниженным уровнем ФЭА в крови, страдающего депрессией, а при приеме таким пациентом ИОЗСН уровень ФЭА в крови повышался. На основании этого открытия изобретатели непрерывно изучали вышеуказанные задачи и создали настоящее изобретение. Иначе говоря, настоящее изобретение предусматривает способ выбора лекарственного препарата для лечения депрессии, включающий следующие шаги:

измерение уровня фосфозтаноламина (ФЭА) в крови, взятой у пациента с подозрением на депрессию;

определение того, является ли уровень ФЭА крови пациента ниже чем 2,41 мкМ, и в том случае, если у пациента уровень ФЭА ниже чем 2,41 мкМ, то выбирают ингибитор обратного захвата серотонина/норадреналина в качестве препарата для лечения депрессии у пациента.

В настоящем описании словосочетание "депрессия, характеризующаясь пониженным уровнем ФЭА, выступающим в качестве индикатора" означает депрессию, включающую в качестве индикатора факт того, что уровень ФЭА в крови пациента был фактически измерен, и было обнаружено, что измеренное значение ниже, чем эталонное значение. Даже если пациент имеет потенциально низкий уровень ФЭА в крови, депрессия, которой страдает пациент, уровень ФЭА которого не был фактически измерен, не подпадает под определение депрессии, характеризующейся пониженным уровнем ФЭА, выступающим в качестве индикатора.

Эталонное значение предпочтительно установлено на уровне 1,5 мкМ.

Предполагается, что ингибитор обратного захвата серотонина/норадреналина, выступающий в качестве лекарственного препарата для лечения депрессии, предпочтительно выбран, например, для пациента, страдающего депрессией, у которого наблюдался пониженный уровень ФЭА в крови.

Также настоящее изобретение предусматривает способ определения эффективности лекарственного препарата для лечения депрессии, включающий следующие шаги:

(1) измерение уровня фосфозтаноламина в крови, взятой у пациента, страдающего депрессией;

(2) определение того, является ли уровень фосфозтаноламина в крови пациента ниже чем значение 2,41 мкМ, и если измеренное значение ФЭА в крови пациента ниже указанного значения, то определяют, что ингибитор обратного захвата серотонина/норадреналина, выступающий в качестве лекарственного

препарата для лечения депрессии, является эффективным для пациента, страдающего депрессией.

Эталонное значение предпочтительно установлено на уровне 1,5 мкМ.

Также настоящее изобретение предусматривает способ прогнозирования лечения лекарственными препаратами для лечения депрессии, включающий следующие шаги:

(1) измерение уровня ФЭА в крови, взятой у пациента, страдающего депрессией, до приема лечебно-профилактического препарата;

(2) определение того, является ли уровень ФЭА в крови пациента ниже, чем эталонное значение, отличающееся тем, что если измеренное значение пациента ниже значений, полученных у здоровых людей, пациент страдает депрессией, характеризуемой пониженным уровнем ФЭА, выступающим в качестве индикатора; и

(3) измерение уровня ФЭА в крови пациента, страдающего депрессией, у которого наблюдался пониженный уровень ФЭА в крови при выполнении шага (2) и который принимал лекарственный препарат для лечения депрессии; и

(4) оценка эффективности лечения лекарственным препаратом для лечения депрессии для пациента на основании измеренного значения уровня ФЭА в крови пациента, принимавшего ингибитор обратного захвата серотонина/норадреналина в качестве лекарственного препарата для лечения депрессии.

В шаге (2) эталонное значение предпочтительно установлено на 1,5 мкМ.

В шаге (3) лекарственным препаратом для лечения депрессии предпочтительно является ингибитор обратного захвата серотонина/норадреналина.

В шаге (4) приоритетной является оценка эффективности лекарственного препарата для лечения депрессии на основании того, что уровень ФЭА в крови пациента после приема лечебно-профилактического препарата стал больше, чем до его приема.

В шаге (4) приоритетной является оценка прогноза появления частичной ремиссии депрессии или ремиссии депрессии у пациента на основании повышения уровня ФЭА в крови пациента после приема лечебно-профилактического препарата по сравнению с уровнем до приема препарата.

Также настоящее изобретение предусматривает лекарственный препарат для лечения депрессии, отличающийся тем, что

пациент, которому назначен препарат, является участником исследования, у которого было обнаружено, что измеренное значение уровня ФЭА в крови ниже эталонного значения; и

лекарственный препарат для лечения депрессии включает ингибитор обратного захвата серотонина/норадреналина. Хотя известно, что ингибитор обратного захвата серотонина/норадреналина (ИОЗСН) является лекарственным препаратом для лечения депрессии, настоящее изобретение отличается тем, что участник исследования, принимающий ингибитор, ограничивается участником, у которого измеренное значение уровня ФЭА в крови меньше эталонного значения, что подтверждено фактически.

Также настоящее изобретение предусматривает применение ингибитора обратного захвата серотонина/норадреналина для лечения депрессии у пациента с уровнем ФЭА в крови ниже 2,41 мкМ.

Эффекты изобретения.

В соответствии со способом прогнозирования вариантов лекарственных препаратов для лечения депрессии варианты лекарственных препаратов для лечения депрессии можно объективно и просто спрогнозировать на основании факта снижения или отсутствия факта снижения уровня ФЭА в крови. Например, предпочтительным является выбор ингибитора обратного захвата серотонина/норадреналина, выступающего в качестве лекарственного препарата для лечения депрессии, для пациента, у которого наблюдался пониженный уровень ФЭА в крови. Прогнозирование может являться основанием для постановки диагноза врачом, назначающим лекарственные препараты на практике.

В соответствии со способом прогнозирования эффекта лекарственного препарата для лечения депрессии настоящего изобретения можно спрогнозировать, что выбор ИОЗСН в качестве лекарственного препарата для лечения депрессии является эффективным для пациента, страдающего депрессией, у которого наблюдался пониженный уровень ФЭА в крови. Прогнозирование целесообразно для постановки диагноза врачом, назначающим лекарственные препараты на практике.

В соответствии со способом прогнозирования лечения лекарственным препаратом для лечения депрессии настоящего изобретения процесс ремиссии после приема лекарственного препарата для лечения депрессии можно проконтролировать на основании уровня ФЭА в крови пациента, страдающего депрессией, у которого наблюдался пониженный уровень ФЭА в крови. Например, процесс ремиссии после приема ИОЗСН у пациента, у которого наблюдался пониженный уровень ФЭА в крови, можно объективно оценить по факту увеличения уровня ФЭА в крови. Данный прогноз обеспечивает получение полезной информации, имеющей высокую ценность для постановки диагноза врачом.

Описание вариантов осуществления изобретения

Далее приводится более подробное описание одного варианта осуществления настоящего изобретения. Способ выбора лекарственного препарата для лечения депрессии включает следующие шаги:

(1) измерение уровня ФЭА в крови, взятой у пациента с подозрением на депрессию;

(2) определение того, является ли уровень фосфоэтанолamina в крови пациента ниже, чем эталонное значение, отличающееся тем, что если измеренное значение пациента ниже эталонного значения,

пациент страдает депрессией, характеризуемой пониженным уровнем фосфоэтаноламина, выступающим в качестве индикатора; и

(3) выбор лекарственного препарата для лечения депрессии на основании наличия или отсутствия пониженного уровня ФЭА в крови пациента.

В способе настоящего изобретения уровень ФЭА в крови пациента с подозрением на депрессию измеряется на практике, и депрессия, при которой было обнаружено более низкое измеренное значение по сравнению со значением уровня ФЭА в крови здоровых людей, подвергается изучению в соответствии с данным способом. Депрессия, характеризуемая пониженным уровнем ФЭА, выступающим в качестве индикатора, является острой фазой депрессии.

Используя пониженный уровень ФЭА в крови в качестве индикатора для определения наличия депрессии, тревожное расстройство, схожее с депрессией, можно объективно и с легкостью отличить от депрессии. Тревожное расстройство включает общее тревожное расстройство, социальное тревожное расстройство, паническое расстройство, обсессивно-компульсивное расстройство, расстройство адаптации, ипохондрию, диссоциативное расстройство и соматоформное расстройство.

Кровь, взятая при выполнении шага (1), может представлять собой кровь как таковую, а также сыворотку и плазму, отделенную от крови. Предпочтительно это сыворотка или плазма. Способ отделения сыворотки или плазмы от крови, в частности, не ограничен и включает, например, стационарный метод, метод центрифугирования и т.д.

Уровень ФЭА в крови можно измерить известным универсальным методом, который включает, например, метод ионной хроматографии с флуоресцентным детектированием (ИХ-ФЛД), метод высокоэффективной жидкостной хроматографии и масс-спектрометрии (ЖХ-МС), метод газовой хроматографии и масс-спектрометрии (ГХ-МС), метод капиллярного электрофореза и масс-спектрометрии (КЭ-МС), анализ методом ЯМР (ядерно-магнитного резонанса), кислотно-щелочное титрование, аминокислотный анализ, энзимный метод, метод использования аптамера нуклеиновой кислоты/пептидного аптамера или антитела, колориметрический метод, высокоэффективную жидкостную хроматографию, газовую хроматографию, масс-спектрометрию и т.д.

Поскольку ФЭА в крови очень небольшое количество, предпочтительным является метод ИХ-ФЛД, метод КЭ-МС, метод ЖХ-МС, метод ГХ-МС, высокоэффективная жидкостная хроматография, энзимный метод и метод определения антител, которые могут обеспечить высокую точность измерений.

Уровень ФЭА в крови может являться либо абсолютной концентрацией, либо сопоставимым значением абсолютной концентрации каждого человека по сравнению с абсолютной концентрацией. Примеры таких значений могут включать относительную концентрацию, вес на единицу объема, первоначальные данные, измеренные для получения абсолютной концентрации (например, значение, полученное путем нормализации площади пика на графике, полученной путем измерения с помощью метода КЭ-МС) и т.д. Предпочтительной является абсолютная концентрация.

В шаге (2) уровень ФЭА в крови пациента с подозрением на депрессию сравнивается с эталонным значением. С этой целью предварительно измеряется уровень ФЭА в крови здорового человека в тех же самых условиях, которые были созданы при применении рассматриваемого метода обнаружения, для получения эталонного значения.

Эталонное значение, в частности, не ограничивается и включает диапазон от значения, полученного путем вычитания стандартного отклонения из среднего значения множества измеренных значений, до значения, полученного путем прибавления стандартного отклонения к среднему значению, диапазон от нижнего до верхнего предела среднего значения и т.д. Наиболее предпочтительное значение или диапазон выбирается при диагностике заболевания.

Уровни ФЭА в крови пациентов, страдающих депрессией, и пациентов, не страдающих депрессией, указаны в табл. 1.

Таблица 1

	Заболевание	кол-во	Уровень ФЭА в крови Среднее значение ±стандартное отклонение (мкМ)
Отсутствие депрессии	Здоровый человек	72	2,03 ± 0,46
	Ремиссия депрессии	53	1,98 ± 0,47
	Тревожное расстройство (включая паническое расстройство и расстройство адаптации)	349	2,04 ± 0,52
Депрессия	Частичная ремиссия депрессии	97	1,74 ± 0,40
	Депрессия (острая фаза)	354	1,29 ± 0,17

На основании результатов, приведенных в табл. 1, эталонное значение для обнаружения депрессии, характеризуемой пониженным уровнем ФЭА, выступающим в качестве индикатора, настоящего изобретения, как правило, составляет не более 2,41 мкМ, предпочтительно не более 1,99 мкМ, в частности предпочтительно не более 1,5 мкМ и еще более предпочтительно 1,5 мкМ.

В шаге (3) на основании факта снижения или отсутствия факта снижения уровня ФЭА в крови выбирают лекарственный препарат для лечения депрессии.

Если уровень ФЭА в крови пациента ниже, чем эталонное значение, пациент страдает депрессией, характеризуемой пониженным уровнем ФЭА, выступающим в качестве индикатора. Изобретатели выяснили, что прием ИОЗСН был более эффективным, чем прием СИОЗС, выступающий в качестве лекарственного препарата для лечения депрессии для такого пациента. Поэтому выбор ИОЗСН в качестве лекарственного препарата для лечения депрессии является предпочтительным для пациента, страдающего депрессией, у которого наблюдался пониженный уровень ФЭА в крови при выполнении шага (3).

ИОЗСН, утвержденный в Японии, содержит дулоксетин (торговое наименование Симбалта (Sumbalta) (зарегистрированная торговая марка)) и милнаципран (торговое наименование Талидомин (Tolodomin) (зарегистрированная торговая марка)). У пациента, страдающего депрессией, у которого наблюдался пониженный уровень ФЭА в крови, после приема ИОЗСН уровень ФЭА в крови повысился.

Если уровень ФЭА в крови пациента не менее эталонного значения, заболевание пациента не подпадает под определение депрессий, характеризуемых пониженным уровнем ФЭА, выступающим в качестве индикатора, даже если симптомы схожи с симптомами депрессии. Возникает подозрение в том, что заболевание может являться тревожным расстройством. Более того, выступая в качестве лекарственного препарата для лечения пациентов с тревожным расстройством, СИОЗС эффективно устраняет чувство тревоги и страха. СИОЗС, утвержденный в Японии, содержит флувоксамин (торговое наименование Делломел (Depломел) (зарегистрированная торговая марка), Лувокс (Luvox) (зарегистрированная торговая марка)), пароксетин (торговое наименование Паксил (Paxil) (зарегистрированная торговая марка)), сертралин (торговое наименование Золофт (Zoloft) (зарегистрированная торговая марка)) и эсциталопрам (торговое наименование Лексапро (Lexapro) (зарегистрированная торговая марка)).

Также настоящее изобретение предусматривает способ прогнозирования лечения лекарственными препаратами для лечения депрессии, включающий следующие шаги:

(1) измерение уровня ФЭА в крови, взятой у пациента, страдающего депрессией, до приема лечебно-профилактического препарата;

(2) определение того, является ли уровень ФЭА в крови пациента ниже, чем эталонное значение, отличающееся тем, что если измеренное значение пациента ниже эталонного значения, пациент страдает депрессией, характеризуемой пониженным уровнем ФЭА, выступающим в качестве индикатора;

(3) измерение уровня ФЭА в крови пациента, страдающего депрессией, у которого наблюдался пониженный уровень ФЭА в крови при выполнении шага (2) и который принимал лекарственный препарат для лечения депрессии; и

(4) оценка прогноза лечения пациента лекарственным препаратом для лечения депрессии на основании измеренного значения уровня ФЭА в крови пациента, принимавшего ингибитор обратного захвата серотонина/норадреналина в качестве лекарственного препарата для лечения депрессии.

Для пациента, страдающего депрессией, у которого при выполнении шага (2) наблюдался пониженный уровень ФЭА в крови, выступающий в качестве индикатора, лекарственный препарат для лечения депрессии может назначаться в соответствии с диагнозом, поставленным врачом. В качестве лекарственного препарата для лечения депрессии ИОЗСН является более предпочтительным, чем СИОЗС.

В шаге (3) измеряется уровень ФЭА в крови, взятой у пациента после приема лекарственного препарата для лечения депрессии.

Изобретатели выяснили, что ход процесса прогнозирования можно оценить в соответствии с изменением уровня ФЭА в крови после приема лекарственного препарата для лечения депрессии. Краткая информация о взаимосвязи между ходом процесса прогнозирования протекания депрессии и уровнем ФЭА в крови приведена в табл. 2.

Таблица 2

	Уровень ФЭА в крови (мкМ)
Острая фаза депрессии	1,29 ± 0,17
Частичная ремиссия депрессии	1,74 ± 0,40
Ремиссия депрессии	1,98 ± 0,47

В шаге (4) прогноз лечения лекарственным препаратом для лечения депрессии для пациента оценивается на основании измеренного значения уровня ФЭА в крови пациента, принимавшего лекарственный препарат для лечения депрессии, и табл. 2. В зависимости от индивидуальных различий между пациентами, если уровень ФЭА превышает 1,8 мкМ, пациент почти выздоровел. Данная фаза соответствует частичной ремиссии депрессии. Пациент приближается к окончанию лечения в соответствии с курсом лечения депрессии. Во время фазы окончания лечения значение ФЭА увеличилось от 1,5 до 2,5 мкМ и стабилизировалось. Если значение постоянно находится в пределах от 1,5 до 2,5 мкМ даже после увеличения дозы, достигается ремиссия депрессии. Таким образом, уровень ФЭА в крови может использоваться не только для диагностики депрессии, но и в качестве прогностического критерия лечения депрессии.

Также настоящее изобретение предусматривает лекарственный препарат для лечения депрессии, отличающийся тем, что

пациент, которому назначен препарат, является участником исследования, у которого было обнаружено, что измеренное значение уровня ФЭА в крови ниже эталонного значения; и

лекарственный препарат для лечения депрессии включает ингибитор обратного захвата серотонина/норадреналина. Лекарственный препарат для лечения депрессии настоящего изобретения назначается участнику исследования, у которого измеренное значение уровня фосфоэтанолamina в крови ниже, чем у здоровых людей. Это означает, что пациент, потенциально имеющий низкий уровень ФЭА в крови, но у которого фактически не измеряется уровень ФЭА, не выступает в качестве пациента, которому назначается лекарственный препарат для лечения депрессии настоящего изобретения.

Эталонное значение предпочтительно установлено на уровне 1,5 мкМ.

Также настоящее изобретение предусматривает способ лечения лекарственными препаратами для лечения депрессии, включающий следующие шаги:

измерение уровня фосфоэтанолamina в крови, взятой у пациента, страдающего депрессией;

определение того, является ли уровень фосфоэтанолamina в крови пациента ниже, чем эталонное значение, отличающееся тем, что если измеренное значение пациента ниже эталонного значения, пациент страдает депрессией, характеризуемой пониженным уровнем фосфоэтанолamina, выступающим в качестве индикатора;

определение того, что ингибитор обратного захвата серотонина/норадреналина, выступающий в качестве лекарственного препарата для лечения депрессии, является эффективным для пациента, страдающего депрессией, у которого наблюдался пониженный уровень фосфоэтанолamina в крови.

назначение ингибитора обратного захвата серотонина/норадреналина для лечения пациента, страдающего депрессией.

Также настоящее изобретение предусматривает устройство для прогнозирования вариантов лекарственных препаратов для лечения депрессии, включающее

прибор для измерения уровня фосфоэтанолamina в крови, взятой у пациента с подозрением на депрессию;

прибор для определения того, является ли уровень у пациента ниже, чем эталонное значение, отличающееся тем, что если уровень у пациента ниже эталонного значения, пациент страдает депрессией, характеризуемой пониженным уровнем фосфоэтанолamina, выступающим в качестве индикатора; и

прибор для вывода результата прогнозирования вариантов лекарственных препаратов для лечения депрессии на основании наличия или отсутствия пониженного уровня фосфоэтанолamina в крови пациента.

Также настоящее изобретение предусматривает использование прибора для измерения фосфоэтанолamina с целью производства устройства для прогнозирования вариантов лекарственных препаратов для лечения депрессии, при котором устройство включает

прибор для измерения уровня фосфоэтанолamina в крови, взятой у пациента с подозрением на депрессию;

прибор для определения того, является ли уровень у пациента ниже, чем эталонное значение, отличающееся тем, что если уровень у пациента ниже эталонного значения, пациент страдает депрессией, характеризуемой пониженным уровнем фосфоэтанолamina, выступающим в качестве индикатора;

и

прибор для вывода результата прогнозирования вариантов лекарственных препаратов для лечения депрессии на основании наличия или отсутствия пониженного уровня фосфоэтанолamina в крови пациента.

Также настоящее изобретение предусматривает использование фосфоэтанолamina с целью производства устройства для прогнозирования вариантов лекарственных препаратов для лечения депрессии, при котором устройство включает

прибор для измерения уровня фосфоэтанолamina в крови, взятой у пациента с подозрением на депрессию;

прибор для определения того, является ли уровень у пациента ниже, чем эталонное значение, отличающееся тем, что если уровень у пациента ниже эталонного значения, пациент страдает депрессией, характеризуемой пониженным уровнем фосфоэтанолamina, выступающим в качестве индикатора; и

прибор для вывода результата прогнозирования вариантов лекарственных препаратов для лечения депрессии на основании наличия или отсутствия пониженного уровня фосфоэтаноламина в крови пациента.

Также настоящее изобретение предусматривает компьютерную программу для прогнозирования вариантов лекарственных препаратов для лечения депрессии, которая позволяет компьютеру выполнить шаг, при котором производится измерение уровня фосфоэтаноламина в крови, взятой у пациента с подозрением на депрессию;

шаг, при котором осуществляется определение того, является ли уровень у пациента ниже, чем эталонное значение, отличающееся тем, что если уровень у пациента ниже эталонного значения, пациент страдает депрессией, характеризуемой пониженным уровнем фосфоэтаноламина, выступающим в качестве индикатора; и

шаг, при котором выводится результат прогнозирования вариантов лекарственных препаратов для лечения депрессии на основании наличия или отсутствия пониженного уровня фосфоэтаноламина в крови пациента.

Также настоящее изобретение предусматривает носитель информации, считываемый компьютером, на который записывается компьютерная программа для прогнозирования вариантов лекарственных препаратов для лечения депрессии.

Примеры

Пример 1. Измерение уровня ФЭА в крови пациента, страдающего депрессией, до и после приема.

Чтобы исследовать соответствие между депрессией, характеризуемой пониженным уровнем фосфоэтаноламина, выступающим в качестве индикатора, и лекарственным препаратом для лечения депрессии, был проведен следующий анализ. После того как пациенту, который приходил в клинику изобретателей, было дано обоснованное согласие, у пациента взяли кровь. Уровень ФЭА в крови был измерен с помощью метода ионной хроматографии с флуоресцентным детектированием в соответствии со следующей процедурой.

1. Подготовка.

50 мкл плазмы и 450 мкл воды Milli-Q поместили в пробирку Эппендорфа и перемешали вихревым способом. Смесь переместили в фильтр для сверхтонкой фильтрации (фильтр с ограниченной полосой пропускания Ultrafree-MC-PLHCC 5 кДа, компания "Millipore Corporation" ("Миллипор Корпорейшн")) и подвергли фильтрованию на центрифуге (4°C, 9,100xg, 2 ч) до тех пор, пока раствор в фильтре не исчез. Отфильтрованный раствор (образец, полученный из плазмы) подвергли измерению, используя метод ионной хроматографии с флуоресцентным детектированием.

2. Измерительные приборы для применения метода ионной хроматографии с флуоресцентным детектированием.

Ионная хроматография (наименование изделия: ICS-5000, компания "Thermo Fisher Scientific Inc." ("Термо Фишер Сайентифик Инк.")).

Терморектор (наименование изделия: Nanospace 3019 SI-2, компания "Shiseido Company, Limited" ("Шисейдо Компани, Лимитед")).

Флуоресцентный детектор (наименование изделия: UltiMate 3000, компания "Thermo Fisher Scientific Inc.").

3. Условия измерения.

Буферный раствор: раствор гидроксида натрия 20 ммоль.

Колонка: колонка для обмена сильных анионов (наименование изделия: IonPac AS20, компания "Thermo Fisher Scientific Inc.").

Температура колонки 35°C.

Флуоресцентный реагент: ортофталалдегид.

Метод дериватизации: послеколоночная дериватизация.

Температура реакции: 35°C.

Длина волны возбуждения: 340 нм.

Длина волны флуоресцентного испускания: 450 нм.

4. Расчет концентрации.

Расчет уровня ФЭА в плазме производился с помощью градуировочной кривой, полученной из площади пика ФЭА образца, полученного из плазмы, и площади пика стандартного раствора ФЭА.

В качестве участников исследования были задействованы 30 пациентов, у которых уровень ФЭА в крови находился в пределах от 0,77 до 2,62 мкМ.

В качестве лекарственного препарата для лечения депрессии пациенты принимали СИОЗС или ИОЗСН, указанные в табл. 3. Уровень ФЭА в крови после приема был измерен в соответствии с той же процедурой, которая применялась до приема. Несмотря на то, что сроки приема непостоянно зависели от пациентов, они варьировались от 0,5 до 7 месяцев. Результаты приведены в табл. 3.

Таблица 3

Наименование лекарственного препарата		Уровень ФЭА в крови (мкМ)		t-критерий	
		До приема	После приема	Значение вероятности	Значимая разница (5 % уровень значимости)
ИОЗСН [кол- во=18]	Дулоксетин [кол-во=10]	1,10	1,46	0,02	Присутствует
	Милнаципран [кол-во=8]	1,27	1,66	0,07	Присутствует
Все		1,18	1,55	0,002	Присутствует
СИОЗС [кол- во=12]	Эсциталопрам [кол-во=5]	1,21	1,22	0,88	Отсутствует
	Сертралин [кол- во=5]	1,39	1,26	0,39	Отсутствует
	Пароксетин [кол-во=2]	1,42	1,21	-	-
	Все	1,34	1,23	0,39	Отсутствует

До приема уровень ФЭА в крови всех пациентов, которые принимали ИОЗСН, составил 1,18 мкМ (среднее значение). После приема уровень ФЭА в крови повысился до 1,55 мкМ. Значение вероятности при t-критерии составило 0,002, в котором значимая разница была на 5% уровне значимости. Было признано, что пациент, страдающий от депрессии в острой фазе до приема ИОЗСН, перешел в фазу частичной ремиссии депрессии по истечении срока приема.

С другой стороны, до приема уровень ФЭА в крови всех пациентов, которые принимали СИОЗС, составил 1,34 мкМ (среднее значение). После приема уровень ФЭА в крови составил 1,23 мкМ. Хотя уровень ФЭА в крови незначительно понизился за счет приема СИОЗС, значение вероятности при t-критерии составило 0,39, в котором при 5% уровне значимости отсутствовала значимая разница. Было признано, что пациент, страдающий от депрессии в острой фазе до приема СИОЗС, оставался в острой фазе депрессии даже по истечении срока приема.

Вышеприведенные результаты свидетельствуют о том, что в случае приема ИОЗСН в качестве антидепрессанта пациентом, страдающим депрессией, характеризуемой пониженным уровнем ФЭА, выступающим в качестве индикатора, в частности пациентом, страдающим депрессией, характеризуемой уровнем ФЭА в крови, не превышающим 1,5 мкМ до приема, уровень ФЭА в крови заметно повысился. ИОЗСН эффективен, поскольку он повышает уровень ФЭА в крови пациента, страдающего депрессией, характеризуемой пониженным уровнем ФЭА, выступающим в качестве индикатора. С другой стороны, даже в случае приема СИОЗС в качестве антидепрессанта пациентом, страдающим депрессией, характеризуемой пониженным уровнем ФЭА, выступающим в качестве индикатора, в частности пациентом, страдающим депрессией, характеризуемой предварительным уровнем ФЭА в крови, не превышающим 1,5 мкМ до приема, уровень ФЭА в крови не повысился. Хотя СИОЗС и устраняет чувство тревоги и страха пациента, страдающего депрессией, он неэффективен для повышения уровня ФЭА в крови пациента. Предполагается, что прием ИОЗСН более эффективен, чем прием СИОЗС при лечении депрессии, характеризуемой пониженным уровнем ФЭА, выступающим в качестве индикатора.

Пример 2. Измерение уровня ФЭА в крови пациента, страдающего депрессией, во время непрерывного приема.

Помимо пациентов, принимавших лекарственный препарат для лечения депрессии, указанный в примере 1, также исследовались пациенты, непрерывно принимавшие препарат после окончания срока, указанного в примере 1. Количество пациентов, непрерывно принимавших ИОЗСН, равнялось девяти. С другой стороны, количество пациентов, непрерывно принимавших СИОЗС, равнялось пяти. Несмотря на то, что сроки приема (включая срок приема, указанный в примере 1) непостоянно зависели от пациентов, они варьировались от 6 до 24 месяцев. Уровень ФЭА в крови этих пациентов во время и после непрерывного приема был измерен в соответствии с той же процедурой, которая применялась в примере 1. Результаты приведены в табл. 4.

Таблица 4

Наименование лекарственного препарата		Уровень ФЭА в крови (мкМ)			t-критерий*	
		До приема*	Во время непрерывного приема	После непрерывного приема	Значение вероятности	Значимая разница (5 % уровень значимости)
ИОЗСН [кол-во=9]	Дулоксетин [кол-во=7]	1,11	1,47	1,82	0,02	Присутствует
	Милнаципран [кол-во=2]	1,44	1,71	1,94	-	-
	Все	1,28	1,53	1,88	0,0005	Присутствует
СИОЗС [кол-во=5]	Эсциталопрам [кол-во=1]	1,20	1,21	1,73	-	-
	Сертралин [кол-во=4]	1,39	1,24	1,47	0,68	Отсутствует
	Все	1,30	1,23	1,60	0,19	Отсутствует

До приема - до приема в примере 1;

t-критерий - критерий значимой разницы уровня ФЭА в крови после непрерывного приема относительно критерия значимой разницы уровня ФЭА в крови до приема.

До приема уровень ФЭА у всех пациентов, которые принимали СИОЗС, составил 1,28 мкМ (среднее значение). С начала непрерывного приема уровень ФЭА постоянно повышался и составил 1,88 мкМ после непрерывного приема. Значение вероятности при t-критерии составило 0,0005, в котором значимая разница была на 5% уровне значимости. Было признано, что пациент, страдающий от депрессии в острой фазе до приема ИОЗСН, перешел в фазу частичной ремиссии депрессии по истечении срока приема.

С другой стороны, до приема средний уровень ФЭА у всех пациентов, которые принимали СИОЗС, составил 1,30 мкМ (среднее значение), и средний уровень ФЭА после приема повысился до 1,60 мкМ. Тем не менее, его постоянного повышения с начала непрерывного приема не наблюдалось. Кроме того, у некоторых пациентов наблюдалось понижение уровня ФЭА во время непрерывного приема, и среди пациентов была обнаружена значительная неравномерность показателей. Также значение вероятности при t-критерии составило 0,19, в котором на 5% уровне значимости значимая разница отсутствовала.

Вышеприведенные результаты свидетельствуют о том, что в случае приема ИОЗСН в качестве антидепрессанта пациентом, страдающим депрессией, характеризуемой пониженным уровнем ФЭА, выступающим в качестве индикатора, в частности пациентом, страдающим депрессией, характеризуемой уровнем ФЭА в крови, не превышающим 1,5 мкМ до приема, уровень ФЭА в крови заметно повысился. ИОЗСН эффективен, поскольку он повышает уровень ФЭА в крови пациента, страдающего депрессией, характеризуемой пониженным уровнем ФЭА, выступающим в качестве индикатора.

С другой стороны, в случае непрерывного приема СИОЗС в качестве антидепрессанта пациентом, страдающим депрессией, характеризуемой пониженным уровнем ФЭА, выступающим в качестве индикатора, в частности пациентом, страдающим депрессией, характеризуемой уровнем ФЭА в крови, не превышающим 1,5 мкМ до приема, уровень ФЭА в крови повысился после непрерывного приема, но значительной разницы обнаружено не было. Хотя СИОЗС и устраняет чувство тревоги и страха пациента, страдающего депрессией, он неэффективен для повышения уровня ФЭА в крови пациента.

Пример 3. Измерение уровня ФЭА в крови пациента, страдающего депрессией, при комбинированном приеме ИОЗСН и СИОЗС.

Были исследованы пациенты, принимавшие лекарственный препарат для лечения депрессии, сочетающий в себе ИОЗСН и СИОЗС. Количество пациентов, принимавших ИОЗСН вместе с ИОЗСН, равнялось трем. Впоследствии количество пациентов, принимавших ИОЗСН вместе с СИОЗС, равнялось четырем. Количество пациентов, принимавших СИОЗС вместе с СИОЗС, равнялось одному. Несмотря на то, что сроки приема непостоянно зависели от пациентов, они варьировались от 2 до 8 месяцев. Уровень ФЭА в крови этих пациентов до и после приема был измерен в соответствии с той же процедурой, которая применялась в примере 1. Результаты приведены в табл. 5.

Таблица 5

Наименование лекарственного препарата		Уровень ФЭА в крови (мкМ)		t-критерий	
		До приема	После приема	Значение вероятности	Значимая разница (5 % уровень значимости)
ИОЗСН вместе с ИОЗСН [кол-во=3]	Дулоксетин + Милнаципран	1,20	1,44	0,22	Отсутствует
ИОЗСН вместе с СИОЗС (кол-во=4)	Дулоксетин или Милнаципран + Сертралин или Пароксетин	1,54	1,44	0,8	Отсутствует
СИОЗС вместе с СИОЗС (кол-во=1)	Эсциталопрам + Пароксетин	2,05	1,46	-	-

До приема средний уровень ФЭА в крови всех пациентов, которые принимали ИОЗСН вместе с ИОЗСН в определенных дозах, составил 1,20 мкМ (среднее значение). После приема уровень ФЭА в крови повысился до 1,44 мкМ. С другой стороны, до приема уровень ФЭА в крови всех пациентов, которые принимали ИОЗСН вместе с СИОЗС, составил 1,54 мкМ, а уровень ФЭА в крови после приема понизился до 1,44 мкМ. Более того, до приема уровень ФЭА в крови пациентов, принимавших СИОЗС вместе с СИОЗС, составил 2,05 мкМ (среднее значение), а уровень ФЭА в крови после приема заметно понизился до 1,46 мкМ. Вышеприведенные результаты свидетельствуют о том, что уровень ФЭА в крови заметно повысился в случае изменения комбинированного приема СИОЗС и СИОЗС на ИОЗСН вместе с СИОЗС и далее на ИОЗСН вместе с ИОЗСН.

В примерах 1-3 уровень ФЭА в крови значительно повысился больше при приеме ИОЗСН, чем при приеме СИОЗС пациентами, страдающими депрессией, уровень ФЭА в крови которых не превышает 1,5 мкМ. Стало ясно то, что прием ИОЗСН был эффективным по сравнению с приемом СИОЗС для лечения депрессии у пациента, характеризуемой пониженным уровнем ФЭА, выступающим в качестве индикатора, в частности пациента, страдающего депрессией, характеризуемой уровнем ФЭА в крови, не превышающим 1,5 мкМ до приема.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ выбора лекарственного препарата для лечения депрессии, включающий следующие шаги: измерение уровня фосфоэтанолamina (ФЭА) в крови, взятой у пациента с подозрением на депрессию;

определение того, является ли уровень ФЭА крови пациента ниже чем 2,41 мкМ, и в том случае, если у пациента уровень ФЭА ниже чем 2,41 мкМ, то выбирают ингибитор обратного захвата серотонина/норадреналина в качестве препарата для лечения депрессии у пациента.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что если у пациента уровень ФЭА ниже чем 1,5 мкМ, то выбирают ингибитор обратного захвата серотонина/норадреналина в качестве препарата для лечения депрессии у пациента.

3. Способ определения эффективности лекарственного препарата для лечения депрессии, включающий следующие шаги:

(1) измерение уровня фосфоэтанолamina в крови, взятой у пациента, страдающего депрессией;

(2) определение того, является ли уровень фосфоэтанолamina в крови пациента ниже чем значение 2,41 мкМ, и если измеренное значение ФЭА в крови пациента ниже указанного значения, то определяют, что ингибитор обратного захвата серотонина/норадреналина, выступающий в качестве лекарственного препарата для лечения депрессии, является эффективным для пациента, страдающего депрессией.

4. Способ по п.3, отличающийся тем, что если у пациента уровень ФЭА ниже чем 1,5 мкМ, то определяют, что ингибитор обратного захвата серотонина/норадреналина, выступающий в качестве лекарственного препарата для лечения депрессии, является эффективным для пациента, страдающего депрессией.

5. Применение ингибитора обратного захвата серотонина/норадреналина для лечения депрессии у пациента с уровнем ФЭА в крови ниже чем 2,41 мкМ.

6. Применение по п.5, согласно которому уровень ФЭА в крови пациента ниже чем 1,5 мкМ.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2