



(51) МПК
A61K 31/137 (2006.01)
A61K 31/569 (2006.01)
A61P 1/06 (2006.01)

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2010106921/15, 24.02.2010

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 24.02.2010

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 24.02.2010

(45) Опубликовано: 20.03.2012 Бюл. № 8

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: ЧУЧАЛИН А.Г. (ред.) Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы, пер. с англ. - М.: Атмосфера, 2008, с.32. WO 2008144351 A2, 27.11.2008. ОГОРОДОВА Л.И. и др. Комбинированная терапия тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмы. - М.: Врач, 2002, №3, с.36-37. Carisen KH. Physical activity and respiratory tract diseases asthma and allergy // Tidsskr Nor Laegeforen. 2000 Nov 10; 120(27):3305-9.

Адрес для переписки:

214019, г.Смоленск, ул. Крупской, 28, ГОУ ВПО СГМА Минздравсоцразвития России

(72) Автор(ы):

Захарова Юлия Витальевна (RU),
 Пунин Александр Алексеевич (RU),
 Федоров Геннадий Николаевич (RU),
 Григорьева Валентина Николаевна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования Смоленская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию (RU)

(54) СПОСОБ ОПТИМИЗАЦИИ АНТИАСТМАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, в частности к пульмонологии и иммунологии, и может быть использовано для лечения бронхиальной астмы и лабораторной диагностики. Для этого определяют уровень контроля бронхиальной астмы по критериям GINA 2006 и соответствующую ему степень терапии, дополнительно в периферической крови больного определяют

антиген CD 25+, экспрессируемый на мембране активированных лимфоцитов, методом непрямой иммунофлюоресценции, и если количество CD 25+ клеток равно или больше 11, то рекомендуют терапию комбинацией ИГКС и β2-агониста длительного действия. Способ позволяет достичь контроля над бронхиальной астмой за счет отражения эффективности проводимой базисной противовоспалительной терапии. 1 пр., 1 табл.

RU 2 4 4 5 0 8 2 C 2

RU 2 4 4 5 0 8 2 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
A61K 31/137 (2006.01)
A61K 31/569 (2006.01)
A61P 1/06 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: **2010106921/15, 24.02.2010**

(24) Effective date for property rights:
24.02.2010

Priority:

(22) Date of filing: **24.02.2010**

(45) Date of publication: **20.03.2012 Bull. 8**

Mail address:

**214019, g.Smolensk, ul. Krupskoj, 28, GOU VPO
SGMA Minzdravsotsrazvitija Rossii**

(72) Inventor(s):

**Zakharova Julija Vital'evna (RU),
Punin Aleksandr Alekseevich (RU),
Fedorov Gennadij Nikolaevich (RU),
Grigor'eva Valentina Nikolaevna (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Gosudarstvennoe obrazovatel'noe uchrezhdenie
vysshego professional'nogo obrazovanija
Smolenskaja gosudarstvennaja meditsinskaja
akademija Federal'nogo agentstva po
zdravookhraneniu i sotsial'nomu razvitiju (RU)**

(54) METHOD OF TREATING BRONCHIAL ASTHMA

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention refers to medicine, particularly pulmonology, laboratory diagnostics and immunology, and can be used for treating bronchial asthma. That is ensured by evaluating a bronchial asthma control level by GINA 2006 criteria and a related therapeutic stage; additionally, patient's peripheral blood is examined for CD 25+ antigen

expressed on an membrane of activated lymphocytes by indirect immunofluorescence test, and if the CD 25+ cell level is 11 or more, then the combined therapy with iGCS and long-acting β 2-antagonist is recommended.

EFFECT: method ensured bronchial asthma control ensured by reflected effectiveness of the basic anti-inflammatory therapy.

1 ex, 1 tbl

Изобретение относится к медицине, в частности к пульмонологии, иммунологии и лабораторной диагностике. Оно может быть использовано для оптимизации антиастматической терапии и достижения контроля над бронхиальной астмой (БА).

5 В настоящее время, в соответствии с рекомендациями GINA 2006, выбор медикаментозной терапии зависит от текущего уровня контроля БА и терапии пациента. С точки зрения экспертов GINA, БА считается контролируемой при
10 соблюдении следующих критериев: количество дневных симптомов менее 2 эпизодов в неделю, отсутствие ночных симптомов и пробуждений, ограничений активности, обострений, потребности в препаратах неотложной помощи, наличие не более двух эпизодов БА в неделю, при этом показатели объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) или пиковой скорости выдоха (ПСВ) находятся в пределах нормальных величин. Для частично контролируемого течения заболевания
15 достаточно наличия любого из вышеперечисленных проявлений БА в течение недели при снижении значений ОФВ1 и ПСВ на 20% и более от должных для данного пациента. Наличие трех и более признаков частично контролируемой БА в течение недели характерно для неконтролируемой формы болезни [Чучалин А.Г. (ред.) Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы, с.16. М.: Атмосфера; 2006].
20

Если симптомы БА при первичном осмотре указывают на отсутствие контроля над заболеванием, лечение необходимо начинать со ступени 3, которая включает препарат неотложной помощи плюс один или два препарата, модифицирующих течение
25 болезни. В качестве базисной терапии рекомендуется назначать комбинацию низких доз ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) и β 2-агониста длительного действия, альтернативой является монотерапия высокими дозами ИГКС, еще одним вариантом терапии является комбинация низких доз ИГКС с антилейкотриеновым препаратом [Чучалин А.Г. (ред.) Глобальная стратегия лечения и профилактики
30 бронхиальной астмы, с.32. М.: Атмосфера; 2006].

Недостатком метода является отсутствие четких рекомендаций по тактике терапии. Выбор, зачастую, основывается только на мнении врача, которое достаточно субъективно, его предпочтениях, наличии опыта работы с определенной группой
35 лекарственных средств.

Целью изобретения является объективизация подхода к выбору антиастматической терапии.

Сущность способа состоит в том, что у больного БА определяют уровень контроля заболевания по критериям GINA 2006 и соответствующую ему степень терапии,
40 дополнительно в периферической крови больного определяют популяцию CD 25+ клеток, и при количестве CD 25+ клеток, равном или большем 11, рекомендуют терапию комбинацией ИГКС и β 2-агониста длительного действия.

Установлено, что у больных БА происходит перераспределение субпопуляций Т-лимфоцитов в сторону увеличения количества CD 25+ лимфоцитов, следовательно,
45 данный параметр может характеризовать состояние больного БА и отражать эффективность проводимой антиастматической терапии [Юлдашева И.А. Изменение иммунного статуса и перекисного окисления липидов у больных бронхиальной астмой. Иммунология. 2002; 2: 107-109].

50 Предложенный способ осуществляется следующим образом.

У пациента определяют уровень контроля БА по критериям GINA 2006, в утренние часы, натощак, в асептических условиях производят пункцию кубитальной вены, забирают 10 мл крови, образец подготавливают, подсчитывают абсолютное и

относительное содержание лимфоцитов в периферической крови и определяют популяцию CD 25+ лимфоцитов методом непрямой иммунофлюоресценции с помощью панели моноклональных антител производства ТОО «Сорбент», г.Москва. При количестве CD 25+ клеток, равном или большем 11, в качестве базисной
5 противовоспалительной терапии БА рекомендуют комбинацию ИГКС и β 2-агониста длительного действия.

Пример

Больной С. В.О. (амб. карта №0158-21), обратился к пульмонологу в МЛПУ
10 «Поликлиника №6» 12.02.2009 г. с жалобами на затрудненное дыхание, одышку экспираторного характера при умеренной физической нагрузке, сухой, периодически приступообразный кашель, чувство «заложенности в груди», постоянные ночные и предутренние пробуждения. Диагноз - БА, среднетяжелое течение - выставлен в 2005 г. Получал флутиказон 250 мкг в сутки. Потребность в β 2-агонистах короткого действия
15 до 6 раз в сутки.

Объективно: общее состояние удовлетворительное. Носовое дыхание свободное. В легких дыхание везикулярное, выслушиваются дискантовые хрипы, количество которых увеличивается при форсировании. ЧДД 20 в 1 минуту. Тоны сердца
20 ритмичные, приглушены. ЧСС 96 в 1 минуту.

ФВД от 24.12.2008 г. ЖЕЛ 2,99 литра (78% от должного), ОФВ1 2,15 литра (83% от должного), ИТ 72%. После ингаляции 400 мкг салбутамола с 20 минутной экспозицией отмечался прирост по показателю ОФВ1, составивший 18%. Заключение:
25 нарушения вентиляционной функции по обструктивному типу, проба с бронхолитиком положительная.

По критериям GINA 2006 течение БА верифицировано как неконтролируемое. При анализе показателей клеточного иммунитета методом непрямой иммунофлюоресценции с помощью панели моноклональных антител количество CD
30 25+ клеток равно 24.

Осуществлен пересмотр базисной противовоспалительной терапии. Пациенту рекомендована фиксированная комбинация ИГКС и β 2-агониста длительного действия (сальметерол 50 мкг и флутиказон 100 мкг дважды в сутки).

Повторный осмотр проведен 25.05.2009 г. Самочувствие пациента улучшилось.
35 Жалоб не предъявлял. Ежедневно получает комбинацию ИГКС и β 2-агониста длительного действия (сальметерол 50 мкг и флутиказон 100 мкг дважды в сутки). Потребности в β 2-агонистах короткого действия в течение последнего месяца не было.

Объективно: общее состояние удовлетворительное. Носовое дыхание свободное. В
40 легких дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧДД 17 в 1 минуту. Тоны сердца ритмичные, приглушены. ЧСС 74 в 1 минуту.

ФВД от 25.05.2009 г. ЖЕЛ 3,2 литра (96% от должного), ОФВ1 2,3 литра (89%) от должного, ИТ 72%. После ингаляции 400 мкг салбутамола с 20 минутной экспозицией отмечался прирост по показателю ОФВ1, составивший 7%. Заключение: нарушений
45 вентиляционной функции не выявлено.

По критериям GINA 2006 течение БА контролируемое. При анализе показателей клеточного иммунитета методом непрямой иммунофлюоресценции оказалось, что количество CD 25+ клеток равно 9.

Пациенту рекомендована фиксированная комбинация ИГКС и β 2-агониста длительного действия (сальметерол 50 мкг и флутиказон 100 мкг дважды в сутки).

Апробация способа была проведена у 10 амбулаторных больных БА мужского пола, средний возраст которых составил $26,9 \pm 4,2$ года. Все пациенты исходно получали

базисную противовоспалительную терапию флутиказоном 250 мкг в сутки. Неконтролируемое течение БА по критериям GINA 2006 выявлено у 100% обратившихся. Анализируя показатели клеточного иммунитета, установлено, что количество CD 25+ клеток равно или больше 11. Всем пациентам был осуществлен

5 пересмотр терапии, назначена фиксированная комбинация ИГКС и β 2-агониста длительного действия (сальметерол 50 мкг и флутиказон 100 мкг дважды в сутки). Через 3 месяца был осуществлен повторный осмотр. Клинически отмечали достижение контроля над заболеванием (контролируемая БА по критериям GINA 2006).

10 Анализируя содержание лимфоцитов в периферической крови, выявили, что у 100% обследованных отмечалось достоверное изменение уровня CD 25+ клеток, их количество было меньше 11. В группе пациентов, получающих монотерапию ИГКС, несмотря на достижение контроля БА по критериям GINA 2006, наблюдалось повышение содержания CD 25+ клеток ($p < 0,05$).

15 Результаты оценки количественных параметров представлены в таблице, демонстрирующей распределение CD 25+ лимфоцитов периферической крови у больных, получающих различные режимы базисной противовоспалительной терапии. Из таблицы видно, что в группе пациентов, получающих монотерапию ИГКС

20 (флутиказон), экспрессия CD 25+ достоверно выше, чем у больных, находящихся на терапии комбинацией ИГКС и β 2-агониста длительного действия (сальметерол и флутиказон дважды в сутки), что подтверждает большую эффективность комбинации ИГКС и β 2-агониста длительного действия по сравнению с монотерапией ИГКС (флутиказоном).

25 Таким образом, уровень CD 25+ лимфоцитов, равный 11 и выше, указывает на необходимость дальнейшей патогенетической терапии комбинацией ИГКС и β 2-агониста длительного действия.

30 Статистическая обработка количественных данных проведена по стандартной методике. Все численные данные представлены как *mediana* (Me) с 25-75% интерквартильным размахом. Достоверность различий между группами определялась при помощи U-критерия Манна-Уитни с заданным уровнем достоверности 0,95.

Использование предложенного способа оптимизации антиастматической терапии имеет следующие преимущества.

35 1. Предложенная методика технически проста и выполняется в достаточно короткие сроки.

2. Способ объективно указывает на необходимость патогенетической терапии комбинацией β 2-агониста длительного действия и ингаляционного глюкокортикоида.

40

СПОСОБ ОПТИМИЗАЦИИ АНТИАСТМАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ			
Исследуемый маркер	Вид антиастматической терапии		
	Сальметерол+флутиказон 50/250 (n=32)	Сальметерол+флутиказон 50/500 (n=16)	флутиказон 250 (n=10)
CD 25+	9 (8, 10)	8 (7, 10)	11*(9, 24)

45 * статистическая достоверность различий между группами пациентов, получающих комбинацию сальметерол+флутиказон и монотерапию флутиказоном.

Формула изобретения

50 Способ лечения бронхиальной астмы, включающий определение уровня контроля БА и соответствующей ему ступени терапии по критериям GINA 2006, отличающийся тем, что дополнительно в периферической крови больного определяют антиген CD 25+, экспрессируемый на мембране активированных лимфоцитов, методом

непрямой иммунофлюоресценции, и, если количество CD 25+клеток равно или больше 11, то рекомендуют терапию комбинацией ИГКС и β 2-агониста длительного действия.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50