



(51) МПК
A61M 5/00 (2006.01)
A61M 1/00 (2006.01)
A61M 31/00 (2006.01)

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2012151954/14, 05.05.2011

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 05.05.2011

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
 07.05.2010 US 61/332,579

(43) Дата публикации заявки: 20.06.2014 Бюл. № 17

(45) Опубликовано: 20.03.2016 Бюл. № 8

(56) Список документов, цитированных в отчете о
 поиске: US 6132415 A, 17.10.2000.
 WO2009059341 A1, 14.05.2009. CA 0002703849
 A1, 14.05.2009.

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
 национальной фазе: 07.12.2012

(86) Заявка РСТ:
 US 2011/035294 (05.05.2011)

(87) Публикация заявки РСТ:
 WO 2011/140298 (10.11.2011)

Адрес для переписки:

197046, Санкт-Петербург, Каменноостровский
 проспект, 1-3, офис 30, ООО "Юридическая
 фирма Городисский и Партнеры"

(72) Автор(ы):

ЛУПЕР Энтони (US),
 ШМИТТ Джеффри (US),
 САНДЕРС Моника (US)

(73) Патентообладатель(и):

КЕАФЬЮЖИН 2200, ИНК. (US)

(54) УЛУЧШЕННЫЙ СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ПЛЕВРАЛЬНОГО ВЫПОТА

(57) Реферат:

Группа изобретений относится к медицине, а именно к способу лечения плеврального выпота у субъекта и к набору для осуществления указанного способа. Способ включает применение двух или более терапий, содержащих удаление некоторого объема жидкости из плевральной полости субъекта со скоростью менее 600 мл/мин, причем терапии применяют с частотой каждые 12-72 часа до тех пор, пока каждая из двух или более последующих терапий не удалит менее 300 мл жидкости. Набор медицинских инструментов для осуществления способа содержит устройство для удаления

жидкости из плевральной полости субъекта и инструкции к применению, причем инструкции к применению содержат инструкции по применению двух или более терапий, содержащих удаление некоторого объема жидкости из плевральной полости субъекта со скоростью менее 600 мл/мин, причем терапии применяются с частотой каждые 12-72 часа до тех пор, пока каждая из двух или более последующих терапий не удалит менее 300 мл жидкости. Группа изобретений позволяет обеспечить оптимальное удаление плеврального выпота как по количеству, так и по скорости удаления. 2 н. и 16 з.п. ф-лы, 1 пр.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
A61M 5/00 (2006.01)
A61M 1/00 (2006.01)
A61M 31/00 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: **2012151954/14, 05.05.2011**

(24) Effective date for property rights:
05.05.2011

Priority:

(30) Convention priority:
07.05.2010 US 61/332,579

(43) Application published: **20.06.2014** Bull. № 17

(45) Date of publication: **20.03.2016** Bull. № 8

(85) Commencement of national phase: **07.12.2012**

(86) PCT application:
US 2011/035294 (05.05.2011)

(87) PCT publication:
WO 2011/140298 (10.11.2011)

Mail address:

**197046, Sankt-Peterburg, Kamennooostrovskij
prospekt, 1-3, ofis 30, OOO "Juridicheskaja firma
Gorodisskij i Partnery"**

(72) Inventor(s):

**LUPER Entoni (US),
SHMITT Dzheffri (US),
SANDERS Monika (US)**

(73) Proprietor(s):

CAREFUSION 2200, INC. (US)

(54) **IMPROVED METHOD OF TREATING PLEURAL EFFUSION**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: group of inventions refers to medicine, namely to methods for fluid removal from pleural cavity, and to a kit for implementing the above method. The method involves using two or more therapies to remove a certain amount of the fluid from the individual's pleural cavity at a rate of less than 600 ml/min; the therapies are applied every 12-72 hours until each of two or more following therapies remove less than 300 ml of the fluid. A kit of medical instruments for implementing the method comprises a

device for fluid removal from the individual's pleural cavity and instructions for use; the instructions for use contain the information on using two or more therapies to remove a certain amount of fluid from the individual pleural cavity at a rate of less than 600 ml/min with the therapies applied every 12-72 hours until each of two or more following therapies remove less than 300 ml of the fluid.

EFFECT: group of inventions enables providing the amount and removal rate optimum fluid removal.

18 cl, 1 ex

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

В настоящем изобретении предложены способы лечения плеврального выпота у субъекта, содержащие удаление жидкости из плевральной полости при повышенной частоте в сравнении с предыдущими способами.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Плевральная полость и плевра выполняют важную вспомогательную функцию в оптимальном функционировании легких во время дыхания. Плевральная полость состоит из висцерального листка плевры, который покрывает легкие, париетального листка плевры, который выстилает стенки грудной полости, и тонкого слоя жидкости, который разделяет эти листки. Заболевания, оказывающие воздействие на плевральную полость и плевру, включают в себя плевральные выпоты и пневмоторакс. Плевральные выпоты подразумевают образование избыточной жидкости вокруг легких, и плевральные выпоты возникают вследствие скопления жидкости в плевральной полости. Плевральные выпоты могут быть ассоциированы с такими состояниями как рак, туберкулез, хроническая сердечная недостаточность, пневмония, пульмональный эмбол, вирусное заболевание, цирроз, состояние после операции аортокоронарного шунтирования, заболевание желудочно-кишечного тракта, панкреатит и мезотелиома. Пневмоторакс возникает, когда в плевральной полости находится воздух или газ.

Пациенты с заболеваниями плевры, такими как симптоматические плевральные выпоты или пневмоторакс, обычно лечатся с помощью торакоцентеза, чтобы удалить жидкость или воздух, и/или с помощью химического или механического плевродеза.

Удаление избыточной жидкости из плевральной полости является важной частью лечения симптоматических плевральных выпотов. Избыток жидкости в плевральной полости приводит к боли в груди, к одышке при небольшой нагрузке и/или в состоянии покоя, и к общему дискомфорту у пациента. В дополнение к облегчению этих симптомов, удаление избыточной жидкости важно в виду того, что жидкость периодически становится зараженной и может вызвать дальнейшие осложнения у пациента.

Плевродез также является широко распространенной терапией для пациентов с рецидивными симптоматическими плевральными выпотами. Плевродез подразумевает химическое или механическое раздражение париетального и/или висцерального листков плевры для того, чтобы зарастить полость плевры и предотвратить дальнейшие скопления жидкости и/или воздуха. Плевродез обычно характеризуется созданием фиброзных спаек между париетальным и висцеральным листками плевры. Химический плевродез может быть достигнут с помощью введения склерозирующего агента в плевральную полость, обычно с помощью катетера. Склерозирующие агенты включают в себя тальк, тетрациклин, доксициклин, миноциклин, доксорубицин, повидон-йод, блеомицин, TGF β и нитрат серебра.

Плевральная жидкость пациентов с симптоматическими плевральными выпотами часто отсасывается или удаляется для диагностического исследования. Например, диагностический образец плевральной жидкости может отсасываться из плевральной полости с помощью иглы или шприца и анализироваться на наличие белков, энзимов и микроорганизмов. Кроме того, могут быть исследованы цитология и pH жидкости. Maskell и др. "BTS Guidelines for the Investigation of a Unilateral Pleural Effusion in Adults" - «Руководство по BTS для изучения одностороннего плеврального выпота у взрослых», Thorax, 2003, 58: ii8-ii17.

Удаление жидкости из плевральной полости должно быть внимательно проконтролировано для снижения возможности побочных действий, таких как повторное развитие отека легких. Обычно удаление жидкости не должно превышать

приблизительно 1,5 л за сеанс. Однако, основываясь на том, что каждый пациент индивидуален, может быть удалено большее количество плевральной жидкости. Feller-Kopman D., "Large-volume Thoracentesis and the Risk of Re-expansion Pulmonary Edema" - «Торакцентез при большом объеме и риск повторного развития отека легких», Ann Thorac Surg, 2007; 84(5): 1656-1661.

Некоторым пациентам, включая пациентов с рецидивными злокачественными плевральными выпотами, требуется периодическое удаление плевральной жидкости, чтобы ослаблять симптомы и уменьшать риск медицинских осложнений. Удаление плевральной жидкости может быть произведено в больнице в стационарных условиях или в амбулаторных условиях. После удаления избыточной плевральной жидкости пациенты часто испытывают увеличение общей жизненной емкости легких и улучшение их симптомов. Antony и др. "Management of Malignant Pleural Effusions" - «Лечение злокачественных плевральных выпотов», Eur Respir J. 2001; 18: 402-419.

Обычно частота, с которой пациенты получают терапии удаления плевральной жидкости, основана на их симптомах. Например, амбулаторные больные часто получают стартовую терапию удаления плевральной жидкости, и они получают дальнейшие терапии, основываясь на том, когда возвращаются их симптомы. Пациенты обычно получают терапии каждые 2-7 дней. В другом случае, пациентам, получающим стационарный плевродез, обычно требуется только одна терапия. Однако существуют проблемы с обоими подходами. Пациенты, получающие терапии амбулаторного удаления жидкости, могут достичь «спонтанного» плевродеза, но в относительно долгий промежуток времени и с неудовлетворительным показателем эффективности. Пациенты, получающие стационарный плевродез, подвергаются процедуре, которая часто является болезненной, требует 4-7 дней пребывания в больнице и имеет относительно высокий показатель рецидивов. Одна теория, которая пытается объяснить это, заключается в том, что частое повторное скопление жидкости в плевральной полости усложняет склеивание париетального и висцерального листков плевры и зарастание плевральной полости.

В данной области техники есть потребность в способе быстрого и успешного лечения плеврального выпота у субъекта, позволяющем пациентам добиваться ослабления симптомов быстро и безопасно.

Все ссылки включены в материалы настоящей заявки в полном объеме.

РАСКРЫТИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к способу лечения плеврального выпота у субъекта, содержащему: применение двух или более терапий, содержащих удаление некоторого объема жидкости из плевральной полости субъекта, причем терапии применяются с частотой приблизительно каждые 12-72 часа до тех пор, пока каждая из 2 или более последующих терапий не удалит менее 300 мл жидкости.

В настоящем изобретении также предложен набор медицинских инструментов, содержащий: устройство для удаления жидкости из плевральной полости субъекта, и инструкции к применению.

Другие новые признаки и преимущества настоящего изобретения станут легко понятными для специалистов в данной области техники при рассмотрении нижеследующего или при изучении применения изобретения.

ОСУЩЕСТВЛЕНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к способу лечения плеврального выпота у субъекта, содержащему: применение двух или более терапий, содержащих удаление некоторого объема жидкости из плевральной полости субъекта, причем терапии применяются с

частотой приблизительно каждые 12-72 часа до тех пор, пока каждая из 2 или более последующих терапий не удалит менее 300 мл жидкости.

Терапии настоящего изобретения подразумевают удаление некоторого объема жидкости из плевральной полости субъекта, имеющего плевральный выпот. Удаление жидкости может осуществляться любыми способами, известными из уровня техники, или любым устройством, известным из уровня техники. Примеры устройств включают в себя катетеры, плевральные дренажные трубки, шприцы или иглы, но не ограничены ими. Предпочтительно жидкость удаляется катетером, более предпочтительно плевральным катетером. В предпочтительных вариантах осуществления терапии проводятся в амбулаторных условиях у пациентов, имеющих постоянный плевральный катетер, такой как плевральный катетер Pleurx®, продающийся компанией Carefusion. Putnam и др. "Outpatient Management of Malignant Pleural Effusion by a Chronic Indwelling Pleural Catheter" - «Амбулаторное лечение злокачественного плеврального выпота с помощью долгосрочного постоянного плеврального катетера», *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 369-375. Warren и др. "Identification of clinical factors predicting Pleurx® catheter removal in patients treated for malignant pleural effusion" - «Идентификация клинических факторов предупреждающих удаление катетера Pleurx® у пациентов, лечащихся от злокачественного плеврального выпота», *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2008; 33(1): 89-94.

Объем жидкости, удаленной из плевральной полости пациента в течение каждой терапии, должен быть определен лечащим врачом. Надлежащий объем жидкости, подлежащей удалению, и продолжительность каждой терапии будут изменяться на основе тяжести состояния пациента, и в том числе на основе возраста пациента, веса, сопутствующих заболеваний и других таких факторов. В предпочтительных вариантах осуществления не более 2 литров, а предпочтительнее не более 1 литра жидкости удаляется из плевральной полости в течение каждой терапии. В предпочтительных вариантах осуществления жидкость должна быть удалена со скоростью менее 600 мл/мин, более предпочтительно менее 500 мл/мин и наиболее предпочтительно между 25 и 400 мл/мин. В некоторых вариантах осуществления длительность периода каждой терапии менее 2 часов, предпочтительно менее одного часа и наиболее предпочтительно менее 20 минут.

После стартовой терапии удаления жидкости могут быть применены одна или более последующих терапий. Последующие терапии предпочтительно могут применяться с частотой приблизительно каждые 12-72 часа, предпочтительно приблизительно каждые 12-48 часа. Наиболее предпочтительно около 24 часа. Последующие терапии должны применяться до тех пор, пока каждая из 2 или более последующих терапий не удалит менее приблизительно 300 мл жидкости, предпочтительно менее приблизительно 250 мл жидкости, более предпочтительно менее приблизительно 150 мл жидкости и наиболее предпочтительно менее приблизительно 100 мл жидкости. В предпочтительных вариантах осуществления последующие терапии применяются до тех пор, пока каждая из 2 или более последующих терапий не удалит менее приблизительно 300 мл жидкости, предпочтительно менее приблизительно 250 мл жидкости, более предпочтительно менее приблизительно 150 мл жидкости и наиболее предпочтительно менее приблизительно 100 мл жидкости.

После того как пациент прошел 2 или более последующих терапий, в которых объем жидкости, удаленной из плевральной полости, ниже, чем выбранное пороговое значение, применение любых необходимых дополнительных терапий может осуществляться реже. Например, любые необходимые дополнительные терапии могут осуществляться реже,

чем ранее примененные. В некоторых вариантах осуществления любые необходимые дополнительные терапии могут осуществляться с частотой каждые 3 или более дней.

В некоторых вариантах осуществления терапия плевродеза может применяться в дополнение к терапии удаления жидкости. Терапией плевродеза может быть любая терапия, известная из уровня техники, которая создает плевродез. Терапией плевродеза может быть терапия механического плевродеза или терапия химического плевродеза. Терапия химического плевродеза может содержать применение одного или более склерозирующего агента. Склерозирующие агенты включают в себя, но не ограничены ими, тальк, тетрациклин, доксициклин, миноциклин, доксорубицин, повидон-йод, блеомицин, TGB_β и нитрат серебра. В некоторых вариантах осуществления склерозирующими агентами являются серебро или соль серебра.

Способы настоящего изобретения могут быть применены к любому субъекту, нуждающемуся в этом, предпочтительно к млекопитающему. Предпочтительно, чтобы млекопитающие выбирались из группы, состоящей из: людей, овец, собак, кошек, коров и лошадей. Предпочтительно млекопитающее является человеком.

В настоящем изобретении также предложен набор медицинских инструментов, содержащий: устройство для удаления жидкости из плевральной полости субъекта, и инструкции к применению. Инструкции к применению содержат инструкции для способа лечения плеврального выпота, как это описано выше.

Пример 1

Пациент А. является амбулаторным пациентом, который имеет симптоматический плевральный выпот. В его тело введен постоянный плевральный катетер. В течение его первого посещения клиники клинический врач удалил 950 мл жидкости из его плевральной полости за 30 минут. Пациент возвращается в амбулаторную клинику приблизительно каждые 24 часа.

День	Время терапии	Объем удаленной жидкости
1	10:00	950 мл
2	9:00	900 мл
3	9:30	825 мл
4	10:15	700 мл
5	10:30	575 мл
6	10:00	475 мл
7	10:45	200 мл

После 7 дня, для того чтобы иметь две последующие терапии, в течение которых будет удалено менее 300 мл жидкости, пациент А. возвращается в клинику через 4 дня для получения восьмой терапии, в течение которой удаляется 100 мл жидкости. Клинический врач определяет, что пациент А. должен прийти обратно в клинику через 2 недели или раньше в случае, если появятся симптомы.

Формула изобретения

1. Способ лечения плеврального выпота у субъекта, содержащий этапы, на которых: применяют две или более терапии, содержащие удаление некоторого объема жидкости из плевральной полости субъекта со скоростью менее 600 мл/мин, причем терапии применяют с частотой каждые 12-72 часа до тех пор, пока каждая из двух или более последующих терапий не удалит менее 300 мл жидкости.
2. Способ по п. 1, в котором терапии применяют с частотой каждые 12-36 часов.
3. Способ по п. 1, в котором терапии применяют с частотой каждые 24 часа.
4. Способ по п. 1, в котором терапии применяют с частотой каждые 12-72 часа до

тех пор, пока каждая из трех или более последующих терапий не удалит менее 300 мл жидкости.

5 5. Способ по п. 1, в котором терапии применяют с частотой каждые 12-72 часа до тех пор, пока каждая из двух или более последующих терапий не удалит менее 250 мл жидкости.

6. Способ по п. 1, в котором терапии применяют с частотой каждые 12-72 часа до тех пор, пока каждая из двух или более последующих терапий не удалит менее 100 мл жидкости.

10 7. Способ по п. 1, в котором терапии применяют с частотой каждые 12-72 часа до тех пор, пока каждая из двух или более последующих терапий не удалит менее 50 мл жидкости.

8. Способ по п. 1, в котором объем жидкости, удаленной из плевральной полости в течение терапии, не превышает 1,5 литра.

15 9. Способ по п. 1, в котором объем жидкости, удаленной из плевральной полости в течение терапии, не превышает 1 литра.

10. Способ по п. 1, в котором после того, как каждая из двух или более последующих терапий удалит до 500 мл жидкости, способ дополнительно содержит одну или более терапий с частотой в каждые 3 или более дней.

20 11. Способ по п. 1, в котором жидкость удаляют с помощью средства, выбранного из группы, состоящей из: катетера, плевральной дренажной трубки, шприца и иглы.

12. Способ по п. 1, в котором жидкость удаляют посредством плеврального катетера.

13. Способ по п. 1, дополнительно содержащий применение склерозирующего агента.

14. Способ по п. 12, в котором плевральный катетер выделяет склерозирующий агент.

25 15. Способ по п. 14, в котором склерозирующий агент выбирают из группы, состоящей из: нитрата серебра, TGF β , талька, тетрациклина, доксициклина, миноциклина, доксорубицина, повидон-йода и блеомицина.

16. Способ по п. 14, в котором склерозирующий агент является нитратом серебра.

30 17. Набор медицинских инструментов, содержащий: устройство для удаления жидкости из плевральной полости субъекта, и инструкции к применению,

причем инструкции к применению содержат инструкции по применению двух или более терапий, содержащих удаление некоторого объема жидкости из плевральной полости субъекта со скоростью менее 600 мл/мин, причем терапии применяются с частотой каждые 12-72 часа до тех пор, пока каждая из двух или более последующих терапий не удалит менее 300 мл жидкости.

18. Набор медицинских инструментов по п. 17, в котором устройство выбрано из группы, состоящей из: катетера, плевральной дренажной трубки, шприца и иглы.

40

45