



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105228700 A

(43) 申请公布日 2016. 01. 06

(21) 申请号 201480013712. 5

(22) 申请日 2014. 03. 07

(30) 优先权数据

61/780, 420 2013. 03. 13 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2015. 09. 10

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2014/021784 2014. 03. 07

(87) PCT国际申请的公布数据

W02014/164299 EN 2014. 10. 09

(71) 申请人 炎症反应研究公司

地址 美国加利福尼亚

(72) 发明人 布鲁斯·钱德勒·梅

(74) 专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司

公司 11227

代理人 郑斌 彭鲲鹏

(51) Int. Cl.

A61P 37/00(2006. 01)

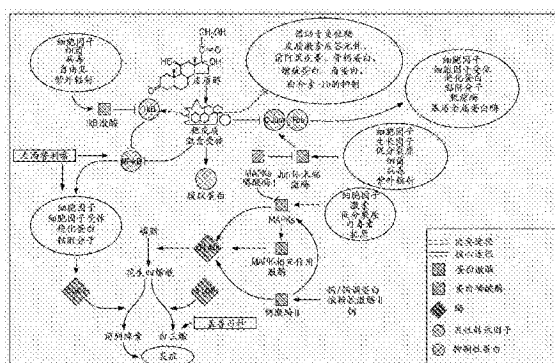
权利要求书1页 说明书32页 附图3页

(54) 发明名称

左西替利嗪和孟鲁司特在治疗自身免疫病中的用途

(57) 摘要

本文描述的实施方案包括用于治疗自身免疫病的方法和制剂。所述方法和制剂包括但不限于用于向有需要的患者递送有效浓度的左西替利嗪和孟鲁司特的方法和制剂。所述方法和制剂可包含常规要素和/或改变释放的要素,以向患者提供药物递送。



1. 治疗有需要之患者的自身免疫病的方法,其包括向所述患者施用有效量的左西替利嗪和孟鲁司特的组合。
2. 治疗有需要之患者的自身免疫病之症状的方法,其包括向所述患者施用有效量的左西替利嗪和孟鲁司特的组合。
3. 根据权利要求 1 至 2 中任一项所述的方法,其中所述自身免疫病是特发性血小板减少性紫癜。
4. 根据权利要求 1 至 2 中任一项所述的方法,其中所述自身免疫病是自身免疫性中性白细胞减少。
5. 根据权利要求 1 至 2 中任一项所述的方法,其中所述组合在症状开始时施用。
6. 根据权利要求 1 至 2 中任一项所述的方法,其中所述组合以依次方式施用。
7. 根据权利要求 1 至 2 中任一项所述的方法,其中所述组合以基本同时的方式施用。
8. 根据权利要求 1 至 2 中任一项所述的方法,其还包括施用另外的活性剂。
9. 根据权利要求 8 所述的方法,其中所述另外的活性剂是类固醇。
10. 根据权利要求 8 所述的方法,其中所述另外的活性剂是糖皮质激素。
11. 根据权利要求 9 所述的方法,其中所述糖皮质激素是强的松。
12. 根据权利要求 9 所述的方法,其中所述糖皮质激素是甲基强的松龙。
13. 根据权利要求 8 所述的方法,其中所述另外的活性剂是免疫抑制药。
14. 根据权利要求 14 所述的方法,其中所述免疫抑制药是甲氨蝶呤。
15. 根据权利要求 8 所述的方法,其中所述另外的活性剂是补充剂。
16. 根据权利要求 15 所述的方法,其中所述补充剂是葡萄糖酸亚铁。
17. 根据权利要求 15 所述的方法,其中所述补充剂是维生素 C。
18. 根据权利要求 8 所述的方法,其中所述另外的活性剂是抗菌剂。
19. 根据权利要求 18 所述的方法,其中所述另外的活性剂是氨苯砒。
20. 根据权利要求 8 所述的方法,其中所述另外的活性剂是蛋白质。
21. 根据权利要求 20 所述的方法,其中所述蛋白质是非格司亭。
22. 根据权利要求 8 所述的方法,其中所述另外的活性剂是免疫调节药。
23. 根据权利要求 22 所述的方法,其中所述免疫调节药是来那度胺。
24. 根据权利要求 1 至 2 中任一项所述的方法,其中所述组合通过以下一种或更多种途径来向所述患者施用:经肠、静脉内、腹膜内、吸入、肌内、皮下和经口。
25. 根据权利要求 1 至 2 中任一项所述的方法,其中左西替利嗪和孟鲁司特通过相同的途径施用。

左西替利嗪和孟鲁司特在治疗自身免疫病中的用途

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本专利申请要求于 2013 年 3 月 13 日提交的美国临时专利申请 No. 61/780, 420 的优先权权益。前述申请出于所有目的通过引用全部并入本文。

背景技术

[0003] 自身免疫被描述为针对宿主体内的抗原的免疫应答。该定义不依赖于应答是先天性的还是获得性的, 以及如果是获得性的, 其是由外来抗原还是由自体抗原诱导的。换言之, 如果是获得性的, 应答是由外来抗原或者由在身体的一部分中或抗原来源的位置中发现的抗原 (例如癌症产生的那些) 诱导的。在三维复杂免疫阵列中, 自身免疫通常涉及 T 细胞应答和 B 细胞应答二者。主要需求是针对自身抗原的免疫应答。

[0004] 在应对人类疾病时, 通常难以建立因果关系。这样, 可以通过直接证据、间接证据或旁证建立自身免疫病的诊断。直接证据通常包括抗体从患者转移到健康接受者。间接证据可发现于例如以下疾病状态: (a) 通过所选择抗原的免疫接种在动物中再现疾病, (b) 类似于人类对应体的动物中的天然存在的疾病, 以及 (c) 通过操纵免疫系统产生的疾病。旁证是最低水平的证据, 通过确认自身抗体的存在来暗示。另一种类型的旁证通过以下发现鉴定: 可能是由于已定义或尚未定义的遗传易感性特质, 自身免疫病具有成簇 (cluster) 的趋势。从病理学观点来看, 除了极少的例外, 所有自身免疫病均需要自身反应性 CD4T 淋巴细胞的存在。

[0005] 存在独立于自身免疫病的一种类型, 即自身炎性病 (autoinflammatory disease), 其中没有以自身反应性 T 细胞形式的适应性免疫的证据。后一组由称为遗传性复发性发热综合征 (hereditary recurrent fever syndrome) 的 6 种疾病的核心组成。

[0006] 临床上, 医师倾向于将自身免疫病分为全身性 (例如在系统性红斑狼疮的情况下) 或器官特异性 (例如, I 型糖尿病)。治疗一般针对特定疾病及相关表现。通常使用四种治疗方法, 但是两类自身免疫病的复杂病因对新疗法的开发提出了相当大的挑战。此外, 许多当前治疗方式, 举几个例子来说, 例如免疫调节药、免疫抑制药、类固醇和静脉内 γ 球蛋白, 产生比原疾病更坏的副作用。

[0007] 发明概述

[0008] 公开了治疗有需要之患者的自身免疫病的方法。所述方法包括向患者施用有效量的左西替利嗪和孟鲁司特的组合。

[0009] 在一个变化中, 公开了治疗有需要之患者的自身免疫病之症状的方法。所述方法包括向患者施用有效量的左西替利嗪和孟鲁司特的组合。

[0010] 在一些实施方案中, 自身免疫病是特发性血小板减少性紫癜。在一些实施方案中, 自身免疫病是自身免疫性中性白细胞减少 (autoimmune neutropenia)。

[0011] 对于任何所公开方法, 可以在症状开始时施用左西替利嗪和孟鲁司特的组合。

[0012] 对于任何所公开方法, 可以以顺序方式施用左西替利嗪和孟鲁司特的组合。

[0013] 对于任何所公开方法, 可以以基本同时的方式施用左西替利嗪和孟鲁司特的组

合。

[0014] 在所公开方法的一些实施方案中,可施用另外的活性剂。所述另外的活性剂可以是类固醇。

[0015] 在一些实施方案中,可以施用糖皮质激素。糖皮质激素可以是强的松。在一些实施方案中,糖皮质激素可以是甲基强的松龙。

[0016] 在一些实施方案中,另外的活性剂可以是免疫抑制药。免疫抑制药可以是甲氨蝶呤。

[0017] 在一些实施方案中,另外的活性剂可以是补充剂 (supplement)。补充剂可以是葡萄糖酸亚铁。补充剂还可以是维生素 C。

[0018] 在一些实施方案中,可以施用抗菌剂。抗菌剂可以是氨苄砒。

[0019] 在一些实施方案中,另外的活性剂是蛋白质。蛋白质可以是非格司亭 (**Neupogen®**)。

[0020] 在一些实施方案中,可以施用免疫调节药。免疫调节药可以是来那度胺 (lenalidomide) (**Revlimid®**)。

[0021] 在所公开方法的一些实施方案中,可以通过以下一种或更多种途径来向患者施用所述组合:经肠、静脉内、腹膜内、吸入、肌内、皮下和经口。

[0022] 在一些实施方案中,可通过相同的途径施用左西替利嗪和孟鲁司特。

[0023] 一个实施方案涉及用于治疗自身免疫病的方法、制剂和药盒。所述方法和制剂包括但不限于用于向有需要的患者递送有效浓度的左西替利嗪和孟鲁司特的方法和制剂。所述方法和制剂可包含常规要素和/或改变释放的要素,以向患者提供药物递送。

[0024] 在一些实施方案中,所述治疗方法、制剂和药盒可包括例如用于每日施用的双层片剂,所述双层片剂在分开的层中包含左西替利嗪和孟鲁司特。或者,每一种药物可以分开施用(每晚1片左西替利嗪和1片孟鲁司特)。在一些实施方案中,作为单一制剂或分开的制剂的左西替利嗪和孟鲁司特的组合可施用1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15或更多天以治疗自身免疫病。在若干实施方案中,自身免疫病可以是特发性血小板减少性紫癜或自身免疫性中性白细胞减少。双层片剂或分开的片剂可包装在提供7至10天疗程的泡罩包装中,具有包括适应症、施用说明和注意事项的说明书。在一些实施方案中,作为单独制剂(例如双层片剂)或分开的制剂的左西替利嗪和孟鲁司特的组合可施用约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12或更多个月以治疗慢性炎症。在一些实施方案中,作为单一制剂(例如双层片剂)或分开的制剂的左西替利嗪和孟鲁司特的组合可施用约1年、2年、3年或更多年以治疗慢性炎症。双层片剂或分开的片剂可包装在提供30天疗程的泡罩包装中,具有包括适应症、施用说明和注意事项的说明书。

附图说明

[0025] 图1示出了提出的利用类固醇模型途径的左西替利嗪和孟鲁司特的抗炎作用机理的图。

[0026] 图2A至2C示出了实施例1中所述患者的血小板计数。

[0027] 图3示出了免疫血小板减少性紫癜治疗方案的图。

[0028] 详述

[0029] 本实施方案涉及作为治疗急性、亚急性和慢性炎症的药物的左西替利嗪和孟鲁司特的组合。若干实施方案涉及用于治疗非 IgE 介导的炎症、IgE 介导的炎症和 / 或 IgE 介导之炎症和非 IgE 介导之炎症的组合的左西替利嗪和孟鲁司特的组合。常规变应性鼻炎是 IgE 介导的疾病,高达 70-80% 的患有哮喘的患者还患有变应性鼻炎 (特应性哮喘)。施用组合的左西替利嗪和孟鲁司特表现出协同效应和出乎意料的优点,导致对流感、普通感冒、变应性鼻炎以及急性、亚急性和慢性炎症的治疗。此外,左西替利嗪和孟鲁司特的组合可结合许多现有治疗方案安全地使用。

[0030] 左西替利嗪是抗组胺药,孟鲁司特是白三烯受体拮抗剂。如本文所述,左西替利嗪和孟鲁司特的协同作用缩短了疾病过程的进程,因此降低了发病率和死亡率。这种组合疗法还可通过改善症状 / 副作用 / 疾病过程本身来提高生命质量,并且可减少健康护理费用。可在使用左西替利嗪和孟鲁司特的组合治疗非 IgE 介导的炎症以及非 IgE 介导之炎症和 IgE 介导之炎症的组合中观察到这种协同作用。不希望受到具体理论的约束,非 IgE 介导的应答可能至少部分地涉及以下事实,左西替利嗪和孟鲁司特二者均影响嗜酸性粒细胞的迁移,这是一种被认为是炎症标志的白细胞。

[0031] 左西替利嗪是一种强效的 H1 抗组胺药,其主要通过下调肥大细胞和嗜碱性粒细胞表面上的 H1 受体以阻断 IgE 介导的组胺的释放来起作用,组胺的释放造成变应性鼻炎的主要症状:打喷嚏、鼻漏、鼻塞 (nasal congestion)、腭发痒 (itchy palate) 以及红痒 (itchy red) 和眼睛流泪 (watery eye)。左西替利嗪提供短的达到峰值血浆水平的时间,0.9 小时;短的达到稳态水平的时间,40 小时;低分布体积,0.4L/kg;和在酸性 pH (许多急性炎症性疾病状态与酸性低生理 pH 相关) 下,提高的受体亲和力,为第一代美吡拉敏的 5 倍。左西替利嗪具有约 75% 的 24 小时受体占据率,这是市售抗组胺药中最高的。第二代抗组胺药的受体占据率表现为在皮肤疹块和红斑研究与药效活性相关联,并且在变应原激发室研究中具有效力。美国批准左西替利嗪在小至 6 个月龄中治疗常年性变应性鼻炎和慢性特发性荨麻疹。

[0032] 通过组胺诱导的疹块和红斑数据,已经客观地将左西替利嗪确定为 5 种当代抗组胺药中最强效的。例如,每天 5mg 的左西替利嗪比每天 180mg 的美国常规处方剂量的非索那定更有效。在欧洲,成人剂量为每天 120mg。与非索那定相比,左西替利嗪具有更低分布体积,发炎状态 (低 pH) 下的更大的组胺受体亲和力,以及生理剂量下更大的 24 小时受体占据率。

[0033] 表 I 中示出了相应数值。

[0034] 表 I

[0035] 非索那定和左西替利嗪的比较

[0036]

	非索那定	左西替利嗪
Vd-L/kg	5.6L/kg	0.4L/kg
酸性 pH 下的受体亲和力	提高 2 倍	提高 5 倍

24 小时组胺受体占据率	约 25%	约 75%
稳态水平	3 天	40 小时

[0037] 在体外,左西替利嗪使人鼻病毒滴度减少 $\log-2$ 。不受具体理论的约束,提出的细胞作用机理是降低细胞内蛋白复合物 NF- κ B(核因子 κ B) 的激活,这继而导致 I-CAM-1 减少。跨膜蛋白 I-CAM-1 被认为是人鼻病毒进入细胞的入口。鼻病毒可发现于约 50% 的急性哮喘病例中,并且造成“普通感冒”中 30-50% 的病例。已经独立地确定,病毒滴度 1 个 $\log$ 的减少与症状改善相关。此外,已经表明左西替利嗪降低嗜酸性粒细胞的迁移,并且减少炎性介体 IL-4、IL-6 和 IL-8。信号传导蛋白 IL-6 部分地调节:发烧,身体对创伤的响应,以及变态反应的急性(立即)期。

[0038] 白三烯受体拮抗剂孟鲁司特通过高亲和力且选择性地结合 CysLT₁ 受体以抑制白三烯 LTD₄ 的生理作用而起作用。白三烯是脂肪信号传导分子,其影响包括气道水肿、平滑肌收缩和与炎性过程相关的改变的细胞活动。白三烯的过量产生是哮喘和变应性鼻炎中炎症的主要原因。半胱氨酰白三烯(LTC₄、LTD₄、LDE₄) 是花生四烯酸代谢的产物。这些白三烯由包括肥大细胞和嗜酸性粒细胞的多种细胞释放。白三烯与人气道中的受体结合并结合在其他促炎细胞(包括酸性粒细胞和某些骨髓干细胞)上。已经将半胱氨酰白三烯与哮喘和变应性鼻炎的病理生理学联系了起来。

[0039] 在收缩气道平滑肌中,白三烯 D₄是最强效的半胱氨酰白三烯。白三烯受体(如 CysLT₁) 被发现遍布于身体的呼吸树细胞(包括气道平滑肌细胞和气道巨噬细胞)和其他促炎细胞上,特别是嗜酸性粒细胞和某些骨髓干细胞。白三烯还有促进嗜酸性粒细胞、树突细胞和 T 细胞之募集的功能。一些权威人士将嗜酸性粒细胞浸润当作炎症标志。

[0040] FDA 批准在美国将孟鲁司特用于治疗常年性变应性鼻炎、哮喘、季节性变应性鼻炎和锻炼诱发的支气管痉挛。已经表明孟鲁司特对于改善哮喘控制或实验性鼻病毒感染引起的感冒症状评分无效。参见 Kloepper KM 等, Effects of montelukast in patients with asthma after experimental inoculation with human rhinovirus 16. *Annals Allergy Asthma Immunology*. 2011 ;106 :252-257。与左西替利嗪不同,在用孟鲁司特治疗的鼻病毒感染个体中未观察到病毒释放减少,并且报道的感冒症状评分与安慰剂治疗个体相比没有显著差异。继发性结果的分析表明,孟鲁司特可保护免于普通感冒感染引起的肺功能降低和痰中嗜酸性粒细胞增加。在恢复期中,安慰剂组中痰嗜酸性粒细胞的百分比升高,而孟鲁司特组保持在基线水平。此外,在孟鲁司特治疗的患者中,呼气流量峰值未降低。另一些研究表明孟鲁司特治疗对患有急性呼吸道合胞病毒细支气管炎的患者的呼吸症状没有影响。参见 Bisgaard, H. 等, Study of montelukast for the treatment of respiratory symptoms of post-respiratory syncytial virus bronchiolitis in children, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2008 ;178 :854-860 ; 和 Proesmans, M., 等, Montelukast does not prevent reactive airway disease in young children hospitalized for RSV bronchiolitis. *Acta Paediatr.* 2009 ;98 :1830-34。但是,一些研究指出,当在上呼吸道疾病最初征兆时给予的情况下,孟鲁司特的治疗减少了患有轻度变应性哮喘的儿童中具有恶化哮喘症状和计划外医生出诊的天数,并导致适度降低了患有反复哮喘的儿童的症状。参见 Sears, M. R. 和 Johnston, N. W., Understanding the September asthma epidemic.

J. Allergy Clin. Immunol. 2007 ;120 :526-29 ;Bacharier, L. B., 等, Episodic use of an inhaled corticosteroid or leukotriene receptor antagonist in preschool children with moderate-to-severe intermittent wheezing. J. Allergy Clin. Immunol. 2008 ;122 : 1127-35。

[0041] 与第二代抗组胺药左西替利嗪一样,孟鲁司特在不到两天内达到稳态水平。与其他当前可用的白三烯调节剂齐布通和扎鲁司特不同,不需要肝功能测试的常规监测。与华法林、茶碱、地高辛、特非那定、口服避孕药或强的松没有药物相互作用。

[0042] 这两种分子是安全的,即,FDA 批准其在美国用于小至六个月龄的变态疾病。它们可被主要给予或与许多现有治疗方案结合用于治疗炎症,所述炎症包括但不限于流感、急性哮喘和普通感冒。两种药物均是妊娠 B 类(表 II)。

[0043] 表 II

[0044] 妊娠分类定义

[0045]

类别	定义	说明
A	通常可接受	孕妇中的对照研究未示出胎儿风险证据
B	可能可接受	动物研究显示没有风险,但是没有人类研究;或者动物研究显示有小的风险,但是进行了人类研究并且未表现出风险
C	如果益处大于风险,谨慎使用	动物研究显示出风险,并且没有人类研究;或者动物研究和人类研究均未进行
D	在危及生命的紧急情况下,如果没有可用的更安全药物时使用	具有人类胎儿风险的确凿证据
X	妊娠期不能使用	所涉及风险超过潜在益处。存在更安全的替代品。

[0046] 现有的炎症治疗集中于潜在的病症和表现的性质。通常使用大量药剂,例如:苯海拉明(**Benadryl®**)、氧、肾上腺素、类固醇、 β -激动剂、非类固醇抗炎剂(non-steroidal

anti-inflammatory agents, NSAIDs)、解热药、抗生素、抗真菌剂和抗病毒剂。矛盾的是,常用的 NSAIDs 实际上增加白三烯的产生。

[0047] 被广泛用于治疗炎症的类固醇具有显著的短期和长期副作用(表 III)。对于与治疗鼻窦炎相关的炎症,鼻用类固醇具有其限制,特别是在老年人和遵医嘱使用阿司匹林、氯吡格雷或华法林以降低中风和心脏病风险的那些患者中。即使是在未摄取这些常规“血液稀释剂”的患者中,鼻用类固醇喷雾导致的自发性鼻出血的风险在 4-22%之间。鼻出血风险是药物依赖的。在许多 55 岁或更年长患者中,鼻出血是重点考虑因素。

[0048] 表 III

[0049] 类固醇副作用

[0050]

短期	长期
增加机会性感染的倾向	青光眼
血压升高	白内障
情绪改变	高血压
增加血糖	心脏病
眼压升高	糖尿病
水潴留	肥胖
体重增加	酸反流/GERD
增加充血性心力衰竭的风险	骨质疏松
潮红	肌病
食欲增加	增加机会性感染的倾向
失眠	库欣综合征

[0051] 对于成年人,左西替利嗪通常的每日剂量为 5mg,并且左西替利嗪表现出以下有利特性:i) 短的达到峰值血浆水平的时间-0.9 小时;ii) 短的达到稳态水平的时间-40 小时;iii) 低分布体积(直接到达靶受体);iv) 高的 24 小时受体占据率约 75%;v) 发炎组织中受体亲和力增加(酸性 pH,高达第一代分子的 5 倍);vi) 妊娠 B 类;vii) FDA 批准用于小至 6 个月的其他疾病状态,即常年性变应性鼻炎和慢性特发性荨麻疹;viii) 抗炎特性;以及 ix) 抗病毒特性。人类中的研究表明,多达 30mg/天的左西替利嗪剂量可安全施用。

[0052] 白三烯受体激动剂孟鲁司特同时起保护呼吸树和阻断炎症级联中的介体的作用。

对于成年人,孟鲁司特通常的每日剂量为 10mg,并且孟鲁司特表现出以下有利特性:i) 孟鲁司特是选择性受体拮抗剂,在 CysLT_1 受体处抑制 LTD_4 的生理作用;ii) 孟鲁司特高亲和力且选择性地结合 CysLT_1 受体,而不产生任何激动剂活性;iii) 孟鲁司特被迅速吸收;iv) 孟鲁司特在 3-4 小时达到峰值血浆浓度;v) 孟鲁司特的经口生物利用度和 $C_{\max}$ 不受标准进餐的影响;vi) 孟鲁司特在 50mg 前具有线性药代动力学;vii) 成人中导致 LTD_4 诱导的支气管收缩基本阻断的剂量低至 5mg;viii) 在安慰剂对照的交叉研究中,孟鲁司特使抗原激发导致的早期支气管收缩被抑制 75%;ix) FDA 批准孟鲁司特用于低至 6 个月的年龄;以及 x) 孟鲁司特与华法林、茶碱、地高辛、特非那定、口服避孕药或强的松没有药物相互作用。已经以多达 200mg/ 天的剂量向成年患者施用孟鲁司特持续 22 周,以及在短期研究中以多达 900mg/ 天的剂量向患者施用持续约 1 周,没有临床上重要的不良经验。

[0053] 因此,在美国,左西替利嗪和孟鲁司特均是妊娠 B 类,并且被 FDA 批准在美国小至 6 个月的年龄中用于其他疾病过程。此外,两种药物均只需要每日给药一次,并且对于大部分临床表现,不需要常规血液监测工作。此外,两种药物均表现出最小的与其他药物的临床上相关的相互作用。如本文所述,经口施用时,左西替利嗪和孟鲁司特二者在两天内达到稳态水平以迅速产生协同和互补的抗炎作用。

[0054] 施用孟鲁司特和第二代抗组胺药非索那定在治疗变应性鼻炎中具有协同作用。变应性鼻炎也被称为花粉病或枯草热,是在具有遗传上敏感之免疫系统的个体(估计群体中大于 20%)吸入过敏原(如花粉或粉尘)时发生的鼻气道的变应性炎症。过敏原引起产生抗体(血清特异性免疫球蛋白 E(IgE)),其继而可与含有组胺的肥大细胞和嗜碱性细胞结合。在再次暴露于攻击性抗原后,组胺被释放并引起瘙痒、肿胀和粘液产生,其公知为季节性变态反应遭遇。孟鲁司特和非索那定的组合降低了鼻塞,通过主观地使用患者日记和 VAS 评估,以及客观地使用鼻腔测压和体检二者,所述组合与单独非索那定或者非索那定和安慰剂相比具有统计学显著性。

[0055] 但是,科学文献并没有明确指出抗组胺药加白三烯的组合是否通常提供超过单独每一种治疗时的优点。例如,在一种慢性炎症性疾病状态(慢性特发性荨麻疹)中,孟鲁司特并不表现为提供超过第二代抗组胺药地氯雷他定的优点。参见 DiLorenzo G 等. Randomized placebo-controlled trial comparing desloratadine and montelukast in combined therapy for chronic idiopathic urticaria. J Allergy Clin Immunol 2004;114-: 619-25。此外, FDA 在 2008 年四月批准将同样是第二代抗组胺药的氯雷他定和孟鲁司特的组合用于治疗变应性鼻炎和哮喘,未发现组合药丸的益处。

[0056] 在本文中,描述了组合的左西替利嗪和孟鲁司特的意料之外的协同作用。不希望受到具体理论的限制,细胞水平上对左西替利嗪药代动力学的详细检查说明了超出 IgE 介导的组胺释放的独特炎症特性。左西替利嗪表现出低分布体积 (0.4L/kg),酸性 pH 下延长的从 H1 受体分离的时间,作为西替利嗪的纯异构体具有增强的受体亲和力,以及任何目前可用抗组胺药中最高的 24 小时受体占据率。这些参数通过下调 IL-4、IL-6、IL-8 和细胞粘附分子赋予了炎症效果。细胞粘附分子是参与细胞-细胞粘附、细胞募集、归巢和愈合的可诱导免疫球蛋白、整合素和选择素的同源组。此外,已经表明左西替利嗪在体内减少 ICAM-1、IL-6、IL-8、TLR3 表达以及 NF- κ B 激活,导致人鼻病毒滴度降低 log-2。许多鼻病毒血清型共用识别 ICAM-1 的相同细胞受体作为进入细胞的入口。左西替利嗪抑制气道上

皮细胞中鼻病毒诱导的 ICAM-1 和细胞因子表达以及病毒复制。病毒释放中一个 log 的减少导致 HRV (人鼻病毒) 感染患者中显著的临床益处。

[0057] 在 2009 年 H1N1 流行病时期, 出现了未满足的临床需求。用于流感的首选药物奥塞他米韦并未表现出降低流感相关的下呼吸道感染。对于神经氨酸酶抑制剂, 疾病仅缩短半天至一天, 这表明神经氨酸酶抑制剂并不预防感染或终止鼻病毒排出 (excretion), 因此可作为流行病中干扰病毒传播的次优选 (suboptimal) 方式。此外, 在这个时间范围, 加利福尼亚报道了关于 H1N1 流感在妊娠和产后妇女中的严重性的令人担忧的数据, 即, 从 2009 年 4 月 23 日到 8 月 11 日, 22% 的妊娠或产后妇女需要用于治疗 H1N1 的加强护理, 并且 8% 死亡。临床上证明左西替利嗪加孟鲁司特 (加入后者以保护下呼吸道, 二者均为妊娠 B 类) 的组合可安全有效地用于改善 / 缩短流感的进程。

[0058] 不希望受到具体理论的约束, 类固醇模型表明左西替利嗪在 NF- κ B 的水平以非 IgE 介导的能力起作用 (参见图 1), 而孟鲁司特作用于 CysLT1 受体以抑制 LTD4 的生理作用。已知两种分子均减少嗜酸性粒细胞的数量或其向炎症部位的迁移。此外, 孟鲁司特还降低树突细胞和 T 细胞的募集。

[0059] 左西替利嗪加上孟鲁司特的作用超过各自单独的生理机制, 远超出了对变应性鼻炎和哮喘的治疗。至少部分地, 左西替利嗪与核因子 κ B 有关的抗病毒和抗炎特性以及孟鲁司特对 LTD4 作用的抑制 (由左西替利嗪和孟鲁司特二者抑制嗜酸性粒细胞数量 / 迁移的能力显示) 赋予了协同作用。这种协同作用反映在大量急性和慢性炎症疾病状态的显著改善的临床结果上。

[0060] 本文所述实施方案涉及利用孟鲁司特和左西替利嗪治疗整个呼吸树的炎症, 部分地包括称作鼻窦炎的鼻和副鼻窦的炎症。在时间轴上考虑, 鼻窦炎可能是急性 (持续不到 6 周 (通常 4-6 周))、亚急性 (持续 6 至 12 周) 或慢性 (持续大于或等于 12 周)。急性鼻窦炎可因多种因素造成, 所述多种因素不限于化学刺激、创伤、变应性鼻炎或早期上呼吸道感染, 其可以是细菌、病毒或 (少数情况下为) 真菌引起。细菌引起的急性鼻窦炎的最常见病原体是肺炎链球菌 (*Streptococcus pneumoniae*)、流感嗜血杆菌 (*Haemophilus influenzae*)、粘膜炎莫拉氏菌 (*Moraxella catarrhalis*)、金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*)、其他链球菌物种、厌氧细菌以及少数情况下的革兰氏阴性细菌。细菌性鼻窦炎趋向于比病毒鼻窦炎 (即, 普通感冒, 其通常持续 7 至 10 天) 更顽固。

[0061] 本文描述的若干实施方案涉及利用孟鲁司特和左西替利嗪治疗病毒或细菌感染引起的急性鼻窦炎。在一些实施方案中, 预防性地服用孟鲁司特和左西替利嗪以防止病毒呼吸道感染逐步升级为急性 (通常机会性的) 继发性细菌性鼻窦炎、支气管炎和 / 或肺炎。在一些实施方案中, 在暴露于病原体 (病毒、细菌、真菌等) 后立即、1 小时、6 小时、12 小时、1 天、2 天、3 天、4 天、5 天、6 天、7 天、8 天、9 天、10 天、11 天、12 天、13 天、14 天、15 天、16 天、17 天、18 天、19 天、20 天、21 天、22 天、23 天、24 天、25 天、26 天、27 天、28 天、29 天和 / 或 30 天施用孟鲁司特和左西替利嗪。若干实施方案涉及利用孟鲁司特和左西替利嗪治疗具有流感的临床表现的患者。在一些实施方案中, 孟鲁司特和左西替利嗪的治疗缩短了流感的持续时间。在一些实施方案中, 孟鲁司特和左西替利嗪的治疗降低了流感症状的严重程度。若干实施方案涉及用孟鲁司特和左西替利嗪治疗具有普通感冒之临床表现的患者。在一些实施方案中, 孟鲁司特和左西替利嗪的治疗缩短了感冒的持续时间。在一些实施方案中, 孟

鲁司特和左西替利嗪的治疗降低了感冒症状的严重程度。

[0062] 慢性鼻窦炎是持续大于或等于 12 周的鼻和副鼻窦的炎性病症 / 疾病。症状部分地包括鼻塞、面部疼痛、头痛、咳嗽、哮喘症状增加、不适、流鼻涕 (discharge)、面部紧迫感 (feeling of facial tightness)、头晕和 / 或牙痛的任意组合。鼻窦炎通常可分为 4 类：(1) 急性细菌性鼻窦炎 (acute bacterial rhinosinusitis, ABRS)，(2) 不具有鼻息肉的慢性鼻窦炎 (chronic rhinosinusitis without nasal polyposis, CRSsNP)，(3) 具有鼻息肉的慢性鼻窦炎 (chronic sinusitis with nasal polyposis, CRSwNP)，和 (4) 变应性真菌性鼻窦炎 (allergic fungal rhinosinusitis, AFRS)。参见 Meltzer, EO. Rhinosinusitis: Developing guidance for clinical trials. J Allergy Clin Immunol 2006 November ;S20。鼻息肉是慢性鼻窦炎的子类，其中鼻的炎症与两种或更多种以下迹象和症状相关：鼻阻塞或鼻塞，流鼻涕，嗅觉减退或嗅觉丧失，面部疼痛和压力感，来自具有或不具有鼻道 (meatus) 水肿或粘膜堵塞的中鼻道息肉或脓性粘液流出的内窥镜证据，以及示出窦口鼻道复合体或副鼻窦的粘膜变化的 CT 图像。参见 Fokkens W, 等. EAACI position paper on rhinosinusitis and nasal polyps executive summary. Allergy, 2005 ;60, 583-601., Fokkens, W, 等. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps group (2007) European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps. Rhinology 2007 ;20, 1-136。慢性鼻窦炎的常规治疗通常包括功能性内窥镜鼻窦手术、抗生素、全身和局部的类固醇，并且极少数情况下包括抗组胺药或白三烯调节剂。尚未广泛研究在仅具有息肉的患者中使用抗组胺药。参见 Casale M 等. Nasal Polyposis: From Pathogenesis to Treatment. an Update. Inflammation & Allergy-Drug Targets 2011, 10, 158-163。糠酸莫米松一水合物是一种局部用鼻类固醇喷雾，是 FDA 唯一批准的在美国用于治疗鼻息肉的药物。推荐剂量是每个鼻孔喷两下，每天两次。

[0063] 本文中所述的一些实施方案涉及用孟鲁司特和左西替利嗪来治疗慢性鼻窦炎。本文中所述的若干实施方案涉及用孟鲁司特和左西替利嗪来治疗鼻息肉。在一些实施方案中，孟鲁司特和左西替利嗪的治疗减小息肉的尺寸和 / 或数量。一些实施方案涉及在不存在类固醇、抗生素或外科治疗的情况下用孟鲁司特和左西替利嗪来治疗慢性鼻窦炎。在另一些实施方案中，当认为临床上适用时，将孟鲁司特和左西替利嗪与抗生素和 / 或类固醇和 / 或外科治疗联合施用。有或无其他治疗方式的慢性鼻窦炎治疗方案如下：

[0064] 表 IV

[0065] 针对慢性鼻窦炎的治疗方案

[0066] 左西替利嗪 -US

[0067]

成人:	5 mg / 天
儿童: 年龄为 6 至 11 岁:	2.5 mg / 天
儿童: 6 个月至 5 岁	1.25 mg / 天

[0068] 孟鲁司特 -US

[0069]

成人:	10 mg 经口/天
年龄为 6 至 14 岁的儿童:	5 mg 经口/天
年龄为 6 个月至 5 岁的儿童:	4 mg 经口/天

[0070] 当临床上合适时,对在诊所可至少按季度地见到的患者进行鼻 / 副鼻窦的内窥镜检查。可进行鼻旁窦的治疗前 CT 扫描和在起始治疗后 6 个月至 1 年的跟踪 CT 扫描以提供基于其的客观数据来调整现有的医学治疗。

[0071] 若干实施方案涉及用孟鲁司特和左西替利嗪治疗鼻炎的方法。鼻炎 (鼻道炎症) 通常由病毒或细菌感染引起,包括普通感冒,普通感冒主要由鼻病毒和冠状病毒 (Coronavirus) 引起。参见 Eccles R. Understanding the Symptoms of the Common Cold and Influenza. Lancet Infectious Diseases 2005 ;5(11) :718-725。鼻炎被分类为 : (i) 感染性鼻炎 ; (ii) 非变应性鼻炎 ; 和 (iii) 变应性鼻炎。若干实施方案涉及用孟鲁司特和左西替利嗪治疗感染性鼻炎的方法。一些实施方案涉及用孟鲁司特和左西替利嗪治疗非变应性鼻炎的方法。一些实施方案涉及用孟鲁司特和左西替利嗪治疗变应性鼻炎的方法。

[0072] 本文中所述的若干实施方案涉及用孟鲁司特和左西替利嗪来治疗慢性鼻窦炎。一些实施方案涉及在不存在类固醇或抗生素治疗的情况下用孟鲁司特和左西替利嗪来治疗慢性鼻窦炎。在另一些实施方案中,将孟鲁司特和左西替利嗪与抗生素和 / 或类固醇联合施用。

[0073] 若干实施方案涉及用孟鲁司特和左西替利嗪治疗非基于 IgE 之炎症的方法。

[0074] 若干实施方案涉及用孟鲁司特和左西替利嗪治疗 IgE 介导之炎症和非 IgE 介导之炎症的组合的方法。

[0075] 下面的表 V 示出了治疗变应性疾病之剂量的现有国家指导方针。

[0076] 表 V

[0077] 治疗变应性疾病之剂量的指导方针

[0078] 左西替利嗪 -US

[0079]

成人:	5 mg /天
儿童: 年龄为 6 至 11 岁:	2.5 mg /天
儿童: 6 个月至 5 岁	1.25 mg /天

[0080] 孟鲁司特 -US

[0081]

成人:	10 mg 经口/天
年龄为 6 至 14 岁的儿童:	5 mg 经口/天
年龄为 6 个月至 5 岁的儿童:	4 mg 经口/天

[0082] 若干实施方案涉及左西替利嗪和孟鲁司特的组合治疗细菌感染的用途。可通过左西替利嗪和孟鲁司特之组合治疗的细菌感染的实例包括,但不限于,急性细菌性鼻窦炎

(acute bacterial rhinosinusitis, ABRS)。在一些实施方案中,可将左西替利嗪和孟鲁司特与抗生素(如通过局部表现所确定的)一起施用。

[0083] 若干实施方案涉及左西替利嗪和孟鲁司特的组合治疗渗出性中耳炎(otitis media with effusion)以及相关耳病(例如慢性乳突炎和咽鼓管功能障碍(咽鼓管从鼻子后面引导到中耳))的用途。在一些实施方案中,可将左西替利嗪和孟鲁司特与抗生素一起施用以治疗例如具有脓性中耳渗出的急性中耳炎。在一些实施方案中,可施用不含抗生素的左西替利嗪和孟鲁司特以治疗慢性中耳渗出,例如慢性中耳炎。在一些实施方案中,可将左西替利嗪和孟鲁司特与其他治疗方式一起施用,例如但不限于类固醇和/或抗病毒剂。

[0084] 若干实施方案涉及左西替利嗪和孟鲁司特的组合治疗变应性真菌性鼻窦炎(allergic fungal rhinosinusitis, AFRS)的用途。在一些实施方案中,可将左西替利嗪和孟鲁司特与其他治疗方式一起施用,例如但不限于类固醇和/或抗真菌剂。

[0085] 左西替利嗪和孟鲁司特的静脉内治疗(后者在美国目前正处于研究之中)可增强目前施用药物所观察到的单独的和组合的临床响应。IV 孟鲁司特血浆浓度的曲线下面积 7mg 与批准的 10mg 口服孟鲁司特片剂相当。已显示,当与安慰剂相比时,IV 孟鲁司特在急性哮喘中在 10 分钟显著提高 FEV1(1 秒用力呼气量)。

[0086] 因此,急性炎症的给药可每日如上文在相同背景下单独所述的,作为双层片剂和/或作为含有两种药物之用于 10 天治疗疗程的泡罩包装。对于中度至重度临床表现,在第一天的 24 小时内,可在时间零(5mg)、12 小时(5mg)和 24 小时(5mg)时给予左西替利嗪成分以在不到 40 小时内达到该分子的稳态水平。以高达 30mg/天进行左西替利嗪人给药安全性研究。在较高剂量下经历的主要副作用是镇静。独立研究已表明左西替利嗪单独可以以 20mg/天给药以治疗特发性荨麻疹的严重病例。

[0087] 左西替利嗪和孟鲁司特之组合的应用包括,但不限于治疗、改善或预防下列症状。对于流感,所述组合可用于缩短季节性流感的过程和预防或最小化下呼吸道感染/并发症的发生,和/或可用于在下次大流行病(例如相关死亡率为 50% 的 H5N1)之前建立应对流感之改善的、安全的、世界范围的方案。对于上呼吸道感染(不限于鼻病毒),所述组合可用于限制感染自身,和/或预防或降低继发性鼻窦炎、支气管炎和肺炎的潜在发生。所述组合可用于治疗埃-巴病毒,特别是,但不限于呼吸受累的那些患者。

[0088] 对于急性哮喘,不限于由鼻病毒引起的加剧(约 50% 的病例),所述组合可结合现有方案用于缩短该事件的过程、减少住院治疗和死亡。所述组合可用于预防需要抗微生物治疗但对一类或更多类抗生素具有变应性的患者。这些患者发生后续 ALE(类似变应性事件(allergic-like event))的风险比一般群体高 4 至 10 倍。对于患有中度至重度威胁生命疾病并需要双联/三联抗生素的患者,所述组合可用于降低由主要治疗药物发生副作用的可能性。所述组合可用在放射治疗期间和之后以改善炎性应答。所述组合可用于需要类固醇来治疗炎症,而另一方面发生类固醇诱导之并发症的风险增加的患者。实例包括但不限于以下:i) 具有感染的重度胰岛素依赖型糖尿病,例如面瘫;和 ii) 患有潜伏性结核病的患者。对于使用针对急性疾病之抗病毒药物的患者,所述组合可用于预防与所述药物相关的并发症以及与疾病进程本身有关的并发症。所述组合可在存在或不存在类固醇的情况下用于治疗血清病。对于进行免疫治疗之患者的预防,所述组合可用于预防或改善全身性反应的风险。具有发生威胁生命的全身性事件的潜力的高风险患者的实例包括但不限于

重度哮喘、患有并发性呼吸道感染的那些患者和具有全身性反应前史的那些患者。对于这些进行化学治疗之患者的治疗前 (pre-treatment) 和治疗中 (intra-treatment), 所述组合可用于改善与施用化学治疗药物有关的副作用。对于表现出输血反应的患者, 所述组合可用于限制任何必需后续输血的初始反应期间和准备中的副作用 / 威胁生命的事件。

[0089] 本领域技术人员将容易理解, 左西替利嗪和孟鲁司特的可用体内施用剂量和具体的施用方式可根据患者的年龄、体重、医学病症、待治疗病症的严重程度、施用途径、患者的肾功能和肝功能以及所治疗的哺乳动物物种、所采用的具体化合物和这些化合物所应用于的具体用途而不同。有效剂量水平 (获得期望结果所必需的剂量水平) 的确定可通过本领域技术人员采用常规的药理学方法来实现。通常来说, 以较低的剂量水平开始产品的人临床施用, 并提高剂量水平直至获得期望的效果。有利地, 可以例如以单次日剂量施用本发明实施方案的化合物, 或者可以以每日两次、三次或四次的分开剂量施用总的日剂量。

[0090] 表 VI

[0091] 针对不限于流感和普通感冒的急性炎症的治疗方案

[0092] 左西替利嗪-US

[0093]

成人:	5 mg /天
儿童: 年龄为 6 至 11 岁:	2.5 mg /天
儿童: 6 个月至 5 岁	1.25 mg /天

[0094] 孟鲁司特-US

[0095]

成人:	10 mg 经口/天
年龄为 6 至 14 岁的儿童:	5 mg 经口/天
年龄为 6 个月至 5 岁的儿童:	4 mg 经口/天

[0096] 根据急性过程的严重程度, 可对表 VI 中的剂量进行改变。例如, 可在时间零时 (就诊时) 给予年龄相称剂量的左西替利嗪, 并在 12 小时给予另外的年龄相称剂量。为了保护下气道, 特别是当面临气管炎 / 肺炎时, 可在时间零时 (就诊时) 给予一定剂量的孟鲁司特, 并在 12 小时给予另外的年龄相称剂量的孟鲁司特。以这种方式, 两种药物的稳态水平将接近 24 小时。与左西替利嗪类似, 认为孟鲁司特是一种非常安全的分子。已将孟鲁司特以多达 200mg/ 天 (标准成人日剂量的 20 倍) 的剂量施用于成年患者 22 周, 而在短期研究中, 以多达 900mg/ 天 (标准成人日剂量的 90 倍) 的剂量施用于患者约 1 周, 而无临床上重要的不良事件。根据患者各自的疾病状态, 给药持续时间可与普遍接受的方案并行。例如, 急性感染性疾病过程的常规治疗通常施用 5 至 14 天。可以在相同的持续时间给予每日一次左西替利嗪加每日一次孟鲁司特的联合疗程。对于慢性炎性疾病状态的治疗, 还可按照每日一次施用年龄相称剂量的每种药物。

[0097] 自身免疫病

[0098] 若干实施方案涉及左西替利嗪和孟鲁司特的组合用于治疗自身免疫病的用途。

[0099] 自身免疫被描述为针对宿主体内的抗原的免疫应答。该定义与所述应答是先天性的还是获得性的无关,并且如果是获得性的,与其是由外来抗原诱导的还是内源抗原诱导的无关。换言之,如果是获得性的,所述应答由外来抗原或者发生应答的身体的一部分或局部中存在的抗原诱导,例如由癌症产生的抗原。在三维复合免疫阵列中,自身免疫通常涉及 T 细胞应答和 B 细胞应答两者。首要要求是针对自身抗原的免疫应答。

[0100] 在处理人疾病时,通常难以建立因果关系。因此,可通过直接证据、间接证据或旁证来建立对自身免疫病的诊断。

[0101] 直接证据通常涉及抗体从患者到健康接受者的转移。实例是通过将患者的血清注射到新生儿嘴中重现天疱疮病或由疾病之经胎盘迁移引起的自身抗体的人之间转移,所述疾病例如格雷夫斯病、重症肌无力和新生儿狼疮。

[0102] 间接证据可存在于这样的疾病状态中,如:(a) 通过用选择抗原免疫来在动物中重现疾病,(b) 类似于人对应疾病的动物中的天然存在疾病,和(c) 通过操纵免疫系统引起疾病的病。

[0103] 旁证(最低水平的证据)通过证明自身抗体的存在来表示。另一种类型的旁证由以下发现鉴别:自身免疫病具有成簇的倾向,可能由已定义的或尚未定义的遗传易感性特性引起。

[0104] 从病理学观点考虑,除了极少的例外,所有的自身免疫病均需要自身反应性 CD4T 淋巴细胞的存在(表 VII)。

[0105] 表 VII

[0106] 自身免疫病的部分列表

[0107]

疾病	受影响的主要器官	所提出的自身抗原	临床表现
器官特异性自身免疫病			
多发性硬化	中枢神经系统	髓鞘碱性蛋白, 髓鞘少突胶质细胞蛋白	视力丧失, 肢体无力, 感觉异常, 失禁
交感性眼炎	眼	各种葡萄膜抗原	眼病, 视力丧失, 对光敏感
格雷夫斯病	甲状腺	促甲状腺激素受体	甲状腺功能亢进 (体重减轻, 神经质, 心悸, 腹泻), 眼球突出
桥本甲状腺炎	甲状腺	甲状腺过氧化物酶, 甲状腺球蛋白	甲状腺机能减退 (体重增加, 便秘, 皮肤改变, 粘液水肿性痴呆)
古德帕斯丘综合征	肺, 肾	肾小球基底 (IV 型) 胶原蛋白	肾和呼吸功能不全
恶性贫血	胃	内因子	贫血, 胃炎
克罗恩病*	肠	?微生物抗原	出血性腹泻, 腹痛, 引流瘻
溃疡性结肠炎*	大肠	?微生物抗原	出血性腹泻, 腹痛
I 型糖尿病	胰腺	胰岛细胞, 胰岛素, 谷氨酸脱羧酶 (GAD)	多食, 多尿, 体重减轻
免疫性血小板减少	血小板	血小板表面上的糖蛋白	易擦伤, 出血
重症肌无力	肌肉	乙酰胆碱受体	肌肉无力, 易疲劳
溶血性贫血	红细胞	I 抗原	贫血
全身性自身免疫病			
舍格伦综合征	唾液腺和泪腺	核抗原 (SSA, SSB)	干眼, 口干燥症, 肺病和肾病

[0108]

疾病	受影响的主要器官	所提出的自身抗原	临床表现
类风湿性关节炎	关节、肺和神经	关节中的瓜氨酸肽, IgG	变形性关节炎、皮肤结节, 偶尔肺和神经受累
韦格纳肉芽肿病	肺、肾	蛋白酶 3 (c-ANCA)	鼻窦炎、呼吸短促、肾衰竭
系统性红斑狼疮	肾、皮肤、关节、中枢神经系统	DNA, 组蛋白, 核糖核蛋白	关节炎、皮疹、肾功能不全、神经损伤

[0109] * 尽管之前被认为是自身免疫病,但是最近的证据支持他们是自身炎性病。

[0110] 存在独立于自身免疫病的一种类别,即自身炎性病,其中没有以自身反应性 T 细胞形式的适应性免疫的证据。后一组由称为遗传性复发性发热综合征的 6 种核心疾病组成。两种主要类别之间的主要区别综述于表 VIII 中。

[0111] 表 VIII

[0112] 自身免疫病与自身炎性病的比较

[0113]

区别特征	自身免疫病	自身炎性病
受影响的免疫分支 (arm)	适应性免疫	先天性免疫
遗传基础	适应性免疫功能的单基因和多基因疾病	先天性免疫功能的单基因和多基因疾病
调节异常的具体成分	经典的基于 MHC 的抗原依赖性 T 细胞应答主要调节异常 由此引起的对炎性反应的二次贡献	促炎性细胞因子 IL-1 β , IL-18 等其他的先天性免疫系统加工和分泌主要调节异常 由此引起的对炎性反应的首次贡献
所累及的效应机制	通过激活 CD4 ⁺ 亚群 (Th1, Th2, Th17 和 Treg) 以及其他先天效应细胞 (巨噬细胞, 介体细胞, NK 细胞, 经由细胞因子的产生) 介导的损伤 组织破坏, 白细胞毒性 CD8 T 细胞直接介导 T 细胞依赖性 B 细胞自身抗体产生	自身炎性病的病理异常是不能控制患有这些疾病之患者中 IL-1 β 以及其他促炎性细胞因子的加工和分泌。

[0114]

区别特征	自身免疫病	自身炎性病
疾病的实例	器官特异性自身免疫病 (乳糜泻, 格雷夫斯病, 1 型糖尿病、艾迪生病, 自身免疫性甲状腺炎)	家族性地中海热 新生儿发病多系统炎症性疾病
	全身性自身免疫病 (SLE, RA)	全身性发病青少年特发性关节炎 (JIA)
主要症状	发热	发热
	斑丘疹	荨麻疹性皮疹
	关节受累 (关节炎或关节痛)	化脓性关节炎
	特定器官受累	坏疽性脓皮症

[0115] 自身炎性病的临时分子 / 功能分类概括于表 IX 中。

[0116] 表 IX

[0117] 自身炎性病的临时分子 / 功能分类

[0118]

疾病	疾病的实例	基因 / (染色体) / 产物
I 型: IL-1 β 活化障碍 (inflammasomopathies)		
内因性	家族性感冒自身免疫综合征 (FCAS)	NLRP3/CIAS1 (1q44)
	NOMID/CINCA	
	穆-韦综合征 (Muckle Wells)	
外因性	FMF	MEFV (16p13.3) pyrin (marenostrin)
	PAPA	PSTPIP1 (15q24-25.1)
	DIRA	IL1RN/IL1Ra
	CRMO/SAPHO	复合物

[0119]

疾病	疾病的实例	基因/(染色体)/产物
获得性或复合的	HIDS	MVK (12q24)/甲羟戊酸酶
	痛风	复合物/尿酸
	2型糖尿病	复合物/高血糖
	纤维化疾病(硅沉着病, 石棉沉着病)	复合物/石棉和二氧化硅
2型: NF- κ B 活化障碍	克罗恩病	NOD2 (16p12)/NOD2(CARD15)
	布劳综合征 (Blau syndrome)	NOD2 (16p12)/NOD2(CARD15)
	家族性感冒自身免疫综合征(FCAS2)	NLRP12 (19q13.4)/NLRP12(NALP12)
3型: 先天性免疫系统的蛋白质折叠障碍	TNF 受体相关性周期性	TNFRSF1A (12p13)/TNFR1
	综合征(TRAPS)	复合物
	脊柱关节病	HLA-B (6p21.3)/HLA-B27
		ERAP1 (5q15)/ERAP1
4型: 补体障碍	获得性溶血性尿毒症综合征(aHUS)	CFH (1q32)/因子 H
		MCP (1q32)/MCP (CD46)
		CFI (4q25)/因子 I
		CFB (6p21.3)/因子 B
	年龄相关性黄斑变性	CFH (1q32)/因子 H
5型: 细胞因子信号传导障碍	巨颌症	SH3 结合蛋白 2/SH3 结合蛋白 2
6型: 巨噬细胞活化	家族性噬血细胞性淋巴组织细胞增生	UNC13D (17q21.1)/Munc13-4
	症(HLH)	PRF1 (10q22)/穿孔蛋白 1
		STX11 (6q24.2)/突触融合蛋白 11

[0120]

疾病	疾病的实例	基因/(染色体)/产物
		复合物/病毒
	谢-希综合征	LYST (1q42.3)/ LYST (CHS1)
	格里塞利综合征 (Griscelli syndrome)	RAB27A (15q21.3)/ RAB27A
	X-连锁淋巴细胞增生综合征	SH2D1A (Xq25)/ SAP
	赫-鲁综合征	HPS1-8/ HPS1-8
	继发性 HLH	复合物
	动脉粥样硬化	复合物/胆固醇

[0121] 在临床上,医生倾向于将自身免疫病分类为全身性(例如在系统性红斑狼疮的情况下)或器官特异性的(例如 I 型糖尿病)。一般情况下,治疗针对特定的疾病及相关表现。通常采用四种治疗方法并将其总结于表 X 中。

[0122] 表 X

[0123] 针对自身免疫病的治疗方法

[0124]

改变免疫活化的阈值	• 阻断共刺激性因子 • 炎性细胞因子或保护性细胞因子的拮抗作用 • 通过小分子抑制信号传导级联
调节抗原特异性细胞	• 诱导调节性细胞(静脉内,皮下或经口递送抗原) • 改变肽配体 • 形成肽和主要组织相容性复合物分子的复合物 • 研发T细胞受体疫苗 • 诱导B细胞耐受性 • 从1型辅助性T细胞免疫偏离至2型辅助性T细胞
重建免疫系统	• 用自体干细胞进行骨髓消融 • 用供体干细胞进行骨髓消融

[0125]

	• 不用干细胞进行骨髓消融
靶器官保护	• 补体的拮抗作用 • 细胞因子的拮抗作用 • 使用抗炎剂 • 抑制基质金属蛋白酶 • 抑制一氧化氮合酶

[0126] 两类自身免疫病的复杂病因对开发新的治疗提出了相当大的挑战。左西替利嗪加孟鲁司特在改善在很多这些疾病中观察到之自身免疫 / 炎性反应方面的联合协同作用提供了很大的希望并且不折衷现有的或尚待明确的更有针对性的治疗。两种分子都被认为是妊娠 B 类, 即最安全的, 并且可用于补充现有的治疗方案而不引发新的问题。在临床上, 很多医生, 特别是肿瘤学家和风湿病学家认为当前的很多模式 (例如免疫调变剂、免疫抑制药、类固醇和静脉内 γ 球蛋白, 仅列出一些) 产生比原本的疾病更严重的副作用。

[0127] 自身免疫性中性白细胞减少

[0128] 中性白细胞减少被定义为绝对嗜中性粒细胞计数 (absolute neutrophil count, ANC) 低于 $1500/\mu\text{L}$ 。所述绝对计数等于白细胞计数 (WBC) $\times$ 合并的多形核细胞加在差别分析中看到之带型的分数的乘积。ANC 越低, 显著感染的可能性越高, 特别是低于 $1000/\mu\text{L}$ 。

[0129] 自身免疫性中性白细胞减少、慢性特发性中性白细胞减少、慢性良性中性白细胞减少和婴幼儿中性白细胞减少的症状有相当的重叠之处, 他们的区别主要是中性白细胞减少的发病年龄和持续时间。免疫缺陷相关的中性白细胞减少和新生儿同种免疫性中性白细胞减少的区别在于抗体的来源是已知的。在后一种疾病中, 存在从父亲遗传之 IgG 抗体到嗜中性粒细胞特异性抗原的经胎盘通道。

[0130] 另外发现的困难之处在于以下事实: 抗嗜中性粒细胞抗体试验不能轻易获得, 并且如果获得的话, 其具有显著的假阴性率。此外, 管理决策不以抗嗜中性粒细胞抗体试验为基础。

[0131] 治疗涉及通常通过使用类固醇, 或者在存在实际或预期性威胁生命感染的情况下通过施用 **Neupogen®** (非拉司汀 (filgrastim)) 来使嗜中性粒细胞水平稳定在高于 1000ANC 范围的合理水平。**Neupogen®** 通过刺激粒细胞和巨噬细胞的增殖和分化来起作用; 然而, 其与严重的反应, 例如脾破裂、ARDS、血小板减少、皮肤血管炎和出血有关。

[0132] 免疫性血小板减少性紫癜 (特发性血小板减少性紫癜)

[0133] 免疫性血小板减少性紫癜 (Immune thrombocytopenia purpura, ITP) 是一种常见的获得性出血障碍, 其诊断满足以下两个标准:

[0134] 1. 存在孤立的血小板减少症。除非另外还存在巧合性异常 (例如缺铁性贫血), 否则全部血球计数的平衡正常。

[0135] 2. 初始发病时不存在临床上明显的相关病症。相关病症的实例是系统性红斑狼疮、慢性淋巴细胞性白血病和抗磷脂综合征。具有这些病症的患者被描述为患有继发性免

疫性血小板减少。此外,药物,包括含奎宁的饮料和草药疗法是不明显的病因。

[0136] ITP 的实验室诊断因现有测定的敏感性差(49%至66%)而被折衷设计成测量血小板结合抗体。

[0137] 临床表现因患者而异,其中出血的程度为从瘀点和易擦伤到严重出血素质。在成人中,约70%是女性,并且这些女性中的70%不到40岁。从遗传学角度考虑,ITP亚群中的HLA-DR4和DRB1 * 0410等位基因分别与对皮质类固醇(治疗的主要药物)的不利和有利反应有关。此外,HLA-DRB1 * 1501还与对脾切除术(另一种常见治疗形式)的不利反应相关。

[0138] 成人在发病时通常需要用强的松来进行治疗。然而,通常意外地发现血小板计数为 $50,000/\text{mm}^3$ (正常为 $150,000/\text{mm}^3$ 至 $450,000/\text{mm}^3$),当计数为 $10,000/\text{mm}^3$ 至 $30,000/\text{mm}^3$ 时自发地出现瘀点或瘀斑。当计数下降至 $10,000/\text{mm}^3$ 以下时,存在一定的内出血风险。另一种治疗模式涉及使用静脉内 γ -球蛋白(IVGG),其在80%的患者中引发初始应答。也就是说,持续性缓解并不常见并且治疗成本相当大。

[0139] 脾切除术作为继强的松、达那唑、氨苯砜和IVGG试验之后的二线治疗提供。血小板计数低于或等于 $30,000/\text{mm}^3$ 的慢性顽固性ITP包括例如以下的治疗选择:长春花生物碱、硫唑嘌呤、环磷酰胺、环孢菌素、骨髓移植和血小板生成素。图3示出了免疫性血小板减少性紫癜治疗算法的图(Cines DB,Blanchette VS.Immune Thrombocytopenia Purpura.N Engl J Med 2002;346:995-1008,其通过引用整体并入文本)。

[0140] 组合施用左西替利嗪和孟鲁司特在治疗自身免疫病方面表现出意想不到的优异结果。左西替利嗪加孟鲁司特的组合使用提供了新颖、安全且有效的替代选择,甚至是相对于一线强的松而言。左西替利嗪和孟鲁司特的组合在类固醇途径中协同作用并且无相关的类固醇副作用。此外,施用左西替利嗪和孟鲁司特的组合还可对患者具有持续作用;例如可稳定患者的白细胞计数并维持至少若干个月以及可能若干年。

[0141] 左西替利嗪和孟鲁司特的组合可用作持久性治疗方案的一部分。此外,左西替利嗪和孟鲁司特的组合可安全地与很多现有的治疗方案联合使用。例如,可将糖皮质激素(例如强的松或甲基强的松龙)与左西替利嗪和孟鲁司特的组合一起施用至患者。作为另一个实例,还可将免疫抑制药与左西替利嗪和孟鲁司特的组合一起施用至患者,所述免疫抑制药包括但不限于甲氨蝶呤、硫唑嘌呤、环磷酰胺和环孢菌素。可与左西替利嗪和孟鲁司特组合的用于治疗自身免疫病的其他典型治疗方法包括,但不限于,使用血小板清除抑制剂(例如静脉内免疫球蛋白;静脉内抗D免疫球蛋白、长春花生物碱和达那唑)、使用实验剂(例如针对CD20或CD154的抗体、骨髓移植和血小板生成素)和脾切除术。在一些实施方案中,可随左西替利嗪和孟鲁司特的组合向患者施用补充剂(例如葡萄糖酸亚铁或维生素C)。还可将左西替利嗪和孟鲁司特的组合与抗菌剂(例如氨苯砜)或治疗活性蛋白(非拉司汀)联合使用。此外,可将左西替利嗪和孟鲁司特的组合与免疫调节药来那度胺(**Revlimid®**)一起使用。

[0142] 在一些实施方案中,可将左西替利嗪和孟鲁司特的组合与较低剂量的现有治疗一起使用。例如,可将左西替利嗪和孟鲁司特的组合用于在其他方面难以进行常规治疗的患者中以维持安全的临床参数,例如白细胞计数、血小板计数,同时使用较低剂量的类固醇。他们还可用于促进类固醇逐渐减弱,如显著性临床事件(脓毒病)所需的。

[0143] 用于在患有例如并发脓毒症的脾切除术后免疫性血小板减少性紫癜 (ITP) 之患者的治疗方案的一个非限制性实例可以是如下:在导致血小板计数下降至低于 50,000/ μ L 的感染 (例如脓毒症) 的情况下,在治疗方案中加入类固醇以稳定血小板计数。此后,在 1 至 2 个月后逐渐减少类固醇。可如下有效缩短类固醇逐渐减少的持续时间 (从 60mg 强的松 / 天至零):在早晨添加 2.5mg 至 5mg 左西替利嗪加 5 至 10mg 孟鲁司特,口服,每日两次给药。一旦计数得以稳定,患者可重新开始每日一次给药左西替利嗪和孟鲁司特。因此,维持治疗可由晚上口服 5mg 左西替利嗪和晚上口服 10mg 孟鲁司特组成。

[0144] 因此,左西替利嗪和孟鲁司特的组合允许患者施用降低剂量的类固醇 (如实施例 1 和 2 中所示),这导致发生机会感染、电解质失衡、体重增加、流体潴留、白内障形成、高血压、糖尿病和骨质疏松症的风险降低以仅重复大量潜在的糖皮质激素副作用中的少数。然而,降低强的松的所需日使用还可导致消除患者的类固醇诱导型糖尿病以及相关药物。作为另一个实例,使用左西替利嗪和孟鲁司特的组合允许使用降低剂量的免疫抑制药。

[0145] 在一些实施方案中,可在无现有治疗的情况下使用左西替利嗪和孟鲁司特的组合。在这样的实施方案中,可避免之前使用现有治疗 (例如来那度胺 (**Revlimid®**)) 相关的毒性 / 副作用。

[0146] 不受特定理论的限制,左西替利嗪和孟鲁司特分别起阻断 H1 和白三烯受体的作用。因此,左西替利嗪和孟鲁司特有效地阻断组胺的释放以降低全身性肿胀 / 水肿并通过抑制白三烯的释放来改善肺功能。此外,比原型抗组胺药苯海拉明新约 70 年的左西替利嗪和孟鲁司特组合在降低炎性方面比其前导物在科学上更有效。左西替利嗪不仅作为抗组胺药而且通过其抗炎特性来阻断对损伤的急性期反应,所述抗炎特性包括部分地抑制白细胞介素 8 (IL-6) 和白细胞介素 8 (IL-8)。IL-6 是对损伤和发热之急性期反应的最重要介体之一。

[0147] 此外,左西替利嗪阻断 IL-8 (负责靶细胞 (主要是嗜中性粒细胞) 的趋化性,促使其迁移至损伤 / 炎症部位的信号传导蛋白)。除嗜中性粒细胞之外,还存在对 IL-8 作出应答的多种其他细胞,例如内皮细胞、肥大细胞、巨噬细胞和角质形成细胞。

[0148] 孟鲁司特在受体处阻断 LTD4 的作用。白三烯 D4 是在收缩气道平滑肌方面最有效的半胱氨酰白三烯。其促进嗜酸性粒细胞、树突细胞 (抗原呈递细胞) 和 T 细胞的募集,这进而增加细胞募集和活化。在临床上,已表明孟鲁司特在被施用后数分钟至数小时内使 FEV1 增加 15%。

[0149] 左西替利嗪和孟鲁司特两者都影响嗜酸性粒细胞的数量 / 迁移。一些权威人士认为嗜酸性粒细胞浸润是炎症的标志。两种分子都阻断对炎症的急性期和后期应答。在连续给药下,如果急性期被阻断,后期则变得不是问题,而 T 细胞记忆随时间消散。鉴于分子的安全性显示出炎症通路中的多个作用位点,在左西替利嗪和孟鲁司特之间可鉴别到独特的协同作用。不限于免疫性血小板减少性紫癜和自身免疫性中性白细胞减少的治疗,该协同作用在治疗多种形式的自身免疫病方面有效。

[0150] 本领域技术人员将容易理解,左西替利嗪和孟鲁司特的可用体内施用剂量和具体的施用方式可根据患者的年龄、体重、医学病症、待治疗病症的严重程度、施用途径、患者的肾功能和肝功能以及所治疗的哺乳动物物种、所采用的具体化合物和这些化合物所应用于的具体用途而不同。有效剂量水平 (即获得期望结果所必需的剂量水平) 的确定可通过本

领域技术人员采用常规的药理学方法来实现。通常来说,以较低的剂量水平开始产品的人临床施用,并提高剂量水平直至获得期望的效果。有利地,可以例如以单次日剂量施用本发明实施方案的化合物,或者可以以每日两次、三次或四次的分开剂量施用总日剂量。当每日单次给药左西替利嗪和孟鲁司特的组合时没有观察到并发症。

[0151] 定义

[0152] 术语“有效量”包括为获得期望结果(在剂量和时间段上必须的)有效的量,例如足以治疗自身免疫病的量。左西替利嗪和孟鲁司特的有效量可根据例如以下因素而改变:患者的疾病状态、年龄和体重以及左西替利嗪和孟鲁司特在该对象中引发期望响应的能力。可调整剂量方案以提供最佳的治疗响应。有效量还是其中左西替利嗪和孟鲁司特的治疗上有益的作用超过其毒性或不利作用(例如,副作用)的量。

[0153] “改善”、“提高”或类似词语指例如与在一个对象或至少少数对象中发生的与改善一致的可检测改善或可检测改变,例如为至少约 2%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、98%、100%或者在这些数值中任两个数值之间的范围内。与未经左西替利嗪和孟鲁司特治疗的对象相比,可在经治疗的对象中观察到这样的改善或改变,其中未经治疗的对象患有或者经受发生相同或类似的疾病、病症、症状等。可主观地或客观地确定疾病、病症、症状或测定参数的改善,例如对象的自我评价、通过临床医生的评价或通过进行合适的测定或测量,包括,例如生命质量评价,疾病或病症进程减慢,疾病或病症的严重程度降低,或对生物分子、细胞的水平或活性进行合适的测定,通过检测对象中的呼吸性或炎性疾病,和/或通过例如但不限于以下方式,照片、录像、数码成像和肺功能检查。改善可以是短暂的、持久的或永久的或者其可在将左西替利嗪和孟鲁司特施用于对象期间或之后的相关时间内变化或者用于本文中或引用的参考文献所述的测定或其他方法,例如在下文所述的时间框架内,或者施用或使用左西替利嗪和孟鲁司特后约 1 小时至对象接受这样的治疗后约 28 天或 1、3、6、9 个月或更长。

[0154] “调节”例如症状、分子的水平或生物活性等指使例如症状或活性等可检测地提高或降低。与未经左西替利嗪和孟鲁司特治疗的对象相比,可在经治疗的对象中观察到这样的提高或降低,其中未经治疗的对象患有或者经受发生相同或相似的疾病、病症、症状等。这样的提高或降低可以是至少约 2%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、98%、100%、150%、200%、250%、300%、400%、500%、1000%或更多,或者在这些数值中任意两个数值之间的任意范围内。调节可主观地或客观地确定,例如通过对象的自我评价、通过临床医生的评价或通过进行合适的测定或测量,包括,例如生命质量评价,对象中分子、细胞或细胞迁移之水平或活性的合适测定和/或通过例如但不限于以下方式,照片、录像、数码成像和肺功能检查。调节可以是短暂的、持久的或永久的或者其可在将左西替利嗪和孟鲁司特施用于对象期间或之后的相关时间内变化或者用于本文中或引用的参考文献所述的测定或其他方法,例如在下文所述的时间框架内,或者在施用或使用左西替利嗪和孟鲁司特后约 1 小时至对象已接受左西替利嗪和孟鲁司特后约 3、6、9 个月或更长。

[0155] 本文中使用的术语“预防”及其变化形式指预防自身免疫病的复发、发作或发生。预防包括保护免受上和/或下呼吸道感染的发生和恶化。

[0156] 本文中使用的术语“预防有效量”指足以导致预防自身免疫病的发生、复发或发

作 ;或者增强或改善另一治疗之预防效果的治疗 (例如,包含孟鲁司特和左西替利嗪的药物组合物) 的量。

[0157] 本文中使用的术语“对象”包括能够患有自身免疫病或通过孟鲁司特和左西替利嗪之组合可治疗的其他疾病或者可以以其他方式受益于本文所述的孟鲁司特和左西替利嗪之施用的生物,例如人和非人动物。优选的人动物包括人对象。术语“非人动物”包括所有的脊椎动物,例如哺乳动物,例如啮齿目动物,例如小鼠 ;和非哺乳动物,例如非人灵长目动物,例如羊、狗、牛、鸡、两栖动物、爬行动物等。

[0158] 以下实施例是出于举例说明的目的提供,而不应认为是限制。

实施例

[0159] 实施例 1

[0160] 病例研究 :特发性血小板减少性紫癜 (ITP)。

[0161]

患者 :	YS
DOB :	01/39/1969
年龄 :	44

[0162] HPI :

[0163] 44 岁女性,由于长期 ITP (特发性血小板减少性紫癜) 继发的反复鼻出血,最初于 2011 年在我们的办公室见到并进行治疗。通过显微镜和硝酸银灼烧对鼻出血进行了治疗。

[0164] 既往病史对于在 2000 年诊断并且用强的松和周期性使用 IV γ 球蛋白治疗的 ITP 有重要影响。她的临床过程复杂,在 2004 年 6 月 30 日至 2004 年 7 月 3 日,患有需要住院治疗的链球菌肺炎败血症。严重的主动脉瓣膜关闭不全的发生加重了该事件。之后,YS 在 2005 年 9 月 7 日经历了脾切除术以尝试稳定她的 ITP 导致的低血小板计数以及为心脏手术做准备。随后,她在 2005 年 10 月 18 日接受了机械主动脉瓣膜。瓣膜本身要求每日施用 **Coumadin®** (华法林),这是一种需要持续监测的抗凝剂。

[0165] 社会关系:已婚,生活在圣巴巴拉。

[0166] 宗教信仰:耶和华见证会

[0167] 习惯:

[0168] 酒 - 无

[0169] 烟 - 无

[0170] 咖啡 -1 杯 / 天

[0171] 苏打水 - 无

[0172] 咖啡 -1 杯 / 天

[0173] 茶 - 无

[0174] 主要医学问题:

[0175]

特发性血小板减少性紫癜- 2000 年诊断
多发性骨髓瘤 - 2012 诊断
骨髓瘤继发的关节和皮肤疼痛
脾切除术 - 2005, 具有相关的感染增加的风险
心脏外科手术 - 主动脉机械心脏瓣膜, 2005
低血小板计数加上对于 Coumadin®的需求继发的反复鼻出血
败血症- 2004

[0176] 外科手术:

[0177]

子宫切除术而未进行卵巢切除术 2002
腹腔镜脾切除术, 2005 年 9 月 7 日, 术前血小板计数为 50k - 60k (正常 150k - 450k)
心脏: 机械主动脉瓣膜- St. Jude 假体, 2005 年 10 月 18 日

[0178] 最初出诊时的药物:

[0179]

Coumadin® (华法林) 7-8 mg /日作为抗凝剂
Ambien CR® (唑吡坦 (zolpidem)) 12.5 mg 晚上口服用于入睡
Ultram® (曲马多-非麻醉性中枢作用镇痛剂, 根据需要 50 mg 口服, 用于疼痛
强的松 (类固醇) - 间歇性使用以控制血小板在血液学安全水平

[0180] 相关体检:

[0181] 体重 :130#58kg/ 身高 :5' 9.5" 176.5cm/BMI 18.9- 正常

[0182] ENT:

[0183]

耳	灰色鼓膜，未注意到血鼓室
鼻	大的 1 mm 左前浅表血管，用 2%潘托卡因+硝酸银灼烧治疗
咽	正常口咽
颈	无腺病

[0184] 间隔的重大医疗问题：需要住院治疗的链球菌肺炎败血症，2012 年 2 月 20 日至 2012 年 3 月 3 日。

[0185] 流鼻血时生命体征：

[0186] T 35.9°C /96.7° F 脉搏 67 次 / 分钟 B/P 105/75 RR 20/ 分钟

[0187] 室内空气 O₂ 饱和度 100%

[0188] 流鼻血时，她服用以下药物

[0189]

阿托伐醌液体，每日口服 1500 mg， #30，用于卡氏肺囊虫预防

Ambien® (唑吡坦) 晚上口服 10 mg， #30，用于失眠

Norco® (氢可酮/对乙酰氨基酚) 根据需要每四小时 5mg - 325mg，用于疼痛，#30

Protonix® (泮托拉唑) 每天口服 40 mg，#30，用于可能的溃疡的质子泵抑制剂

Carafate® (硫糖铝) 1 克/10 ml 进餐时以及晚上，#120，用于可能的溃疡

Coumadin (华法林) 7-8 mg，每天一次，用于机械主动瓣膜的抗凝剂

[0190]

Lovenox® (依诺肝素) 60 mg 皮下, 每日两次, #20, 用于机械主动瓣膜的另外的抗凝剂

Rocephin® (头孢曲松) 广谱头孢菌素抗菌素, 每 24 小时 2 克 IV, 直到 2012 年 3 月 6 日, 用于肺炎链球菌败血症

强的松 (类固醇) 每天口服 60 mg, #30, 用于 ITP

[0191] 临床过程:

[0192] 2012 年 3 月 18 日, 由于 68k 的低血小板计数和 4.67 的高 INR 继发的鼻出血, 在圣巴巴拉小医院诊疗室急诊室检查。由于机械主动瓣膜, 无法不担心凝血导致的心源性猝死而完全停止 **Coumadin®**。给予她了 5mg 的口服维生素 K 以部分地逆转危险的高 INR, 给她包扎并且把她送到家。

[0193] INR : 作为形成血凝块倾向的指标的国际标准化比率

[0194]

正常范围	0.9-1.3
用于心房颤动的中风预防	2.0-3.0
机械心脏瓣膜预防	2.5-3.5

[0195] 另外的治疗: 2012 年 3 月 20 日 - 开始左西替利嗪和孟鲁司特

[0196] 随后, 于 2012 年 3 月 20 日在我们的诊所检查放置了鼻腔球囊 (nasal balloon) 的 YS。她的血液病医生 / 肿瘤医生保持了高剂量的类固醇 (60mg/ 天的强的松) 以在败血症和住院治疗之后稳定骨髓和基础疾病 (underlying disease) 过程。

[0197] 实验室数据

[0198]

<u>03/18/2012</u>	<u>3/20/2012</u>
WBC-4.9k/ μ L	WBC-4.9k/ μ L

[0199]

Hgb-9.2gm/dL	Hgb-9.6gm/dL
Hct-27.8%	Hct-29.1%
血小板计数 -68k/ μ L	血小板计数 -53k/ μ L

[0200] 开始对 ITP 治疗方案进行补充, 每日口服 5mg 左西替利嗪 + 每日口服 10mg 孟鲁司特作为 双重的安全的类固醇节约型抗炎剂。还建议葡萄糖酸亚铁 (铁) 324mg 加上维生素 C 500mg 来帮助吸收铁, 以将血红蛋白和血细胞比容恢复到正常水平。

[0201] 如图 2A-2C 所示,从 2012 四月中旬到 2012 年 9 月上旬,从 50k-60k/ μ L 的基线显著提高的血小板数值维持在高于 100k/ μ L(正常 150k. 450k/ μ L)。图 2A 示出了开始左西替利嗪和孟鲁司特的治疗 6 天后的血小板计数。仅开始治疗 6 天后,该水平从 53k 的血小板计数升高到了 183k/ μ L 的 10 年的高水平。重申一下,基线血小板计数常规地为 50k-60k/ μ L。2012 年三月上旬的数字反映了在因败血症住院期间(2012 年 2 月 20 日-2012 年 3 月 3 日)开始的对 60mg/天的高剂量强的松的响应。在 2012 年 6 月,强的松被逐渐减少到了 15mg/天。

[0202] 综述:

[0203] 该病例是用于治疗 ITP(特发性血小板减少性紫癜)的两种极为的安全的妊娠 B 类分子左西替利嗪加孟鲁司特之间的显著的抗炎协同作用的临床实例。

[0204] 如前所述,左西替利嗪和孟鲁司特的组合是类固醇节约型的。所述分子可用于:(a) 增强现有疗法或(b) 主要在某些不依赖于使用类固醇或其他免疫调节药情况下,所述免疫调节药中的许多是极具毒性的(例如,来那度胺(**Revlimid®**))。较低剂量的类固醇降低了出现机会性感染、电解质失衡(electrolyte imbalance)、体重增加、体液滞留、白内障形成、高血压、糖尿病和骨质疏松的风险,使得仅重复到多种潜在的类型固醇副作用的几个。

[0205] 每日一次给药左西替利嗪加孟鲁司特未造成并发症。

[0206] 实施例 2

[0207] 病例研究:69 岁女性,患有自身免疫性嗜中性粒细胞减少和类固醇诱发的糖尿病。

[0208]

患者	PB
DOB	02/13/1944
年龄	69

[0209] 患者是一位 69 岁女性,2011 年在诊所检查并且评估 2008 年的图像上存在的蝶骨鼻窦炎之评估。鼻窦炎由于 1997 年 12 月通过骨髓活检诊断的慢性自身免疫性嗜中性粒细胞减少的历史而加强。在嗜中性粒细胞减少开始前几个月,有过杀虫剂暴露。

[0210] 既往病史较复杂,需要 **Coumadin®** 预防深静脉血栓形成,严重的类风湿性关节炎、高血压和类固醇诱发的糖尿病。未用强的松,她经历了严重的关节痛和手肿胀。

[0211] 职业史:退休的计算机科学家

[0212] 主要医学问题:

[0213] 自身免疫性嗜中性粒细胞减少

[0214] 严重的类风湿性关节炎

[0215] 2010 年 9 月狼疮抗凝物造成的深静脉血栓形成和肺栓塞的历史

[0216] 2011 年 3 月 3 日中风,影响右腿

[0217] 慢性蝶骨鼻窦炎

[0218] 糖尿病(类固醇诱发的)

- [0219] 严重的血管炎
- [0220] 脾大
- [0221] 替代甲状腺功能减退 (Hypothyroidism on replacement)
- [0222] 长期的强的松使用
- [0223] 类固醇诱发的高血压、肾上腺抑制、糖尿病、体重增加、体液潴留和骨质减少
- [0224] 肺动脉高血压
- [0225] 右侧肋膈角腔质量 -3.4cm, 符合肺梗死
- [0226] 2011 年 1 月 17 日展示的药物:
- [0227]

Medrol (类固醇) 每日 24 mg , 用于自身免疫性嗜中性粒细胞减少
甲氧蝶呤 (免疫抑制药)15 mg/周, 用于关节炎
Humalog®按比例增减的胰岛素, 平均早上皮下 8 个单位, 餐时 10 个单位 (可注射的短效胰岛素以控制升高的血糖)
二甲双胍 500 mg, 每日三次 (减少肝糖原生成和肠葡萄糖吸收; 提高胰岛素敏感性)
格列美脲每日 4 mg (磺酰脲类, 其刺激胰岛 β 细胞胰岛素释放)
Armour®甲状腺粉每日 120 mg (甲状腺激素替代品)
Plaquenil® (羟氯喹) 400 mg 每天/非标签指示使用的抗疟疾药物, 用于免疫紊乱。
螺内酯 50 mg, 每日两次 (钾节约型利尿剂, 用于控制类固醇诱导的
Coumadin® (华法林) 每日 3.5 mg, 用于 DVT (深静脉血栓形成) 预防

- [0228] 补充剂:
- [0229]

DHEA 每天两次口服 25 mg, 以缓解长期使用类固醇造成的肾上腺抑制

碘/碘化物 每天 12.5 mg

维生素 D3 2000 单位/天

钾 8 meq/天, 以补充使用利尿剂造成的钾损失

[0230]

钙, 早上 1 颗胶囊, 以帮助控制类固醇导致的骨质疏松

铁, 每天 1 颗胶囊

维生素 C, 每天 1000 mg

叶酸, 每天 1 片, 以抗衡甲氨蝶呤导致的叶酸消耗和导致的贫血

[0231] 根据需要:

[0232] **Lovenox®** (依诺肝素) 200mg, 根据需要注射以增强 **Coumadin®** 的抗凝血作用[0233] **Neupogen®** (非格司亭), 当嗜中性粒细胞绝对计数低于 1 千时增加白细胞计数。**Neupogen®** 刺激粒细胞和巨噬细胞增殖和分化。[0234] 变态反应 / 对药物的敏感性:

[0235]

青霉素- 青少年时荨麻疹

Avelox® (莫西沙星)- 中枢神经系统刺激

磺胺类药物 (Sulfa) - 恶心

可待因-恶心

二甲双胍-恶心

[0236] 手术:

[0237]

甲状旁腺切除术 -1998

胆囊切除术 -1999

静脉伞形滤器 (IVC- 下腔静脉) 的放置 2010

[0238] 习惯：

[0239]

烟 - 无
酒 - 无
茶 - 5 杯凉茶 / 周

[0240]

咖啡 - 2 杯 / 月 - 脱咖啡因的咖啡
苏打水 - 每个月 2

[0241] 相关体检：

[0242] 生命体征 :T 96.5° F 35.8°C B/P 151/81 脉搏 84 次 / 分钟呼吸速率 14 次 / 分钟

[0243] 体重 :204-218#/92.7-99kg 身高 :5' 8" /172.7cm BMI31.0/ 肥胖级别 I/III

[0244] ENT :

[0245]

耳	10× 显微镜 (micro) /灰色鼓膜, 轻度鼓室硬化, 无中耳渗出
鼻	前段红斑, 符合金黄色葡萄球菌携带状态
咽	0.5+/4+ 扁桃体, 正常口咽
喉	轻微红斑, 澄清分泌物
颈	无腺病

[0246] 实验室数据

[0247] 2010 年 8 月 26 日

[0248]

WBC (白血球计数):	0.5 k/ μ L 低 (正常范围 4.5-10.5 k/ μ L)
绝对白血球计数:	140 / μ L
通过外部记录评估:	延长的嗜中性粒细胞减少, 目前依赖于左氟沙星 (喹诺酮抗生素) 和制霉菌素 (抗真菌剂)。Neupogen® (非格司亭) 开始增加白血球计数

[0249] 2010 年 12 月 31 日

[0250]

WBC (白血球计数):	2.7k/ μ L <u>低</u> (正常范围 4.5-10.5k/ μ L)
--------------	--

[0251] 2011 年 6 月 27 日

[0252]

WBC (白血球计数):	2.8 k/ μ L <u>低</u> (正常范围 4.5-10.5 k/ μ L)
绝对白血球计数:	1.89 k/ μ L, 35 mg 强的松
Hg (血红蛋白):	11.6 gm/dL <u>低</u> (正常 12.0-16.0)
Hct (血细胞比容):	35.9% <u>低</u> (36.0-46.0)
血小板计数	230,000 / μ L
肾功能: 肌酸酐	0.7 mg/dl (正常 0.5-1.6 mg/dl)
肝酶 ALT (SGPT) AST (SGOT)	48 IU/L 升高 (正常 2-45) 24 IU/L (正常 2-50)
炎症/感染指数: CRP (C 反应蛋白) Sed Rate (沉淀速率)	7.88 mg/L 升高 (正常 0.07-4.94) 9 mm/小时 (正常 0-20)

[0253] 评估: 69 岁女性, 患有自身免疫性嗜中性粒细胞减少 (1997 年诊断)、严重的类风湿性关节炎和类固醇诱发的糖尿病

[0254] 临床过程 / 治疗方案: 2011 年 6 月 28 日: 开始左西替利嗪和孟鲁司特

[0255] 在 2011 年 6 月 28 日的随访中见到患者, 回顾了关于她的慢性鼻窦炎的记录。在此期间, 她在 2011 年 3 月 3 日经历了中风, 并且影响了她的左下肢。随后 **Coumadin®** (华法林) 被替换成了每 24 小时皮下注射 **Lovenox®** (依诺肝素) 130mg 加每日口服 **Plavix®** (氯吡格雷) 75mg。 **Medrol®** (甲基强的松龙) 24mg 被替换成了每日强的松 35mg, 并且甲氨蝶呤增加至 90mg, 每周一次。

[0256] 由于潜在的蝶窦手术的高风险特性, 讨论了由 6 个月的左西替利嗪 + 孟鲁司特的实验组成的医疗选择。详细审查了产品、安全性、途径和科学性。随后她在 2011 年 6 月 28 日开始左西替利嗪每天 5mg 加孟鲁司特每天 10mg。

[0257] 在 2011 年 8 月 24 日,由她的肿瘤医生在 Sansum 圣巴巴拉医学基金会诊所对 PB 进行了独立检查。以下引自病历卡:“奇迹般地,该患者自开始 May 医生的左西替利嗪和孟鲁司特后,她的白细胞计数正常了。在 2011 年 7 月,她的白细胞计数是 2.8K,其中 73%是中性的白细胞。在 2011 年八月,她的白细胞计数为 4.6k/ μ L,其中 90%是中性的白细胞。她的 CRP(C 反应蛋白,一种炎症指标,正常<10)降低到了 7.5。她的沉淀速率(另一种炎症指标,正常 0-20)是 6。临床上她“感觉良好”。

[0258] 利用左西替利嗪加孟鲁司特持续治疗的效果

[0259] 自 2011 年 6 月 28 日起,患者保持着左西替利嗪加孟鲁司特。她的白细胞计数稳定在 10 年中的最高平均水平。在过去 19 个月中,她的总白细胞数在任何时间均未低于 2.6k/ μ L。最近的计数,2012 年 11 月 5 日为 5.5K/ μ L,2012 年 12 月 4 日为 4.5K/ μ L,2013 年 1 月 22 日为 4.1K/ μ L。在开始新治疗方案后约 2 个月的 2011 年 8 月 23 日,强的松和甲氨蝶呤分别逐渐减少到了 20mg/天和 20mg/周。在 2011 年 12 月 15 日,强的松减少到了 15mg/天,从而消除了她的糖尿病和相关药物。

[0260] 综述:

[0261] 该病例是用于治疗一种形式的自身免疫病(自身免疫性嗜中性粒细胞减少)的两种极安全分子左西替利嗪加上孟鲁司特之间的显著的抗炎协同作用的临床实例。所述组合治疗稳定了患者的白细胞计数,并且通过减少每日所需使用的强的松大幅提高了生命质量。这种降低导致她的类固醇诱导的糖尿病消失了。

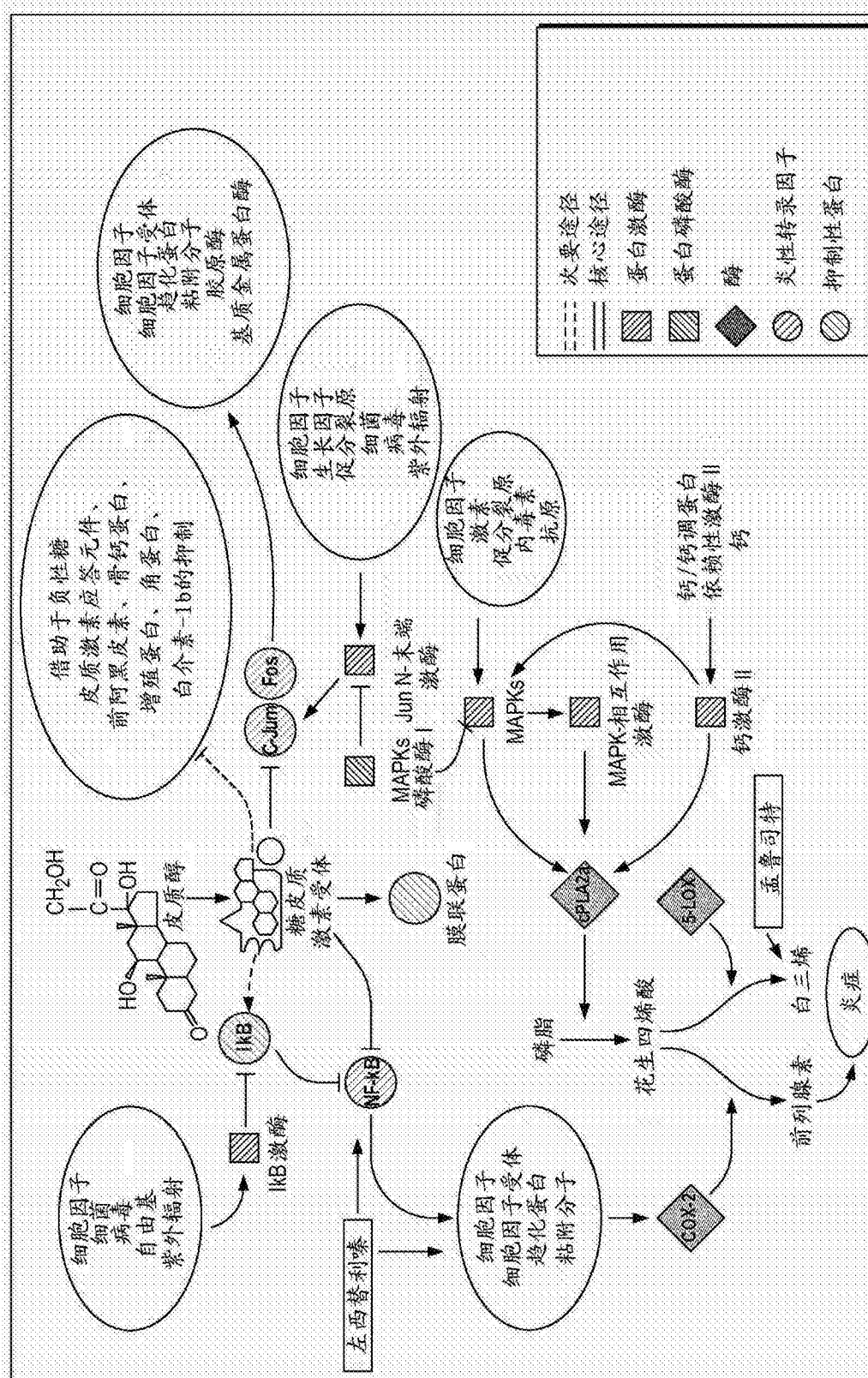


图 1

[illegible]

图 2A

	2007Jun12 11:07	04Jun12 11:42	02Jun12 07:00	01Jun12 15:00	29May12 10:31	25May12 15:49	25May12 15:41	22May12 11:58	18May12 14:00	14May12 14:25	11May12 15:40	20May12 14:02	04May12 15:00	11May12 11:07	27Apr12 15:50	23Apr12 13:35	20Apr12 12:40	17Apr12 10:18
EKG																		
EKG																		
EKG 结果:																		
EKG 常规分量																		
血液学																		
血液计数																		
WBC 计数																		
血红蛋白																		
血细胞比容																		
血小板计数																		

图 2B

05 Sept 23	16:30	12:55	15:15	10:08	16:30	11:05	11:01	73:22	12:06	14:40	12:14	12:55	12:54	14:03	13:00	13:55	15:00	09 Jun 12	12:33
EKG																			
EKG																			
EKG 结果:																			
EKG 常规分量																			
源学																			
血液计数																			
WBC 计数		4.8	0	3.9	6.2	5.0	4.7	6.9	4.1	4.0	5.0								
血红蛋白		11.5	11.2	11.1	11.4	12.2	11.5	11.1	11.4	11.2	11.1								
血细胞比容		34.7	35.1	33.7	34.1	35.4	36.1	35.4	34.1	34.1	33.7								
血小板计数		113	122	117	112	113	123	118	123	135	141								

图 2C

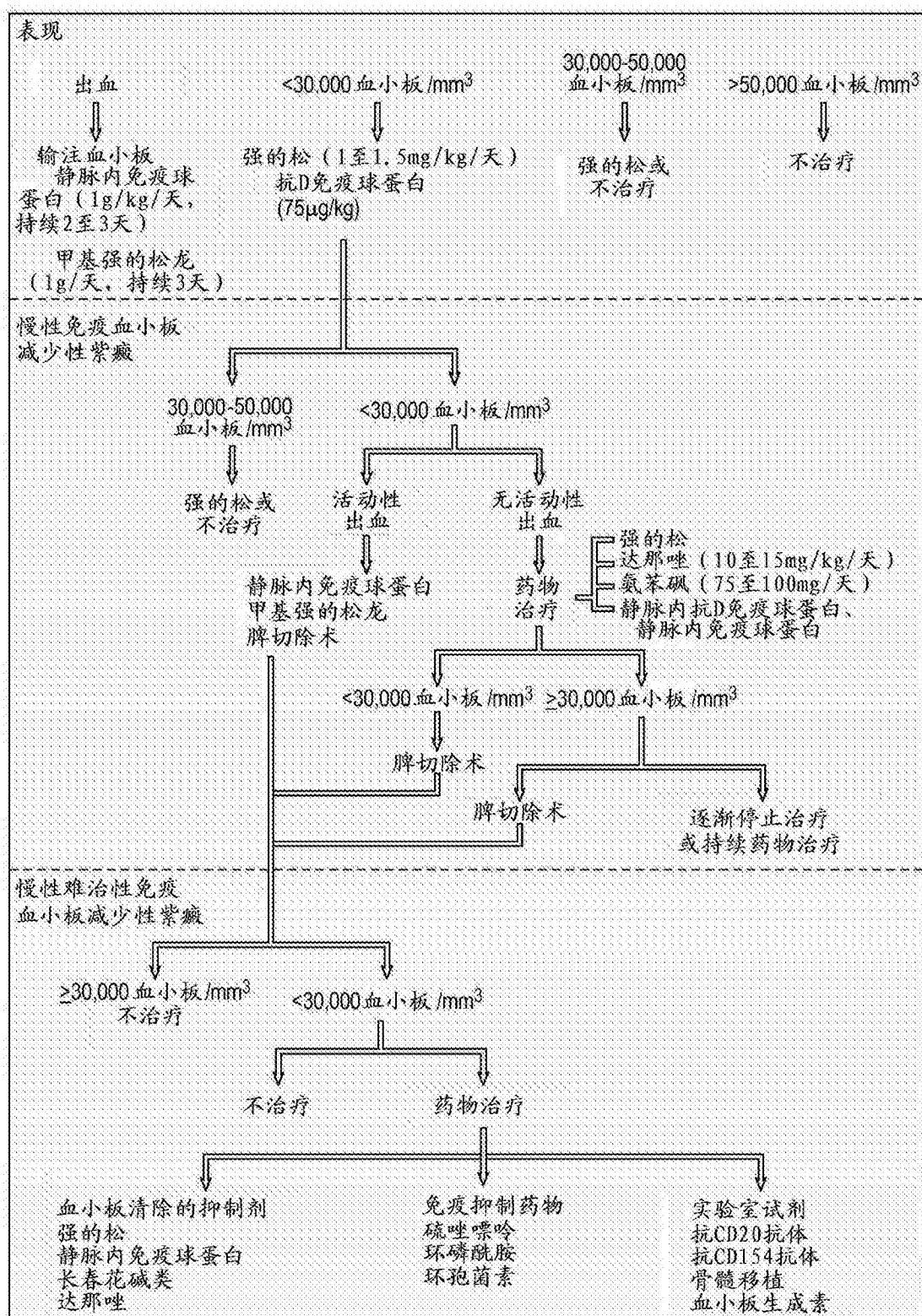


图 3