(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2013-0133262
(43) 공개일자 2013년12월06일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61N 1/18 (2006.01) *A61N 1/36* (2006.01)
A61N 1/04 (2006.01) *A61B 18/00* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2013-7020086
(22) 출원일자(국제) 2011년12월22일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2013년07월29일
(86) 국제출원번호 PCT/IB2011/003280
(87) 국제공개번호 WO 2012/090068
국제공개일자 2012년07월05일
(30) 우선권주장
61/428,469 2010년12월30일 미국(US)

(71) 출원인
더 호스피탈 포 식 칠드런
캐나다 엠5지 1엑스8 온타리오 토론토 유니버시티 애비뉴 555
(72) 발명자
레딩턴, 앤드류
캐나다 엠4브이 2알5 온타리오 토론토 44 워렌 로드
(74) 대리인
김영, 양영준

전체 청구항 수 : 총 64 항

(54) 발명의 명칭 **비침습적 전기 신경 자극 관련 방법 및 장치**

(57) 요 약

본 발명은, 특정 양태에서, 허혈 및/또는 재관류 손상 및 재협착증을 감소시키기 위하여, 그리고 신체 수행능력을 향상시키기 위하여, 대상자에 비침습적 전기 신경 자극을 이용하는 것과 관련된 방법 및 장치를 제공한다.

특허청구의 범위

청구항 1

허혈성 사건과 관련된 대상자에서 허혈 및/또는 재관류 손상을 감소시키기 위하여 대상자에 비침습적 전기 신경 자극을 수행하는 단계를 포함하는 방법에 있어서, 비침습적 전기 신경 자극은 허혈성 사건 후에 반복적으로 대상자에 수행되는, 방법.

청구항 2

제1항에 있어서,

대상자는 심근 경색을 앓고 있는, 방법.

청구항 3

제2항에 있어서,

비침습적 전기 신경 자극은 또한 심근 경색 도중에 수행되는, 방법.

청구항 4

제2항에 있어서,

비침습적 전기 신경 자극은 심근 경색 도중, 그러고는 심근 경색 후 매일, 이틀마다, 또는 사흘마다 수행되는, 방법.

청구항 5

제2항, 제3항, 또는 제4항에 있어서,

비침습적 전기 신경 자극은 심근 경색 후 1개월 동안 계속되는, 방법.

청구항 6

제1항에 있어서,

대상자는 뇌졸중을 앓고 있는, 방법.

청구항 7

제6항에 있어서,

비침습적 전기 신경 자극은 또한 뇌졸중 도중에 수행되는, 방법.

청구항 8

제6항에 있어서,

비침습적 전기 신경 자극은 뇌졸중 중에, 그런 다음, 뇌졸중 후 매일, 이틀마다, 또는 사흘마다 수행되는, 방법.

청구항 9

제6항, 제7항, 또는 제8항에 있어서,

비침습적 전기 신경 자극은 뇌졸중 후 1개월 동안 계속되는, 방법.

청구항 10

제1항에 있어서,

대상자는 수술을 받는 중인, 방법.

청구항 11

제10항에 있어서,

비침습적 전기 신경 자극은 또한 수술 도중에 수행되는, 방법.

청구항 12

제10항에 있어서,

비침습적 전기 신경 자극은 수술 도중, 그런 다음, 수술 후 매일, 이틀마다, 또는 사흘마다 수행되는, 방법.

청구항 13

제10항, 제11항, 또는 제12항 중 어느 한 항에 있어서,

비침습적 전기 신경 자극은 수술 후 1개월 동안 계속되는, 방법.

청구항 14

제10항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서,

수술은 심장 혈관 수술인, 방법.

청구항 15

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서,

비침습적 전기 신경 자극은 신경 자극기와 이후의 휴식기의 1회, 2회, 3회, 4회, 또는 5회 사이클인, 방법.

청구항 16

제15항에 있어서,

신경 자극기는 지속시간이 1분, 2분, 3분, 4분, 5분, 6분, 7분, 8분, 9분, 10분, 15분, 20분, 25분, 또는 30분까지인, 방법.

청구항 17

제16항에 있어서,

휴식기는 지속시간이 1분, 2분, 3분, 4분, 또는 5분인, 방법.

청구항 18

제15항에 있어서,

비침습적 전기 신경 자극은 5분의 신경 자극기와 그 후의 휴식기로 이루어지는 1회 사이클인, 방법.

청구항 19

제15항에 있어서,

비침습적 전기 신경 자극은 5분의 신경 자극기와 그 후의 5분의 휴식기로 이루어지는 사이클이 4회 또는 5회인, 방법.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서,

대상자는 인간인, 방법.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서,

대상자는 격심통을 앓고 있지 않는, 방법.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서,

비침습적 전기 신경 자극은 경피적으로 수행되는, 방법.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서,

비침습적 전기 신경 자극은 팔 또는 다리 위에 수행되는, 방법.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서,

대상자에 안지오텐신 전환효소(ACE) 저해제를 투여하는 단계를 더 포함하는 방법.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서,

대상자에 안지오텐신 II 수용체 차단제를 투여하는 단계를 더 포함하는 방법.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서,

대상자에 항혈소판 요법을 부여하는 단계를 더 포함하는 방법.

청구항 27

의료 개입 후 재협착증을 앓고 있거나 재협착증을 겪을 가능성이 높은 대상자에 비침습적 전기 신경 자극을 수행하는 단계를 포함하는, 대상자에서 재협착증을 감소시키는 방법에 있어서, 비침습적 전기 신경 자극은 의료 개입 후 반복적으로 수행되는, 방법.

청구항 28

제27항에 있어서,

대상자는 인간인, 방법.

청구항 29

제27항 또는 제28항에 있어서,

비침습적 전기 신경 자극은 의료 개입 도중 및 의료 개입 후에 수행되는, 방법.

청구항 30

제27항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서,

의료 개입은 혈관 내 스텐트 설치인, 방법.

청구항 31

제27항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서,

혈관 내 스텐트 설치는 동맥 스텐트 설치인, 방법.

청구항 32

제27항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서,

혈관 내 스텐트 설치는 정맥 스텐트 설치인, 방법.

청구항 33

제27항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서,

혈관 내 스텐트 설치는 나금속 스텐트 설치인, 방법.

청구항 34

제27항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서,

혈관 내 스텐트 설치는 약물 방출형 스텐트 설치인, 방법.

청구항 35

제27항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서,

의료 개입은 혈관 성형술인, 방법.

청구항 36

제27항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서,

의료 개입은 비혈관 스텐트 설치인, 방법.

청구항 37

제27항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서,

의료 개입은 식도 스텐트 설치, 기도 스텐트 설치, 요도 스텐트 설치, 또는 담관 스텐트 설치인, 방법.

청구항 38

제27항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서,

적어도 1회의 비침습적 전기 신경 자극은 의료 개입의 6~24시간 이내에 수행되는, 방법.

청구항 39

제27항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서,

비침습적 전기 신경 자극은 신경 자극기와 그 후의 휴식기로 이루어진 사이클 1회, 2회, 3회, 4회, 또는 5회인, 방법.

청구항 40

제39항에 있어서,

신경 자극기는 지속시간이 1분, 2분, 3분, 4분, 5분, 6분, 7분, 8분, 9분, 10분, 15분, 20분, 25분, 또는 30분까지인, 방법.

청구항 41

제40항에 있어서,

휴식기는 지속시간이 1분, 2분, 3분, 4분, 또는 5분인, 방법.

청구항 42

제39항에 있어서,

비침습적 전기 신경 자극은 5분의 신경 자극기와 그 후의 휴식기로 이루어지는 1회 사이클인, 방법.

청구항 43

제39항에 있어서,

비침습적 전기 신경 자극은 5분의 신경 자극기와 그 후의 5분의 휴식기로 이루어지는 사이클이 4회 또는 5회인, 방법.

청구항 44

제27항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서,

대상자는 격심통을 앓고 있지 않는, 방법.

청구항 45

제27항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서,

비침습적 전기 신경 자극은 경피적으로 수행되는, 방법.

청구항 46

제27항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서,

비침습적 전기 신경 자극은 팔 또는 다리 위에 수행되는, 방법.

청구항 47

제27항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서,

대상자에 항혈소판제를 투여하는 단계를 더 포함하는 방법.

청구항 48

제27항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서,

대상자에 항염증제를 투여하는 단계를 더 포함하는 방법.

청구항 49

신체 활동 수행능력을 강화하기 위하여, 신체 활동 전에 심장 혈관 병태를 앓고 있는 대상자에 원격 허혈성 전조건화 요법을 수행하는 단계를 포함하는, 신체적 수행능력을 강화하는 방법.

청구항 50

최대 신체 활동 전에 건강한 대상자에 비침습적 전기 신경 자극을 수행하는 단계를 포함하는, 신체적 수행능력을 강화하는 방법.

청구항 51

제49항 또는 제50항에 있어서,

비침습적 전기 신경 자극은 신체 활동 전 24시간 이내에 수행되는, 방법.

청구항 52

제49항 또는 제50항에 있어서,

비침습적 전기 신경 자극은 신체 활동 전 2시간 이내에 수행되는, 방법.

청구항 53

제49항 또는 제50항에 있어서,

비침습적 전기 신경 자극은 신체 활동 전 20분 이내에 수행되는, 방법.

청구항 54

제49항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서,

비침습적 전기 신경 자극은 신경 자극기와 그 후의 휴식기로 이루어진 사이클 1회, 2회, 3회, 4회, 또는 5회를 포함하는, 방법.

청구항 55

제54항에 있어서,

신경 자극기는 지속시간이 1분, 2분, 3분, 4분, 5분, 6분, 7분, 8분, 9분, 10분, 15분, 20분, 25분, 또는 30분까지인, 방법.

청구항 56

제54항 또는 제55항에 있어서,

휴식기는 지속시간이 1분, 2분, 3분, 4분, 또는 5분인, 방법.

청구항 57

제54항에 있어서,

비침습적 전기 신경 자극은 5분의 신경 자극기와 그 후의 휴식기로 이루어지는 1회 사이클인, 방법.

청구항 58

제54항에 있어서,

비침습적 전기 신경 자극은 5분의 신경 자극기와 그 후의 5분의 휴식기로 이루어지는 사이클이 4회 또는 5회인, 방법.

청구항 59

제50항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서,

건강한 대상자는 인간인, 방법.

청구항 60

제50항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서,

건강한 대상자는 격심통을 앓고 있지 않은, 방법.

청구항 61

제49항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서,

비침습적 전기 신경 자극은 경피적으로 수행되는, 방법.

청구항 62

제49항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서,

비침습적 전기 신경 자극은 팔 또는 다리 위에 수행되는, 방법.

청구항 63

제50항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서,

최대 신체 활동에 있어서 약 1.5% 향상을 유발하는 방법.

청구항 64

제49항 및 제51항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서,

심장 혈관 병태는 격심통이 아닌, 방법.

명 세 서

기 술 분 야

[0001] <관련 출원>

[0002] 본 출원은 "비침습적 전기 신경 자극 관련 방법 및 장치(METHODS AND DEVICES RELATING TO NON-INVASIVE ELECTRICAL NERVE STIMULATION)"라는 제목으로 2010년 12월 30일 출원된 미국 가출원 일련번호 제61/428469호의 이익을 주장하며, 이의 전체 내용은 본원에 참조로 통합된다.

배 경 기 술

[0003] 허혈성 질환은 선진국에서 사망의 중요한 원인이다. 조직 손상이 허혈(즉, 조직으로의 혈액 흐름의 중단 또는 심각한 감소) 후 재관류(즉, 혈액의 조직으로의 재흐름)로부터 발생된다는 점은 잘 확립되어 있다. 허혈 및 재관류는 그에 뒤따르는 조직 손상과 기관 기능 부전과 함께 미소 순환 장애를 유발한다. 신장, 심장, 간, 췌장, 폐, 뇌 및 내장과 같은 기관은 허혈 및 재관류 후에 손상을 입는 것으로 알려져 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0004] 본 발명의 양태는 허혈성 사건 후, 허혈성 사건과 관련이 있거나 이로부터 발생하는 허혈 및/또는 재관류 손상을 감소시키는 데, 비침습적 전기 신경 자극을 이용하는 것을 제공한다. 허혈성 사건은 신체의 하나 이상의 조직 및/또는 기관으로의 혈액 흐름의 감소를 초래하는 임의의 사건이다. 감소는 부분적일 수 있거나, 완전할 수 있다(즉, 조직 및/또는 기관으로의 혈액 흐름의 중단). 중요한 구현예에서, 허혈성 사건은 심근 경색이다. 비침습적 전기 신경 자극은 하루 또는 여러 날에, 1회 또는 1회를 초과하여 수행될 수 있다. 본 발명의 이러한 양태는 허혈성 사건과 관련이 있거나 이로부터 발생하는 단기 및/또는 장기 허혈 및/또는 재관류 손상을 감소시키는 데 이용될 수 있다.

과제의 해결 수단

[0005] 따라서, 일 양태에서, 본 발명은 대상자에 비침습적 전기 신경 자극을 수행하여 대상자의 허혈 및/또는 재관류 손상을 감소시키는 단계를 포함하는 방법으로, 허혈 및/또는 재관류 손상은 대상자의 허혈성 사건과 관련이 있는, 방법을 제공한다. 비침습적 전기 신경 자극은 허혈성 사건 후 적어도 1회 수행되고, 더욱 바람직하게는 허혈성 사건 후 여러 차례 수행된다. 허혈성 사건 후 1회 수행되는 경우, 허혈성 사건 후 3시간을 초과하여 수행된다. 허혈성 사건 후 여러 차례 수행되는 경우, 허혈성 사건 후 1시간, 2시간, 3시간, 또는 그 이상의 시간 이내에 적어도 1회 수행될 수 있다. 비침습적 전기 신경 자극은 허혈성 사건 후 3~24시간, 6~24시간, 6~12시간, 또는 12~24시간인 기간 내에 1회 이상 수행될 수 있다. 비침습적 전기 신경 자극은 허혈성 사건 후 최초의 24시간 후에 1회 이상 수행될 수 있다. 비침습적 전기 신경 자극은 허혈성 사건 중에 추가적으로 수행될 수 있다. 허혈성 사건은 심근 경색, 뇌졸중, 협착증, 심장 혈관 수술을 포함하나 이에 한정되지 않는 수술, 또는 대상자의 조직 및/또는 기관에 허혈을 일으키는 기타 의료 개입일 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 비침습적 전기 신경 자극의 시기는 이하에서 더욱 상세히 기술되는 바와 같이, 허혈성 사건의 특성에 의해 결정될 것이다.

[0006] 일 구현예에서, 대상자는 심근 경색을 앓고 있다. 일 구현예에서, 대상자는 심근 경색을 앓았던 적이 있다. 일 구현예에서, 비침습적 전기 신경 자극은 심근 경색 도중 및 후에 대상자에 수행된다. 일 구현예에서, 비침습적 전기 신경 자극은 심근 경색 후에 대상자에 수행된다. 비침습적 전기 신경 자극은 심근 경색의 허혈 단계 및/또는 재관류 단계 도중 수행될 수 있다. 비침습적 전기 신경 자극이 심근 경색 도중에도 수행되었든 그렇지 않든 상관없이, 비침습적 전기 신경 자극은 심근 경색 후 3시간보다 늦게, 그러나 심근 경색 후 하루 이내, 이틀 이내, 사흘 이내, 나흘 이내, 닷새 이내, 엿새 이내, 또는 이레 이내에 수행될 수 있다. 비침습적 전기 신경 자극은 심근 경색 후의 수시간, 수일 또는 수주일 동안 임의의 횟수로 반복될 수 있다. 일부 구현예에서, 비침습적 전기 신경 자극은 심근 경색 도중, 그러고는 심근 경색 후 매일, 이틀마다, 또는 사흘마다 수행된다. 비침습적 전기 신경 자극은 소정의 방식으로 (예컨대, 심근 경색 후 매일 1회) 수행될 수 있거나, 심근 경색 후 더 무작위로 수행될 수 있다.

[0007] 일 구현예에서, 대상자는 뇌졸중을 앓고 있다. 일 구현예에서, 대상자는 뇌졸중을 앓았던 적이 있다. 일 구현예에서, 비침습적 전기 신경 자극은 뇌졸중 도중 및 후에 대상자에 수행된다. 일 구현예에서, 비침습적 전기 신경 자극은 뇌졸중 후에 대상자에 수행된다. 비침습적 전기 신경 자극은 뇌졸중의 허혈 단계 및/또는 재관류 단계 도중 수행될 수 있다. 비침습적 전기 신경 자극이 뇌졸중 도중에도 수행되었든 그렇지 않든 상관없이, 비침습적 전기 신경 자극은 뇌졸중 후 3시간보다 늦게, 그러나 뇌졸중 후 하루 이내, 이틀 이내, 사흘 이내, 나흘 이내, 닷새 이내, 엿새 이내, 또는 이레 이내에 수행될 수 있다. 비침습적 전기 신경 자극은 뇌졸중 후의 수시간, 수일 또는 수주일 동안 임의의 횟수로 반복될 수 있다. 일부 구현예에서, 비침습적 전기 신경 자극은 뇌졸중 도중, 그러고는 뇌졸중 후 매일, 이틀마다, 또는 사흘마다 수행된다. 비침습적 전기 신경 자극은 소정의 방식으로 (예컨대, 뇌졸중 후 매일 1회) 수행될 수 있거나, 뇌졸중 후 더 무작위로 수행될 수 있다.

[0008] 일 구현예에서, 대상자는 조직 및/또는 기관으로의 혈액 흐름을 부분적으로 또는 완전히 봉쇄하는 것과 관련되는 수술, 또는 수술 도중 또는 후에 그러한 봉쇄 위험 증가와 관련이 있는 수술을 받는 중이다. 비침습적 전기 신경 자극은 수술 도중 및 수술 후, 또는 수술 후, 대상자에 수행될 수 있다. 비침습적 전기 신경 자극이 수술 도중에도 수행되었든 그렇지 않든 상관없이, 비침습적 전기 신경 자극은 수술 후 3시간보다 늦게, 그러나 수술 후 하루 이내, 이틀 이내, 사흘 이내, 나흘 이내, 닷새 이내, 엿새 이내, 또는 이레 이내에 수행될 수 있다. 비침습적 전기 신경 자극은 수술 후의 수시간, 수일 또는 수주일 동안 임의의 횟수로 반복될 수 있다. 일부 구현예에서, 비침습적 전기 신경 자극은 수술 도중, 그러고는 수술 후 매일, 이틀마다, 또는 사흘마다 수행된다. 비침습적 전기 신경 자극은 소정의 방식으로 (예컨대, 수술 후 매일 1회) 수행될 수 있거나, 수술 후 더 무작위로 수행될 수 있다. 수술은 응급 수술 또는 대기 수술일 수 있다.

[0009] 중요한 구현예에서, 비침습적 전기 신경 자극은 대상자에 반복적으로 수행된다. 일부 구현예에서, 비침습적 전기 신경 자극은 1일 1회 이상, 이틀마다 1회 이상, 또는 사흘마다 1회 이상, 나흘마다 1회 이상, 닷새마다 1회 이상, 엿새마다 1회 이상, 또는 매주 1회 이상 수행된다. 일부 구현예에서, 1회 이상의 비침습적 전기 신경 자극은 1개월 동안 매일, 또는 1개월 동안 이틀마다 수행된다. 임의의 정해진 날에, 1회, 2회, 3회, 4회, 5회, 또는 그 이상의 비침습적 전기 신경 자극이 수행될 수 있다. 비침습적 전기 신경 자극은 허혈성 사건 후 3시간을 초과하여 반복적으로 수행될 수 있다.

[0010] 비침습적 전기 신경 자극은 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 대상자의 평생을 포함한 1년 이상의 과정에 걸쳐 수행될 수 있다.

[0011] 본원에서 이용되고, 본원에서 더욱 상세하게 기술된 바와 같이, 단일의 비침습적 전기 신경 자극은 신경 자극기와 그 후의 휴식기의 사이클 1회 이상으로 이루어진다. 사이클의 횟수는 1회, 2회, 3회, 4회, 5회, 또는 그 이상의 사이클일 수 있다.

[0012] 비침습적 전기 신경 자극은 비침습적 수술에 잘 따르는 신체 위의 사실상 어떠한 영역에서도 수행될 수 있다. 일부 구현예에서, 비침습적 전기 신경 자극은 경피적으로 수행된다. 일부 구현예에서, 비침습적 전기 신경 자극은 치료되거나 보호되는 조직 및/또는 기관으로부터 먼 영역에서 수행된다. 일 예로서, 대상자가 심근 경색을 앓고 있다면, 비침습적 전기 신경 자극은 사지(예컨대, 팔 또는 다리)에 수행될 수 있다. 비침습적 전기 신경 자극은 두피, 얼굴, 귀, 가슴과 등을 포함하는 몸통, 손, 팔, 엉덩이, 다리 또는 발에 수행될 수 있다. 반복적으로 수행될 때, 비침습적 전기 신경 자극은 신체의 동일한 또는 상이한 영역에서 수행될 수 있다. 일부 구현예에서, 2회 이상의 비침습적 전기 신경 자극은 신체 의 상이한 영역에서 동시에 수행된다. 비침습적 전기 신경 자극은 하나의 장치를 이용하여 수행될 수 있거나, 비침습적 전기 신경 자극은 둘 이상의 장치를 이용하여 수행될 수 있다.

[0013] 허혈성 사건은 심근 허혈성 사건, 예를 들어, 뇌졸중, 두부 손상, 또는 경동맥 협착증으로부터 발생하는 뇌의 허혈성 사건, 장 허혈성 사건, 신장 허혈성 사건, 또는 예를 들어, 심장 마비, 폐혈증, 또는 쇼크로부터 발생하는 조직 허혈성 사건일 수 있다. 본 발명은 알츠하이머 병, 파킨슨병, 뇌출혈, 출혈 경색, 고혈압 출혈, 두개 내 혈관 기형의 파열로 인한 출혈, 거미막하 출혈(예컨대, 두개 내 동맥 대동맥 질환의 파열로 인함), 고혈압성 뇌출혈, 심인성 혈전색전증, 척추 뇌졸중 및 척수 손상, 예를 들어, 죽상동맥경화증, 혈관염, 황반 변성 및 심실위 빈박성 부정맥을 포함하는 뇌혈관 질환과 같은, 그러나 이에 한정되지 않는 허혈 관련 병태를 앓고 있는 대상자에서 허혈성 및/또는 재관류 손상을 감소시키는 것을 추가로 고려한다.

[0014] 대상자의 조직 및/또는 기관으로의 혈액 흐름을 부분적으로 또는 완전히 봉쇄하는 것을 수반하는 수술은 심장 수술, 관상동맥우회술, 심장 판막 수술, 심장 이식, 선천성 심질환 수술과 같은 심혈관계 수술뿐만 아니라, 혈관 내 스텐트 설치 및 풍선 혈관 성형술을 포함하는 혈관 성형술과 같은 상대적으로 최소한의 침습적 절차를 포

함하나, 이에 한정되지 않는다. 기타 수술로는 폐 수술, 간 수술. 신장 수술, 췌장 수술, 대장 수술, 폐 이식, 간 이식, 신장 이식, 췌장 이식을 포함한다.

[0015] 본 발명의 다양한 양태의 바람직한 구현예에서, 대상자는 인간이다. 대상자는 난치성 협심증을 포함하는 격심통을 겪고 있을 수 있거나 그렇지 않을 수 있다. 대상자는 난치성 협심증을 포함한 격심통 병력을 가지고 있을 수 있거나 그렇지 않을 수 있다. 대상자는 근육통을 포함하는, 요통을 더 포함하는, 통증을 겪고 있을 수 있거나 그렇지 않을 수 있다. 대상자는 근육통을 포함하는, 요통을 더 포함하는, 통증 병력을 가지고 있을 수 있거나 그렇지 않을 수 있다. 대상자는 심박 조율기 또는 심박을 제어하고/제어하거나 신경을 자극하는 기타 이식 장치를 가지고 있을 수 있거나 그렇지 않을 수 있다.

[0016] 일부 구현예에서, 대상자는 신경 자극 위치 및/또는 허혈/재관류 손상으로부터 치료되거나 보호되는 조직 및/또는 기관의 위치에서 가깝든 멀든 간에, 의도적 기계 허혈 조건화(deliberate mechanical ischemic conditioning)를 겪었고/또는 겪는 중이고/또는 겪게 될 것이다. 일부 구현예에서, 의도적 기계 허혈 조건화는, 허혈성 사건 도중 및 후이든, 허혈성 사건 후이든 간에, 비침습적 전기 신경 자극과 조합하여 수행된다.

[0017] 본 발명의 양태는 재협착증을 앓고 있거나 재협착증을 겪을 가능성이 높은 대상자에 비침습적 전기 신경 자극을 수행하는 단계를 포함하는, 대상자의 재협착증을 감소시키는 방법을 제공한다. 일 구현예에서, 재협착증 감소는 대조군 대상자 또는 집단과 비교하여 재협착증 발생률을 감소시키는 것을 포함할 수 있다. 일 구현예에서, 재협착증 감소는 대상자의 재협착증의 중증도를 감소시키는 것을 포함할 수 있다. 중요한 구현예에서, 대상자는 인간이다.

[0018] 일 구현예에서, 재협착증은 의료 개입 후에 발생하며, 비침습적 전기 신경 자극은 의료 개입 후 수행된다. 비침습적 전기 신경 자극은 의료 개입 후, 6~24시간, 1~7일, 또는 수주일 또는 수개월 내에 수행된다.

[0019] 일 구현예에서, 의료 개입은 대상자의 신체 내의 협착부 내로 혈관 내 스텐트를 설치하는 것이다. 일 구현예에서, 혈관 내 스텐트 설치는 동맥 스텐트 설치이다. 일 구현예에서, 혈관 내 스텐트 설치는 정맥 스텐트 설치이다. 일 구현예에서, 혈관 내 스텐트 설치는 나금속 스텐트 설치이다. 일 구현예에서, 혈관 내 스텐트 설치는 약물 방출형 스텐트 설치이다.

[0020] 일 구현예에서, 의료 개입은 혈관 성형술이다.

[0021] 일 구현예에서, 의료 개입은 비혈관 스텐트를 설치하는 것이다. 일 구현예에서, 의료 개입은 식도 스텐트 설치, 기관 스텐트 설치, 요도 스텐트 설치, 또는 담관 스텐트 설치이다.

[0022] 비침습적 전기 신경 자극은 본원에 기술된 이러한 대상자 및 다른 대상자에 1회 이상 수행될 수 있다. 각 비침습적 전기 신경 자극은 신경 자극기와 그 후의 휴식기로 이루어지는 단일 사이클일 수 있거나, 2, 3, 4, 5회 이상의 사이클일 수 있다. 일부 구현예에서, 신경 자극기는 지속시간이 1분, 2분, 3분, 4분, 5분, 6분, 7분, 8분, 9분, 10분, 15분, 20분, 25분 또는 30분까지일 수 있다. 일부 구현예에서, 휴식기는 약 1분, 2분, 3분, 4분, 5분, 또는 그 이상일 수 있다.

[0023] 비침습적 전기 신경 자극은 상지(예컨대, 팔) 또는 하지(예컨대, 다리)를 포함한, 임의의 신체 위치에서 이루어질 수 있다. 그러한 위치는 허혈성 사건 또는 재협착증 위치로부터 가깝거나 멀 수 있다. 다수의 비침습적 전기 신경 자극이 수행될 경우, 동일하거나 상이한 위치가 이용될 수 있다.

[0024] 또한, 위에서 기술된 다양한 방법은 심장 또는 다른 기관 또는 조직이든 간에, 허혈성 및/또는 재관류 손상의 치료에 유용한 화학적 또는 생물학적 작용제를 대상자에 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 대상자는 허혈성 사건을 겪고 있거나 이를 겪었던 자 또는 재협착증을 앓고 있거나 이를 앓을 가능성이 높은 자일 수 있다. 일부 구현예에서, 작용제는 안지오텐신 전환 효소(angiotensin-converting enzyme, ACE) 억제제이다. 본 발명에 적합한 ACE 억제제의 예로는 캅토프릴, 에날라프릴, 라미프릴, 리시노프릴, 퀴나프릴, 포시노프릴, 베나제프릴 및 모엑시프릴을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, 작용제는 안지오텐신 II 수용체 차단제이다. 예로는 칸데사르탄, 일베사르틴, 로사르틴, 텔미사르틴, 및 발사르탄을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, 방법의 작용제는 항혈소판제이다. 예로는 아스피린과 클로피도그렐을 포함한다. 일부 구현예에서, 작용제는 스타틴이다. 다양한 구현예에서, 대상자는 둘 이상의 특이적인 상술한 작용제를 포함하나, 이에 한정되지 않는, 둘 이상의 작용제를 투여 받을 수 있다.

[0025] 본 발명의 양태는 반복적인 연습과 함께, 또는 반복적인 연습 없이, 비침습적 전기 신경 자극을 이용하는 경쟁적인 운동 수행능력을 포함하나, 이에 한정되지 않는 신체적인 수행능력을 강화하는 방법을 제공한다. 본 발명

은 일 양태에서 신체 활동 전에 대상자에 비침습적 전기 신경 자극을 수행하는 단계를 포함하는, 신체적인 수행 능력을 강화하는 방법을 제공한다. 신체 활동은 최대한의 신체 활동일 수 있고, 또는 신체 활동은 준최대의 신체 활동일 수 있다.

[0026] 일부 구현예에서, 비침습적 전기 신경 자극은 제한 없이, 신체 활동 24시간 이내, 12시간 이내, 6시간 이내, 2시간 이내, 또는 20분 이내에 수행될 수 있다. 본 발명의 이러한 양태에서 사용된 용어 "이내(within)"는 신체 활동에 "앞서(prior to)"를 나타낸다.

[0027] 본 발명의 이러한 양태 및 기타 양태에서, 비침습적 전기 신경 자극은 신체 활동 전에 1회 이상 수행될 수 있다. 예를 들어, 비침습적 전기 신경 자극은 1일 적어도 1회, 또는 이틀마다, 사흘마다, 나흘마다, 닷새마다, 엿새마다, 또는 매주 적어도 1회 수행될 수 있다.

[0028] 일부 구현예에서, 비침습적 전기 신경 자극은 신경 자극기와 그 후의 휴식기의 1회, 2회, 3회, 4회 또는 5회의 사이클을 포함한다. 일부 구현예에서, 신경 자극기는 지속시간이 1분, 2분, 3분, 4분, 5분, 6분, 7분, 8분, 9분, 10분, 15분, 20분, 25분 또는 30분까지일 수 있다. 일부 구현예에서, 휴식기는 약 1분, 2분, 3분, 4분, 5분, 또는 그 이상일 수 있다.

[0029] 일부 구현예에서, 비침습적 전기 신경 자극은 상지 및/또는 하지에 수행된다. 본 발명의 이러한 양태 및 모든 다른 양태의 일부 구현예에서, 비침습적 전기 신경 자극은 동시적, 연속적, 중첩적, 또는 교차적 방식이든 간에, 신체 위의 둘 이상의 위치에서 수행된다.

[0030] 일부 구현예에서, 대상자는 인간이다. 기타 구현예에서, 대상자는 말 또는 개를 포함하나, 이에 한정되지 않는, 비인간이다.

[0031] 일부 구현예에서, 대상자는 건강한 대상자이다. 일부 구현예에서, 대상자는 심혈관계 질환을 가지고 있을 수 있다. 일부 구현예에서, 대상자는 격심통을 겪고 있지 않고/않거나, 난치성 협심증을 포함하는 격심통을 진단받은 적이 없다. 일부 구현예에서, 대상자는 요통과 같은 통증을 겪고 있지 않다. 일부 구현예에서, 대상자는 경쟁적인 운동선수이다.

[0032] 일부 구현예에서, 방법은 약 1~20%, 1~10%, 또는 1~5% 범위의 신체 활동의 강화를 가져온다. 일 구현예에서, 방법은 신체 활동의 약 1%, 2%, 3%, 4%, 또는 5% 강화를 가져온다. 다른 구현예에서, 방법은 신체 활동의 약 0.5%, 약 0.6%, 약 0.7%, 약 0.8%, 약 0.9%, 약 1.0%, 약 1.1%, 약 1.2%, 약 1.3%, 약 1.4%, 또는 약 1.5% 강화를 가져온다.

[0033] 다른 양태에서, 본 발명은, 신체 활동의 수행능력을 강화하기 위하여 신체 활동 전에 심혈관계 병태를 가지고 있는 환자에 비침습적 전기 신경 자극을 수행하는 단계를 포함하는, 신체 수행능력을 강화하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 대상자는 격심통을 앓지 않고, 격심통 진단을 받은 적이 없다. 일부 구현예에서, 대상자는 격심통을 앓지만, 비침습적 전기 신경 자극이 수행되는 시간에 통증을 겪지 않는다. 비침습적 전기 신경 자극은 팔 또는 다리와 같은 사지에 수행될 수 있다.

[0034] 다른 양태에서, 본 발명은 의복 내에(예컨대, 의복의 겹겹 사이에) 포함된 비침습적 전기 신경 자극 장치를 제공한다. 일 구현예에서, 의복은 운동복이다. 일 구현예에서, 시스템은 끈, 하니스(harness) 또는 벨트를 포함한다. 일 구현예에서, 장치는 리모트(또는 무선) 콘트롤러를 통해 작동한다.

[0035] 다른 양태에서, 본 발명은 대상자에 의한 최대의 신체 활동 전에 건강한 대상자에 비침습적 전기 신경 자극을 수행하는 데 장치를 이용하는 것을 포함하는, 비침습적 전기 신경 자극 장치의 용도를 제공한다.

[0036] 다른 양태에서, 본 발명은 신체 활동 전에 심혈관계 병태를 가지고 있는 대상자에 비침습적 전기 신경 자극을 수행하는 데 장치를 이용하는 것을 포함하는, 비침습적 전기 신경 자극 장치의 용도를 제공한다.

[0037] 장치 및 비침습적 전기 신경 자극을 수행하는 데 장치를 이용하는 것은 대상자에 의한 신체 활동의 수행능력을 강화한다.

[0038] 일 구현예에서, 장치는 수동 장치이다. 일 구현예에서, 장치는 자동 장치이다. 일 구현예에서, 장치는 끈, 하니스 또는 벨트를 포함한다.

[0039] 일 구현예에서, 장치는 의복 내에 포함된다. 의복은 수영복, 런닝복, 또는 스키복일 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

[0040] 본 발명의 이러한 양태와 구현예 및 기타 양태와 구현예는 본원에서 더욱 상세하게 논의된다.

도면의 간단한 설명

[0041] 첨부된 도면은 일정한 비례로 확대·축소하고자 의도한 것이 아니다. 도면에서, 다양한 도면에 도시되어 있는 각각의 동일하거나 거의 동일한 구성요소는 같은 숫자로 표시된다. 명확성을 위해, 모든 구성요소가 모든 도면에 표시되지 않을 수 있다.

이하, 첨부된 도면을 참고로 하여, 예로서, 본 발명의 다양한 구현예를 기술하고자 한다.

도 1은 비침습적 전기 신경 자극(피부 절단 자극), 직접적인 대퇴부 신경 자극(FN 자극), 의도적 기계 원격 허혈 조건화(rIPC), 및 전기침술(EA)의 영향을 허위 대조군에 대한 경색부 크기로 보여주는 막대 그래프이다.

도 2는 비침습적 전기 신경 자극(피부 절단 자극), 직접적인 대퇴부 신경 자극(FN 자극), 의도적 기계 원격 허혈 조건화(rIPC), 및 전기침술(EA)의 영향을 허위 대조군에 대한 좌심실 최대 수축기 혈압 및 말단 확장기 압력(LVEDP)으로 보여주는 막대 그래프이다.

도 3은 비침습적 전기 신경 자극(피부 절단 자극), 직접적인 대퇴부 신경 자극(FN 자극), 의도적 기계 원격 허혈 조건화(rIPC), 및 전기침술(EA)의 영향을 허위 대조군에 대하여 좌심실 최대 확장기 혈압(LVDP)으로 허혈 전 수준의 퍼센트로서 보여주는 막대 그래프이다.

도 4는 비침습적 전기 신경 자극(피부 절단 자극), 직접적인 대퇴부 신경 자극(FN 자극), 의도적 기계 원격 허혈 조건화(rIPC), 및 전기침술(EA)의 영향을 허위 대조군에 대하여 LV 압력의 최대 상승 속도(dP/dt_{max})로 보여주는 막대 그래프이다.

도 5는 비침습적 전기 신경 자극(피부 절단 자극), 직접적인 대퇴부 신경 자극(FN 자극), 의도적 기계 원격 허혈 조건화(rIPC), 및 전기침술(EA)의 영향을 허위 대조군에 대하여 LV 압력의 최대 하락 속도(dP/dt_{min})로 보여주는 막대 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0042] 본 발명은 부분적으로는, 대상자의 허혈/재관류 손상을 감소시키거나 예방하는 데에 비침습적 전기 신경 자극을 이용하는 것에 관한 것이다. 본 발명은 부분적으로는, 비침습적 전기 신경 자극이 허혈 발작으로부터 조직 또는 기관을 보호하는 데에 의도적 기계 허혈 조건화만큼 효과적이라는 예상하지 못한, 놀라운 발견을 기초로 한 것이다. 원격 허혈 조건화를 포함하는, 의도적 기계 허혈 조건화는 심장 수술, 혈관 수술 및 심근 경색과 관련된 허혈 및/또는 재관류 손상을 감소시키는 것으로 밝혀졌다. 실시예는 의도적 기계 허혈 조건화와 비침습적 전기 신경 자극 양자의 심장 보호 효과가 혈액 내의 하나 이상의 인자들에 의해 매개되고, 그러한 효과가 그러한 심장 보호를 필요로 하는 대상자에 전달될 수 있음을 보여준다. 의도적 기계 허혈 조건화로 달성되는 심장 보호 효과만큼 우수한 효과를 비침습적 말초 신경 자극이 제공할 수 있다는 사실은 지금까지 당해 기술 분야에서 인식되거나 인정받지 못했다.

[0043] 본원에 사용된 허혈성 및/또는 재관류 손상이란 허혈성 사건과 관련된 허혈 및/또는 재관류 때문에 대상자의 신체에 입게 된 손상을 의미한다. 손상은 심장, 신장, 간, 췌장, 폐, 뇌, 내장, 비장 및 눈을 포함하는, 신체의 임의의 기관을 포함하는, 임의의 영역에 있을 수 있다. 본 발명의 특정 양태에 따라 치료되는 대상자는 허혈성 사건을 겪었던 적이 있거나, 겪고 있는 자이다.

[0044] 허혈성 및/또는 재관류 손상, 그리고 그에 따른 허혈 및/또는 재관류 손상의 감소는 해부학적으로 및/또는 기능적으로 평가될 수 있고, 그러한 평가의 속성은 치료되거나 보호되는 신체 또는 기관의 영역에 달려 있게 될 것이다. 일 예로서, 허혈 및/또는 재관류 손상의 해부학적 평가는 관찰 가능한 조직 손상의 영상화 또는 측정을 통해 달성될 수 있다. 또 다른 예로서, 허혈 및/또는 재관류 손상의 기능적인 평가는 영향 받은 조직 또는 기관의 기능을 측정함으로써 달성될 수 있다. 심장과 관련하여, 허혈 및/또는 재관류 손상은 예를 들어, 경색부 크기에 의해 평가될 수 있거나, 예를 들어, 박출률을 포함하는, 하나 이상의 혈류 역학적 매개변수를 통하여 허혈 및/또는 재관류 손상이 평가될 수 있다. 컴퓨터 단층 촬영(CT), 자기 공명(MR), 동맥 촬영, 양전자 방사 단층 촬영(PET)과 같은 영상화 양상 및 초음파 심장 검진을 포함한 초음파 검사가 대상자를 평가하는 데 이용될 수 있다. 일부 사례에서, 허혈 및/또는 재관류 손상의 감소는 대상자에게 장기적인 유익을 제공한다. 일 예로서, 심장의 허혈 및/또는 재관류 손상 감소는 궁극적으로는 심장 부전 발생률의 감소로 이어질 수 있거나, 심장 부

전 발병의 지연으로 이어질 수 있거나, 발달하는 심장 부전의 중증도를 감소시킬 수 있다. 따라서, 본 발명은 단기적으로 또는 장기적으로 나타날 수 있는 허혈 및/또는 재관류 손상을 감소시키는 방법을 제공한다.

[0045] 본 발명은 허혈 및/또는 재관류 손상으로부터 조직 및/또는 기관을 보호하는 것 또는 그러한 손상의 정도를 감소시키는 것을 고려한다. 허혈 및/또는 재관류 손상은 다양한 조직 및/또는 기관에 존재할 수 있음은 이해될 것이다. 따라서, 본 발명의 다양한 양태가 심근 허혈의 맥락에서 예시될 수 있지만, 본원에 제공된 방법은 다른 유형의 조직 또는 기관의 허혈에도 광범위하게 적용 가능하다.

[0046] 본 발명은 일반적으로, 신체의 조직 및/또는 기관에서 허혈성 사건을 겪고 있는 자 또는 그러한 사건을 겪었던 자를 포함하나, 이에 한정되지 않는 다양한 대상자에서의 비침습적 전기 신경 자극의 이용에 관한 것이다. 허혈성 사건은 심장의 허혈성 사건, 뇌의 허혈성 사건, 신장의 허혈성 사건, 폐의 허혈성 사건, 간의 허혈성 사건, 췌장의 허혈성 사건, 눈의 허혈성 사건, 망막의 허혈성 사건, 내장의 허혈성 사건 등을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 허혈성 사건은 또한 심근 경색 및 일시적인 허혈성 뇌졸중 및 출혈성 뇌졸중을 포함한 뇌졸중과 같은 급성 허혈성 병태뿐만 아니라, 만성 허혈성 병태도 포함한다. 허혈성 사건은 또한 수술과 관련되거나 수술로부터 발생하는 허혈을 포함한다. 허혈은 수술 도중에 발생할 수 있거나, 수술 후에 발생할 수 있다. 신체의 위치와 관계없이, 임의의 수술은 심근 경색 및 뇌졸중 수술 후의 위험 증가와 관련이 있다. 이는 특히 연세 드신 대상자에서 사실이다. 이는 "결과적 허혈"이라 할 수 있다. 수술은 혈관 수술, 심장 수술, 혈관 내 스텐트 설치와 같은 스텐트 설치, 풍선 혈관 성형술과 같은 혈관 성형술, 관상동맥우회술, 심장 판막 수술, 심장 이식, 선천성 심질환 수술을 포함한 심혈관계 수술뿐만 아니라, 폐 이식, 간 이식, 신장 이식, 및 췌장 이식과 같은, 그러나 이에 한정되지 않는, 기관 이식을 포함한, 폐 수술, 간 수술, 신장 수술, 췌장 수술, 결장 수술, 대장 수술을 포함하나, 이에 한정되지 않는, 대기 수술 또는 응급 수술일 수 있다.

[0047] 본 발명은 단기간 및/또는 장기간의 유익이 비침습적 전기 신경 자극의 이용으로부터 유래될 수 있다는 점을 고려한다. 예를 들어, 심장과 관련하여, 본 발명의 방법은 장기간의 유익(예컨대, 심장 부전의 가능성 및/또는 중증도의 감소, 또는 심장 부전 발병의 지연 또는 예방)뿐만 아니라, 단기간의 유익(예컨대, 경색부 크기의 감소)을 제공한다. 본 발명의 이러한 양태 및 기타 양태는 본원에서 더욱 상세하게 기술된다.

[0048] 본원에 사용된 용어 "치료하다"는 허혈 및/또는 재관류 손상을 겪은 적이 있거나 이를 겪고 있는 대상자에 대해 조직 및/또는 기관에 긍정적인 또는 치료적인 유익을 나타냄을 의미한다. 전형적으로 이것은 단기간 및/또는 장기간에 평가될 수 있는 손상의 감소를 수반할 것이다. 단기간 평가의 예는 허혈성 사건으로부터 발생한 경색부 크기(예컨대, 심근 경색 후의 심근 경색부 크기)이다. 단기간 평가의 또 다른 예는 심근 경색과 같은 허혈성 사건 후의 혈류 역학 기능(이러한 예는 실시예 절에 제공됨)이다. 일부 사례에서, 비침습적 전기 신경 자극은 하나 이상의 평가에 긍정적으로 영향을 미칠 수 있지만, 잠재적으로는 모든 평가에 그러한 것은 아닐 수 있음이 고려된다. 예를 들어, 비침습적 전기 신경 자극의 결과로써 경색부 크기는 감소되지 않을 수 있지만, 혈류 역학 기능은 향상될 수 있음이 가능하다. 본 발명은, 비침습적 전기 신경 자극이 또한 허혈성 사건으로부터 발생하며 장기적으로 나타나는 만성 손상의 가능성, 발병 시기, 및/또는 중증도를 감소시킬 수 있다는 점을 추가로 고려한다. 일 예는 심근 경색 후의 울혈성 심장 기능 장애/부전이다. 일부 사례에서, 긍정적인 또는 치료적으로 유익한 효과는 대상자를 본 발명의 방법의 대상이 되지 않았던 집단과 비교함으로써 측정될 수 있다. 일 예로서, 대상자와 "치료받지 않은" 집단은 심장 기능 장애/부전의 발생률, 심장 기능 장애/부전의 발병 시기 및 심장 기능 장애/부전의 중증도 면에서 비교될 수 있다.

[0049] **비침습적 전기 신경 자극**

[0050] 본원에 이용된 바와 같이, 비침습적 전기 신경 자극은 신경 자극과 그 후의, 어떠한 전류도 대상자에 인가되지 않는 휴식기의 단일 사이클일 수 있거나, 신경 자극과 그 후의 휴식기의 반복되는 사이클일 수 있다. 반복되는 사이클은 신경 자극과 그 후의 휴식기의 2회, 3회, 4회, 5회 이상의 사이클을 포함할 수 있다. 명확성을 위하여, 비침습적 전기 신경 자극의 2회 사이클은 신경 자극기, 휴식기, 신경 자극기, 및 휴식기로 이루어진다. 본 발명은, 일부 구현예에서, 단일 신경 자극기가 원하는 치료적, 예방적 또는 수행능력의 종점에 도달하기에 충분할 수 있음을 고려한다.

[0051] 신경 자극기와 휴식기는 각각 30초 내지 수 분 또는 수 시간의 범위일 수 있다. 어느 하나의 기간 또는 양 기간은 지속시간이 약 30초, 또는 1분, 2분, 3분, 4분, 5분, 6분, 7분, 8분, 9분, 10분, 15분, 20분, 25분, 30분, 35분, 40분, 45분, 50분, 55분 또는 60분, 또는 그 이상까지이거나, 또는 대략 이러한 지속시간일 수 있다. 두

기간은 동일한 지속시간일 수 있거나 그렇지 않을 수 있다. 예시적인 비침습적 전기 신경 자극은 5분의 신경 자극과 그 후의 5분의 휴식으로 이루어지는 사이클을 4회 또는 5회 포함한다. 또 다른 예시적인 비침습적 전기 신경 자극은 4분의 신경 자극과 그 후의 4분의 휴식으로 이루어지는 사이클을 4회 또는 5회 포함한다.

[0052] 비침습적 전기 신경 자극 장치는 여러 가지의 펄스 진폭(또는 강도), 펄스 폭, 및 펄스 주파수 세팅 하에서 작동될 수 있다. 일 예로서, 펄스 진폭은 전형적으로 1 내지 100mA, 1 내지 90mA, 1 ~ 80mA, 1 ~ 70mA, 1 ~ 60mA, 1 ~ 50mA, 1 ~ 40mA, 1 ~ 30mA, 1 ~ 20mA, 1 ~ 15mA, 1 ~ 10mA, 1 ~ 9mA, 1 ~ 8mA, 1 ~ 7mA, 1 ~ 6mA, 1 ~ 5mA, 1 ~ 4mA, 1 ~ 3mA, 또는 1 ~ 2mA를 포함하는, 1 내지 200mA의 범위일 수 있다. 펄스 주파수는 전형적으로 1 내지 150 Hz, 1 ~ 140Hz, 1 ~ 130Hz, 1 ~ 120Hz, 1 ~ 110Hz, 1 ~ 100Hz, 1 ~ 90Hz, 1 ~ 80Hz, 1 ~ 70Hz, 1 ~ 60Hz, 1 ~ 50Hz, 1 ~ 40Hz, 1 ~ 30Hz, 1 ~ 20Hz, 1 ~ 10Hz, 1 ~ 9Hz, 1 ~ 8Hz, 1 ~ 7Hz, 1 ~ 6Hz, 1 ~ 5Hz, 1 ~ 4Hz, 1 ~ 3Hz, 또는 1 ~ 2Hz를 포함하는, 1 내지 300Hz의 범위일 수 있다. 펄스 폭은 전형적으로 1 내지 800마이크로초, 1 ~ 700밀리초, 1 ~ 600밀리초, 1 ~ 500밀리초, 1 ~ 400밀리초, 1 ~ 300밀리초, 1 ~ 200밀리초, 1 ~ 100밀리초, 및 1 ~ 50밀리초를 포함하는, 1 내지 1600마이크로초까지의 범위일 수 있다. 장치는 또한, 전형적으로 40V까지, 30V까지, 20V까지, 10V까지, 및 5V까지를 포함하는, 전형적으로 80V까지의 전압에서 작동할 수 있다. 실시예는 펄스 진폭은 2 ~ 3mA, 펄스 주파수는 3.1Hz이고, 펄스 폭은 500마이크로초인 예시적인 세팅을 보여준다.

[0053] 비침습적 전기 신경 자극은 비침습적 절차에 잘 따르는 신체 위의 임의의 부위에서 수행될 수 있다. 비침습적 전기 신경 자극은 팔, 다리, 발, 손, 몸통, 가슴, 등 등을 포함하나 이에 한정되지 않는, 신체의 임의의 외부 표면 위에서 수행될 수 있다. 비침습적 전기 신경 자극은 먼 부위(즉, 허혈 및/또는 재관류 손상을 겪고 있거나 겪을 가능성이 높은 신체의 영역으로부터 먼 부위)에서 수행될 수 있다. 다시 말하면, 전극 위치는 치료되는 신체의 영역으로부터 먼 쪽일 수 있다. 일 예로서, 심장의 손상을 감소시키기 위하여 전극이 다리 위에 배치될 수 있다. 전류가 그 사이로 흐를 수 있도록 하기 위하여, 전형적으로 적어도 두 개의 전극이 서로 근접한 범위 내에 배치된다. 추가적으로 쌍을 이룬 전극이 동일한 또는 상이한 시기에 신체의 동일한 또는 상이한 표면 영역에 이용될 수 있다.

[0054] 반복되는 비침습적 전기 신경 자극은 신체 위의 단일한 동일 부위에서, 또는 여러 상이한 부위에서 수행될 수 있다. 일 예로서, 제1 자극은 우측 상완 위에서, 그 후의 제2 자극은 좌측 상완 위에서 수행될 수 있다. 일부 구현예에서, 비침습적 전기 신경 자극은 가슴 위에서 수행되지 않는다. 반복되는 비침습적 전기 신경 자극은 두 개의 부위 사이에서 번갈아 이루어질 수 있거나, 두 개를 초과하는 부위들을 순환할 수 있다. 일부 사례에서, 비침습적 전기 신경 자극은 동시적인 것을 포함하는, 중첩되는 시기에 두 개의 상이한 부위에서 대상자에 수행될 수 있다. 하나를 초과하는 위치를 이용하는 것이 선험적으로 결정될 수 있거나, 무작위로 이루어질 수 있다. 여러 위치가 동시에 이용될 경우, 둘 이상의 장치가 전형적으로 이용된다.

[0055] **허혈성 사건에 대한 비침습적 전기 신경 자극의 시기**

[0056] 본 발명의 일부 양태에 따르면, 비침습적 전기 신경 자극은 허혈성 사건 도중 및 후에, 또는 허혈성 사건 후에 수행될 수 있다. 바람직한 구현예에서, 비침습적 전기 신경 자극은 대상자에 반복적으로 수행되고, 훨씬 더 바람직하게는 허혈성 사건 후에 반복적으로 수행된다. 본 발명은, 허혈성 사건 후에 반복되는 비침습적 전기 신경 자극이 대상자에게 예상하지 않았던 유익을 제공한다는 점을 고려한다. 대상자는 허혈성 사건 전에 비침습적 전기 신경 자극을 겪었던 경험 또한 있을 수 있거나, 그렇지 않을 수 있다. 이하에서는 심근 경색의 맥락에서 비침습적 전기 신경 자극의 시기와 빈도를 기술한다. 이러한 기술이 다른 허혈성 사건에 적용됨을 의도하고 있으며, 그렇게 이해되어야 하고, 그렇게 해석해야 한다.

[0057] 비침습적 전기 신경 자극이 예를 들어, 심근 경색 도중, 대상자에 수행되는 경우, 비침습적 전기 신경 자극은 심근 경색과 관련이 있는 허혈 도중(즉, 허혈 단계 또는 허혈 기간), 또는 심근 경색과 관련된 재관류 도중(즉, 재관류 단계 또는 재관류 기간), 또는 동일하거나 다양한 정도까지의 두 기간 중에, 수행될 수 있다.

[0058] 비침습적 전기 신경 자극이 예를 들어, 심근 경색(심근 경색 도중에도 수행되었는지 여부와는 관계없이) 후에 수행되는 경우, 그리고 특히, 비침습적 전기 신경 자극이 반복적으로 수행되는 경우, 적어도 1회의 자극은 심근 경색의 허혈 단계 말의 30분 이내, 1시간 이내, 2시간 이내, 3시간 이내, 4시간 이내, 5시간 이내, 6시간 이내, 8시간 이내, 10시간 이내, 12시간 이내, 18시간 이내, 또는 24시간 이내에 수행될 수 있다. 일부 구현예에서, 적어도 1회의 비침습적 전기 신경 자극은 심근 경색 후 6시간보다 늦은 때를 포함하는, 심근 경색 후의 3시간보

다 늦은 때에 수행된다. 또 다른 구현예에서, 비침습적 전기 신경 자극은 심근 경색의 36시간, 48시간, 또는 60시간 이내에 수행될 수 있다. 심근 경색 및 제1 심근 경색 후 비침습적 전기 신경 자극 사이의 시간은 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 또는 6일, 또는 그 이상일 수 있다. 비침습적 전기 신경 자극 전체가 수행될 수 있고, 따라서, MI 후 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 또는 12개월, 또는 그 이상까지를 제한 없이 포함하는, 임의의 기간에 걸쳐 계속될 수 있다. 일부 사례에서, 2년, 3년, 4년, 5년, 또는 그 이상까지를 포함하는 수 년에 걸쳐 프로그램이 발생한다. 또 다른 사례에서, 프로그램은 대상자의 남은 생애에 걸쳐 계속된다.

[0059] 일부 구현예에서, 비침습적 전기 신경 자극은 심근 경색의 재관류 단계 도중, 그런 다음, 그 후 매일, 또는 이틀마다, 또는 사흘마다, 또는 미리 정해진 날에 1회 또는 수 차례 수행된다. 이는 일주일, 1개월, 수 개월, 1년, 또는 그 이상까지 지속될 수 있다.

[0060] 심근 경색에 관한 시기와 관련하여, 전술한 교시내용 전부는 임의의 기타 허혈성 사건에도 동일하게 적용되며, 본 발명은 그러한 다른 방법들을 포괄한다는 점을 이해하여야 한다.

[0061] 비침습적 전기 신경 자극이 심근 경색과 같은 허혈성 사건 도중 및 후에 수행되는 경우, 사건 중에 발생하는 자극은 "제1" 자극이라 할 수 있고, 사건 후에 발생하는 자극은 이후 자극이라고 할 수 있다. 그러나, 대상자가 과거에 사건 전에 비침습적 전기 신경 자극을 경험했을 가능성이 있으므로, "제1"이라는 설명은 그러한 대상자들을 배제하고자 함이 아니다.

[0062] 예를 들어, 심근 경색 후에 발생하는 비침습적 전기 신경 자극은 매일, 이틀마다, 사흘마다, 나흘마다, 닷새마다, 엿새마다, 일주일마다, 또는 더 긴 시간 간격으로 수행될 수 있다. 일부 사례에서, 비침습적 전기 신경 자극은 심근 경색 후에 하루에 적어도 1회, 이틀마다 적어도 1회, 사흘마다 적어도 1회, 나흘마다 적어도 1회, 닷새마다 적어도 1회, 엿새마다 적어도 1회, 이레마다 적어도 1회 수행될 수 있다. 본원에 사용된, 예를 들어, "사흘마다 적어도 1회"에서와 같이, "적어도 1회"는 3일이라는 기간 내에 적어도 1회의 비침습적 전기 신경 자극이 수행됨을 의미한다. 이와 비슷하게, "적어도 하루에"는 매일 1회 이상의 비침습적 전기 신경 작용이 수행됨을 의미한다.

[0063] 단독 일 또는 여러 날에 비침습적 전기 신경 자극이 수행되는 경우, 비침습적 전기 신경 자극은 하루에 1회, 또는 하루에 2회, 하루에 3회, 또는 그 이상을 포함하여, 하루에 1회를 초과하여, 수행될 수 있다.

[0064] 비침습적 전기 신경 자극들 사이의 시간은 균일(또는 동일)할 수 있거나, 다를 수 있음은 명백할 것이다. 일부 사례에서, 그러한 시기는 시간보다 앞서 공지될 것이다. 본 발명은 또한, 여러 가지의 무작위로 이격된 비침습적 전기 신경 자극의 수행능력을 고려한다.

[0065] **심근 경색**

[0066] 본 발명은 과거에 1회 이상의 심근 경색을 앓았던 적이 있는 대상자(즉, 심근 경색 병력이 있는 대상자) 및 본 발명의 방법에 따라 치료받기 전에 심근 경색을 앓았던 적이 없는 대상자에 대하여 비침습적 전기 신경 자극을 이용하는 것을 고려한다. 이들 대상자는 심근 경색 시 또는 그 직후(예컨대, 심근 경색 6~12시간 이내) 본 발명에 따라 치료될 수 있다.

[0067] 의사 및 응급 의료 요원을 포함하나 이에 한정되지 않는, 당해 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자는 MI의 특성에 익숙할 것이다. 특히, 남성에 있어서, MI의 증상은 갑작스러운 가슴 통증(종종 좌측 팔 또는 목의 좌측편으로 뻗어나가는 통증), 호흡 곤란, 오심, 구토, 심계항진, 발한, 및 불안을 포함한다. 여성에서의 증상은 남성에서의 증상과는 다소 다르며, 전형적으로 호흡 곤란, 허약, 소화불량, 및 피로를 포함한다. 그러한 증상이 존재하든 부재하든 간에, MI는 예를 들어, 심전도, 혈액 표지자 검사(예컨대, 크레아틴 키나아제, 트로포닌 T 또는 I), 및 가슴 X 레이와 같은 심장 영상화를 이용하여 검출될 수 있다. MI 진단을 위한 가이드라인은 WHO 기준(즉, 20분을 초과하여 지속되는 허혈 유형의 가슴 통증 병력, 연속적인 ECG 기록의 변화, 및 크레아틴 키나아제 MB와 트로포닌과 같은 혈청 심장 표지자의 상승/하락)을 포함하며, 이때, 두 가지 및 세 가지의 그러한 기준의 존재는 각각 개연성 있는 MI와 확실한 MI를 나타낸다.

[0068] 심근 경색 증상은 여러 다양한 방식으로 협심증(즉, 격심통)의 증상들과 대비될 수 있다. 예를 들어, 심근 경색과 관련된 가슴 통증은 발병에서 전형적으로 자발적이고, 휴식으로 경감되지 않으며, 더 오래 지속되고, 심장에 대한 관찰 가능한 손상과 궁극적으로 관련이 있다. 이와는 대조적으로, 격심통과 관련된 가슴 통증은 운동과 같

은 신체 활동에 의해 전형적으로 발병되고, 휴식으로 경감되며, 지속시간이 짧고(예컨대, 수 분), 심장에 대하여 영구적인 손상과 관련이 없다.

[0069] 본 발명은 허혈 및/또는 재관류 손상을 감소시키기 위하여, 심근 경색 도중 및/또는 심근 경색 후의 비침습적 전기 신경 자극의 이용을 고려한다. 허혈 및/또는 재관류 손상 감소는 심근 경색 후의 경색부 크기 또는 부피의 감소로서 나타날 수 있다. 경색부 크기는 다른 비교할 만한 개인들로부터의 경색부 크기에 대해, 또는 본 발명에 따라 치료받은 적이 없는, 비교할 만한 개인들의 집단을 포함하는, 집단으로부터의 경색부 크기에 대해 비교될 수 있다.

[0070] 대상자는 또한, 트로포닌, 크레아틴 키나아제, 혈청 칼륨, 혈청 나트륨 및 혈청 염소와 같은, 그러나 이에 한정되지 않는 혈청 바이오마커의 수준을 모니터링 받게 될 수 있다.

[0071] 본 발명을 임의의 특정한 작용 메커니즘에 한정하고자 할 의도는 없지만, 심근 경색의 맥락에서 이용 시, 비침습적 전기 신경 자극은, 그러한 치료를 하지 않을 때 발생할 좌심실 리모델링의 정도를 예방 또는 제한할 수 있다는 점이 고려된다. 비침습적 전기 신경 자극, 그리고 특히 반복되는 비침습적 전기 신경 자극은 염증 반응을 약화시키고, 산화적 스트레스를 감소시키고, 및/또는 심근 경색과 관련된 비대성 및 섬유증 신호를 조절할 수 있다.

[0072] 또한, 심장 부전의 발생률 및/또는 중증도 감소와 같은, 치료적 및 장기간의 유익은, 경색부 크기에 있어서 임의의 관찰 가능한 감소가 있는지 여부와는 관계없이, 보유될 수 있음이 고려된다.

[0073] 심장 부전은 일반적으로 심장이 몸 전체로 혈액을 퍼올리거나, 혈액이 폐로 역류하는 것을 방지하는 능력의 장애로 정의된다. 심장 부전은 종종 울혈성 심장 부전이라고 하며, 수축기 또는 확장기의 심장 기능 장애와 관련이 있다. 심장 부전은 전형적으로 시간이 지남에 다라 발달하며, 심장 조직 손상(예컨대, MI)을 유발하거나, 심장 조직이 정상보다 더 많이(또는 더 힘들게) 일하도록 유발하는 다른 병태에 의해 촉발되거나 악화될 수 있다. 본원에 사용된 심장 부전은 심장에 의한 펌핑의 완전한 중단을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0074] 따라서, 그리고 당해 분야에서 통상의 지식을 가진 자가 이해하는 바와 같이, 심장 부전은 심장 기능 장애를 나타내며, 본 발명은 위험 감소, 발병 지연, 심장 부전 존재 또는 부재 시, 심장 기능 장애의 예방 및/또는 치료를 고려한다. 따라서, 본원에서 심장 부전에 대한 논의는 달리 언급되지 않는 한, 심장 기능 장애도 포착하고자 의도한 것이다.

[0075] 본 발명은, 일부 사례에서, MI를 겪었던 적이 있거나 겪고 있는 대상자에서 심장 기능 장애/부전의 위험을 감소시키는 방법을 제공한다. 방법은 MI의 결과로써, 심장 기능 장애/부전의 발달 및/또는 중증도를 감소시키고자 의도된 것이다. 심장 기능 장애/부전의 발달 및 중증도는 심장 기능 장애/부전과 관련된 증상 또는 기타 특성들을 모니터링하고 측정함으로써 측정될 수 있다. 이들은 이하에서 논의된다. 방법은 그러한 증상 전부 또는 일부 예방, 그러한 증상 전부 또는 일부 발병 지연, 및/또는 그러한 증상 전부 또는 일부의 중증도 감소를 가져올 수 있다. 치료받은 대상자에서 심장 기능 장애/부전과 관련된 증상 또는 기타 특성들을 모니터링하고, 심장 기능 장애/부전에 대한 병력 집단 데이터와 그 대상자의 그러한 증상 또는 특성들의 수, 발병 및 중증도를 비교함으로써, 심장 기능 장애/부전의 위험 감소가 결정될 수 있다. 예를 들어, MI를 견뎌내는 대상자는 평균 집단보다 심장 기능 장애/부전을 발달시킬 가능성이 더 높다고 알려져 있다. 본 발명의 방법은 심장 기능 장애/부전 발달의 이러한 가능성 또는 위험을 감소시키는 것을 목표로 한다.

[0076] 심장 기능 장애/부전의 증상은 호흡 곤란(호흡장애), 전형적으로, 비정상적인 체액을 보유한 결과로서 발과 다리에서의 부기(부종), 폐의 액체, 지속적인 기침 또는 천명, 낮은 운동 내구력, 심지어 운동 부재 시에도 일반적인 피로, 증가된 심박수(또는 심계항진), 식욕 상실, 기억 상실(또는 혼란), 및 오심을 포함한다. 이들 증상 중 한 가지 그리고 전형적으로는 두 가지 이상이, 심장 기능 장애/부전을 앓고 있는 대상자에서 나타날 것이다. 본 발명의 방법은 이들 증상들 중 하나 이상의 발달 예방, 발병 지연 및/또는 중증도 감소를 목표로 한다.

[0077] 심장 기능 장애/부전은 전술한 증상들 중 하나 및 전형적으로는 두 가지 이상의 증상 제시를 기초로 하여 진단될 수 있다. 심장 기능 장애/부전은 또한 진단될 수 있거나, 심장 기능 장애/부전의 예상 진단은 심전도(ECG 또는 EKG), 초음파 심장 진단도("심장 반향(cardiac echo)"), 또는 심장 카테터법과 같은 시험으로 확인될 수 있다. 예를 들어, 초음파 심장 진단도는 각각의 맥박으로 좌심실로부터 박출되는 혈액의 부피 또는 분획을 측정할 수 있다. 이를 박출률이라고 한다. 정상적인 대상자에서, 좌심실 혈액의 약 60%가 박출된다. 대상자는 가볍게 저하된 박출률(예컨대, 40~45%), 다소 저하된 박출률(예컨대, 30~40%), 또는 심하게 저하된 박출률(예컨대, 10~25%)를 나타낼 수 있다. 따라서, 본 발명의 일부 양태에서, 방법은 특히, 대상자가 정상 또는 약하게 저하된

박출률을 나타낼 경우, 박출률을 유지하는 것을 목표로 한다. 일부 사례에서, 본 발명의 방법은 초기 박출률에 관계없이, 저하된 박출률의 발병을 지연시키는 것을 목표로 한다. 스트레스 시험법 또한, 심장 기능 장애/부전을 진단하는 데 이용될 수 있으며, 스트레스 시험법은 위에서 논의한 하나 이상의 영상화 시험법과 조합될 수 있다. 예를 들어, 스트레스 시험법은 운동 기간 전, 도중, 및/또는 후, 심장 기능 장애/부전을 모니터링하고 측정하기 위하여, 초음파 심장 진단도와 조합될 수 있다. 의사 및 더욱 구체적으로는 심장병 전문의를 포함하는, 당해 분야에서 통상의 지식을 가진 자는 이러한 시험법 및 심장 기능 장애/부전을 진단하는 데 있어서 그것들의 용도에 익숙할 것이다.

[0078] **심장 혈관 수술**

[0079] 본 발명의 일부 양태는 심장 혈관 수술로 인한 허혈 및/또는 재관류 손상을 감소시키기 위하여, 비침습적 전기 신경 자극의 이용을 포함한다. 심장 혈관 수술은 심장 및/또는 혈관에 수행될 수 있다. 심장 혈관 수술의 예로는 심장 이식, 관상동맥우회술, 심장 판막 수술, 선천성 심장병 수술, 경동맥 수술, 혈관 이식, 말초 혈관 수술을 포함하는 혈관 수술, 및 혈관 교체를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 맥관 손상을 유도하거나, 유도할 가능성이 높다고 알려진 기타 최소한으로 침습적인 절차 또한 본 발명의 맥락에서 허혈성 사건으로 간주되며, 이는 스텐트 설치 및 풍선 혈관 성형술(또는 경피적 관상 동맥 형성술(percutaneous transluminal coronary angioplasty, PTCA)을 포함한다. 맥관은 동맥 또는 정맥과 같은 혈관일 수 있다.

[0080] 수술 또는 비수술 절차는 대기성일 수 있고 (따라서, 전형적으로 예정될 수 있고), 또는 응급 시에 이루어질 수 있다. 본 발명은 수술 또는 절차 도중 및 후, 또는 수술 또는 절차 후에 비침습적 전기 신경 자극을 수행하는 것을 고려한다.

[0081] 스텐트 설치 또는 삽입은 본원에서 논의된 여러 맥관을 포함하는 신체의 임의의 맥관 및 신체의 임의의 영역 내에서 일어날 수 있다. 흔히, 스텐트 설치는 동맥 내 또는 정맥 내의 혈관 내에서 일어난다. 스텐트 설치는 또한 담관 내, 식도 내, 및 기도 내에서 일어날 수 있다. 스텐트 설치는 맥관의 좁아짐을 바로잡거나 개선하고자 임의의 맥관 내에서 이용될 수 있다. 스텐트는 (혈관 스텐트로 이용되는, 나금속 스텐트와 같은) "일반(bare)" 스텐트와 약물 방출형 스텐트를 포함하는, 임의의 유형일 수 있다. 본원에 사용된 약물 방출형 스텐트는, 하나 이상의 치료제로 코팅되어 있거나, 그렇지 않으면 하나 이상의 치료제를 포함하는 스텐트를 나타낸다. 반면, 일반 스텐트는 그러한 작용제를 포함하지 않는다. 일반 스텐트와 약물 방출형 스텐트는 당해 분야에 공지되어 있다.

[0082] **재협착증**

[0083] 본 발명의 일부 양태는 재협착증의 예방 또는 치료에 관한 것이다. 재협착증은 맥관 또는 기타 좁아진 생물학적 구조가 다시 좁아지는 것을 의미하며, 확장 또는 스텐트 설치후의 흔한 합병증(종종 스텐트 재협착증이라 함)이다. 재협착증은 환자의 10~50%에서 어디에서나 발생할 수 있다. 비침습적 전기 신경 자극은 협착부를 다시 확장시키기 위한 수술 절차 대신, 또는 그것에 추가하여, 이용될 수 있다.

[0084] 본 발명의 특정 양태는 재협착증의 발생 및 중증도를 감소시키는 데 비침습적 전기 신경 자극을 이용하는 것을 제공한다. 재협착증은 혈관 또는 (식도, 담관가지, 기관지 등을 포함하나 이에 한정되지 않는) 생물학적 관을 개방하거나 확장하는 것을 목표로 한 의료 절차(또는 개입) 후에 발생할 수 있다. 그러한 절차는 스텐트 설치 및 풍선 혈관 성형술을 포함하나, 이에 한정되지 않으며, 양자 모두는 맥관 손상을 유발할 수 있다.

[0085] 비침습적 전기 신경 자극은 재협착증으로 이어질 수 있는 맥관 손상을 가지고 있거나, 그러한 맥관 손상을 경험할 가능성이 있는 대상자에 수행될 수 있다. 이들 대상자에서, 비침습적 전기 신경 자극은 맥관 손상을 유도할 가능성이 있는, 의료 절차와 같은, 사건의 발생 도중 및 후, 또는 후에 수행된다.

[0086] 본 발명에 따라 치료되는 대상자는 맥관 손상을 유도하였거나, 맥관 손상을 유도할 가능성이 있는 의료 개입을 겪은 자를 포함한다. 일부 사례에서, 이러한 개입은 그 자체가 대상자에 허혈성 사건 또는 환경을 만들어 내지 않는다.

[0087] 맥관 손상을 유도하거나 유도할 가능성이 있다고 알려진 의료 개입은 신체의 임의의 맥관에 손상을 가져오는 임의의 수술 또는 비수술 절차일 수 있다. 맥관은 동맥 또는 정맥과 같은 혈관일 수 있다. 본원에 사용된 바와 같은, 맥관은 담관, 식도, 내장(대장 및 소장을 포함), 기도, 요도 등과 같은 비 혈관(즉, 혈액 이외의, 또는 혈

액에 더하여, 체액을 운반하는 맥관)일 수 있다.

[0088] 그러한 개입의 일 예는 스텐트 설치(또는 삽입)이다. 스텐트 설치 또는 삽입은 본원에서 논의된 여러 맥관을 포함하는, 신체의 임의의 맥관 내에서 일어날 수 있고, 바람직하게 비침습적 전기 신경 자극이 스텐트의 위치로부터 먼 쪽에서 수행될 경우, 신체의 임의의 영역 내에서 일어날 수 있다. 흔히, 스텐트 설치는 동맥 내 또는 정맥 내의 혈관 내에서 일어난다. 스텐트 설치는 또한 담관 내, 식도 내, 및 기도 내에서 일어날 수 있다. 스텐트 설치는 맥관의 좁아짐을 바로잡거나 개선하고자 임의의 맥관 내에서 이용될 수 있다.

[0089] 스텐트는 (혈관 스텐트로 이용되는, 나금속 스텐트와 같은) "일반(bare)" 스텐트와 약물 방출형 스텐트를 포함하는, 임의의 유형일 수 있다. 본원에 사용된 약물 방출형 스텐트는, 하나 이상의 치료제로 코팅되어 있거나, 그렇지 않으면 하나 이상의 치료제를 포함하는 스텐트를 나타낸다. 반면, 일반 스텐트는 그러한 작용제를 포함하지 않는다. 일반 스텐트와 약물 방출형 스텐트는 당해 분야에 공지되어 있다.

[0090] 의료 개입의 또 다른 예는 혈관 성형술(또는 경피적 관상 동맥 형성술(PTCA))이다. 재협착증은 간단한 풍선 혈관 성형술을 겪은 대상자의 30~50%에서 발생한다고 보고된 바 있다.

[0091] 비침습적 전기 신경 자극은 의료 개입 도중 및 후, 또는 의료 개입 후에 수행될 수 있다. 비침습적 전기 신경 자극은 전형적으로, 전체로든 부분으로든 의료 개입 후에 수행된다. 그러한 사례에서, 비침습적 전기 신경 자극은 의료 개입 후 6~24시간(6~12시간 포함), 1~7일, 수주일, 또는 수개월 후에 수행될 수 있다.

[0092] 일부 구현예에서, 비침습적 전기 신경 자극은 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 8일, 9일, 10일, 15일, 또는 30일 이상, 또는 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월 이상을 포함하는 여러 날에 수행된다. 그러한 사례에서, 예를 들어, 매일, 2일마다, 3일마다, 4일마다, 5일마다, 또는 6일마다, 매주, 2주마다, 3주마다, 4주마다, 매달, 2개월마다, 3개월마다, 4개월마다, 5개월마다, 6개월마다 대상자는 비침습적 전기 신경 자극을 겪을 수 있음을 이해하여야 한다. 추가적으로, 비침습적 전기 신경 자극은 비정기적으로, 또는 무작위적인 방식으로 수행될 수 있다.

[0093] 따라서, 본 발명의 특정 양태는 대상자의 재협착증의 발생(또는 발생률)을 감소시키고, 및/또는 재협착증의 중증도 또는 정도를 감소시키고, 및/또는 재협착증과 관련된 증상을 감소시키거나 개선하는 것을 목적으로 한다.

[0094] 치료 받은 대상자를 다른 대상자, 또는 더욱 바람직하게는 비침습적 전기 신경 자극을 받은 적은 없지만, 그 외에는 치료 받은 대상자와 의료적으로 비교할 만한 대상자 집단과 비교함으로써, 재협착증 발생 감소가 확인될 수 있다. 이러한 대조군 집단에서의 재협착증 평균 시간은 치료 받은 대상자의 재협착증 평균 시간과 비교되며, 대조군에 대해, 치료 받은 대상자에서의 재협착증 발병 지연은 발생 감소를 나타낸다.

[0095] 재협착증의 중증도 또는 정도의 감소는 직접적으로 또는 간접적으로 측정될 수 있다. 예를 들어, 재협착증의 중증도 또는 정도는, 예를 들어, 맥관 지름의 측정을 통해 직접적으로 측정될 수 있다. 간접적인 측정은 기능적 측정을 포함할 수 있다. 기능적 측정의 속성은 손상된 맥관의 속성 및 정상적인 기능에 달려 있을 것이다. 기능적 측정의 예는 맥관을 통과하는 유속 및 흐름 품질이다. 이러한 측정은 바람직하게는 재협착증이 발생할 가능성이 높을 때, 비교할 만하지만, 치료 받지 않은 대상자로부터의 병력 데이터를 기초로 하여, 이루어진다.

[0096] 재협착증에 관한 증상의 분석은 또한, 재협착할 수 있는 맥관(들)의 속성에 달려 있게 될 것이다. 재협착증이 맥관구조에서 일어날 수 있다면, 증상은 심장 및 뇌 증상을 포함하나 이에 한정되지 않는, 혈액 흐름 장애에 관한 임의의 심장 혈관 증상을 포함한다. 이들은 비정상적인 피로, 호흡 곤란 및 가슴 압박을 포함할 수 있다.

[0097] 생물학적 표지자는 또한, 재협착증의 지표로 측정될 수 있다. 생물학적 표지자의 일 예는 트로포닌으로, 이는 재협착증 존재시 상승된다.

[0098] 영상화 시험법(예컨대, CT, 방사성 핵종 영상화, 혈관조영술, 도플러 초음파, MRA 등) 및 운동 스트레스 시험법과 같은 기능적인 시험법을 포함하는 다양한 시험법이 재협착증을 검출하는 데 이용 가능하다.

[0099] **추가 요법**

[0100] 본 발명의 일부 양태에서, 비침습적 전기 신경 자극은 다른 요법 또는 절차와 조합하여 이용될 수 있다. 일부 사례에서, 요법 또는 절차는 심장 손상 및/또는 심장 기능 장애/부전의 위험 또는 중증도를 감소시키는 데 이용된다. 이러한 요법은 제한 없이, 섬유소 용해제, 항응고제, 및 혈소판 기능 저해제를 포함하는 항혈소판제 요법, 베타 차단제 요법, ACE 저해제 요법, 스타틴 요법, 알도스테론 길항제 요법(예컨대, 에플레레논) 및 오메

가-3-지방산 요법을 포함한다. 구현예에 따라, 비침습적 전기 신경 자극과 중첩하든 그렇지 않든 간에, MI 전에, MI 시에, 또는 MI 후에, 이러한 작용제 중 하나 이상이 투여될 수 있다. 이러한 요법 및 기타 적절한 요법이 이하에서 더욱 상세히 논의된다.

[0101] 섬유소 용해제는 일반적으로 효소적 작용에 의해 섬유소 용해를 통해, 혈전(예컨대, 혈병)을 용해시키는 작용제이다. 예로는 안크로드, 아니스트레플라제, 비스오브린 락테이트, 브리놀라제, 하게만 인자(즉, 제12인자) 절편, 몰시도민, 스트렙토키나아제, 조직 플라스미노겐 활성인자(TPA) 및 우로키나아제와 같은 플라스미노겐 활성인자, 및 플라스민과 플라스미노겐을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0102] 항응고제는 혈병의 형성에 필수적인 인자들의 생산, 침착, 절단 및/또는 활성화에 부정적으로 영향을 미침으로써, 응고 경로를 저해하는 작용제이다. 항응고제는 쿠마린과 쿠마린 유도체 같은 비타민 K 길항제(예컨대, 와파린 나트륨); 미분획된 형태와 저분자량 형태의 헤파린과 같은 글리코사미노글리칸; 알데파린 나트륨, 비발리루딘, 브로민디온, 쿠마린 달테파린 나트륨, 데시루딘, 디쿠마롤, 리아폴레이트 나트륨, 나파모스탓트 메실레이트, 펜프로쿠몬, 설파티드, 틴자파린 나트륨, 제Xa인자, TFPI인자, 제VIIa인자, IXc인자, Va인자, VIIIa인자의 저해제뿐만 아니라, 기타 응고인자의 저해제를 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0103] 혈소판 기능 저해제는 성숙한 혈소판이 정상적인 생리적인 역할(즉, 그들의 정상적인 기능)을 수행할 수 있는 능력을 손상시키는 작용제이다. 예로는 아카데신, 아나그렐리드, 아니파밀, 아르가트로반, 아스피린, 클로피도그렐, 비스테로이드계 항염증제 및 합성 화합물 FR-122047과 같은 사이클로옥시게나아제 저해제, 다나파로이드 나트륨, 다족시벤 하이드로클로라이드, 디아데노신 5',5'''-P1,P4-테트라포스페이트 (Ap4A) 유사체, 디피브로타이드, 딜라제프 디히드로클로라이드, 1,2- 및 1,3-글리세릴디니트레이트, 디피리다몰, 도파민 및 3-메톡시티라민, 에페가트란 설페이트(efegatran sulfate), 에녹사파린 나트륨, 글루카곤, Ro-43-8857 및 L-700,462와 같은 당단백질 IIb/IIIa 길항제, 이페트로반, 이페트로반 나트륨, 일로프로스트, 이소카르바시클린 메틸 에스터, 이소소르비드-5-모노니트레이트, 이타지그렐, 케탄세린 및 BM-13.177, 라미피반, 리파리진(lifarizine), 몰시도민, 니페디핀, 옥사그렐레이트, PGE, 렉시파판트, 프로스타시클린(PGI_2), 피라진, 피리디놀 카바메이트와 같은 혈소판 활성인자 길항제, 리오프로(즉, 압식시맙), 설핀피라존, 합성 화합물 BN-50727, BN-52021, CV-4151, E-5510, FK-409, GU-7, KB-2796, KBT-3022, KC-404, KF-4939, OP-41483, TRK-100, TA-3090, TFC-612 및 ZK-36374, 2,4,5,7-테트라티아옥탄, 2,4,5,7-테트라티아옥탄 2,2-디옥사이드, 2,4,5-트리티아헥산, 테오필린 펜톡시필린, 트롬복산 및 피코타미드 및 설로트로반과 같은 트롬복산 합성효소 저해제, 티클로피딘, 티로피반, 트라피딜 및 티클로피딘, 트리페나그렐, 트리리놀레인, 3-치환 5,6-비스(4-메톡시페닐)-1,2,4-트리아진, 및 당단백질 IIb/IIIa에 대한 항체뿐만 아니라, 미국 특허 제5,440,020호에 개시된 것들, 및 항세로토닌제, 클로프리도그렐; 설핀피라존; 아스피린; 디피리다몰; 클로피브레이트; 피리디놀 카바메이트; PGE; 글루카곤; 항세로토닌제; 카페인; 테오필린 펜톡시필린; 티클로피딘을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0104] 일부 사례에서, 요법 또는 절차는 재협착증과 같은 특정 병태와 관련된 염증을 감소시키는 데 이용된다. 항염증제는 제한 없이 알클로페낙; 알클로메타손 디프로피오네이트; 알게스톤 아세토니드; 알파 아밀라아제; 암시나팔; 암시나피드; 암페낙 나트륨; 아미프리로즈 하이드로클로라이드; 아나킨라; 아니롤락; 아니트라자펜; 아파존; 발살라지드 이나트륨; 벤다작; 베녹사프로펜; 벤지다민 하이드로클로라이드; 브로멜라인; 브로페라몰; 부데소니드; 카프로펜; 시클로프로펜; 신타존; 클리프로펜; 클로베타솔 프로피오네이트; 클로베타손 부티레이트; 클로피락; 클로티카손 프로피오네이트; 콜메타손 아세테이트; 콜토독손; 데플라자코르트; 데소니드; 데속시메타손; 덱사메타손 디프로피오네이트; 디클로페낙 칼륨; 디클로페낙 나트륨; 디플로라손 디아세테이트; 디플루미돈 나트륨; 디플루니살; 디플루프레드네이트; 디프탈론; 디메틸 설폭사이드; 드로시노나이드; 엔드리손; 엔리모맙; 에노리캄 나트륨; 에피리졸; 에토돌락; 에토페나메이트; 펠비낙; 페나몰; 펜부펜; 펜클로페낙; 펜클로락; 펜도살; 펜피팔론; 펜티아작; 프라자론; 플루아자코르트; 플루페남산; 플루미졸; 플루니솔리드 아세테이트; 플루닉신; 플루닉신 메글루민; 플루오코르틴 부틸; 플루오로메톨론 아세테이트; 플루콰존; 플루비프로펜; 플루레토펜; 플루티카손 프로피오네이트; 푸라프로펜; 푸로부펜; 할시노니드; 할로베타솔 프로피오네이트; 할로프레돈 아세테이트; 이부페낙; 이부프로펜; 이부프로펜 알루미늄; 이부프로펜 피코놀; 일로니답; 인도메타신; 인도메타신 나트륨; 인도프로펜; 인독솔; 인트라졸; 이소플루프레돈 아세테이트; 이속세팍; 이속시캄; 케토프로펜; 로페미졸 하이드로클로라이드; 로녹시캄; 로테프레드놀 에타보네이트; 메클로페남산 나트륨; 메클로페남산; 메클로리손 디부티레이트; 메페남산; 메살라민; 메세클라존; 메틸프레드니솔론 숙렙타네이트; 모르니플루메이트; 나부메톤; 나프록센; 나프록센 나트륨; 나프록솔; 니마존; 올살라진 나트륨; 오르고테인; 오르파녹신; 옥사프로진; 옥시펜부타존; 파라닐린 하이드로클로라이드; 펜토산 폴리설페이트 나트륨; 펜부타존 소듐 글리세레이트; 피르페니돈; 피록시캄; 시남산피록시캄; 피록시캄올아민; 피르프

로펜; 프레드나제이트; 프리펠론; 프로돌릭산; 프로쿠아존; 프록사졸; 프록사졸 시트레이트; 리멕솔론; 로마자리트; 살코렉스; 살나세딘; 살살레이트; 살리실레이트; 산구이나륨 클로라이드; 세클라존; 세르메타신; 수독시캄; 수린닥; 수프로펜; 탈메타신; 탈니플루메이트; 탈로살레이트; 테부펠론; 테니댑; 테니댑 나트륨; 테녹시캄; 테시캄; 테시미드; 테트리다민; 티오피낙; 틱소코르톨 피발레이트; 톨메틴; 톨메틴 나트륨; 트리클로니드; 트리플루미데이트; 지도메타신; 글루코코르티코이드; 조메피락 나트륨을 포함한다. 한 가지 바람직한 항염증제는 아스피린이다.

[0105] 지질 환원제는 겜피브로질, 콜레스티라민, 콜레스티폴, 니코틴산, 프로부콜 로바스타틴, 및 플루바스타틴, 심바스타틴, 아토르바스타틴, 프라바스타틴, 및 시리바스타틴과 같은 스타틴을 포함한다.

[0106] 직접적인 트롬빈 저해제는 히루딘, 히루겐, 히루로그, 아가트로반, PPACK, 트롭빈 앱타머를 포함한다.

[0107] 당단백질 IIb/IIIa 수용체 저해제는 항체와 비항체이고, 리오프로(압식시맙), 라미피반, 티로피반을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0108] 칼슘 채널 차단제는 고혈압, 격심통 및 심장 부정맥과 같은, 몇몇 심장 혈관 장애를 포함한, 다양한 질병의 제어에 있어서, 중요한 치료적 가치를 가지고 있는, 화학적으로 다양한 부류의 화합물이다(Fleckenstein, Cir. Res. v. 52, (suppl. 1), p.13-16 (1983); Fleckenstein, Experimental Facts and Therapeutic Prospects, John Wiley, New York (1983); McCall, D., Curr Pract Cardiol, v. 10, p. 1-11 (1985)). 칼슘 채널 차단제는 세포의 칼슘 채널을 조절함으로써, 세포 내로 칼슘이 진입하는 것을 억제하거나 그 속도를 느리게 하는 이질적인 약물들의 집단이다(Remington, The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Edition, Mack Publishing Company, Eaton, PA, p.963 (1995)). 현재 이용 가능하며, 본 발명에 따라 유용한 칼슘 채널 차단제의 대부분은 세 가지의 주요한 화학 기의 약물, 니페디핀과 같은 디하이드로피리딘, 베라파밀과 같은 페닐 알킬 아민, 그리고 딜티아젬과 같은 벤조티아제핀 가운데 하나에 속한다. 본 발명에 따른 유용한 기타 칼슘 채널 차단제는 암리논, 암로디핀, 벤시클레인, 펠로디핀, 펜딜린, 플루나리진, 이스라디핀, 니카르디핀, 니모디핀, 페르헥실린, 갈로파밀, 티아파밀 및 (1993RO-11-2933와 같은) 티아파밀 유사체, 페니토인, 바비튜레이트, 및 펩티드 다이노르핀, 오메가-코노톡신, 및 오메가-아가톡신 등 및/또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0109] 베타 아드레날린성 수용체 차단제(베타 차단제라고도 알려짐)는 협심증, 고혈압 및 심장 부정맥에서 카테콜아민의 심장 혈관 효과를 상쇄하는 약물 부류이다. 베타 아드레날린성 수용체 차단제는 아테놀롤, 아세부토롤, 알프레놀롤, 베푸놀롤, 베탁솔롤, 부니트롤롤, 카르테올롤, 셀리프롤롤, 헤드록사롤, 인데놀롤, 라베타롤, 레보부놀롤, 메핀돌롤, 메티프라놀, 메틴돌, 메토프로롤, 메트리조라놀롤, 옥스프레놀롤, 핀돌롤, 프로파놀롤, 프락톨롤, 소탈롤나돌롤, 티프레놀롤, 토마롤롤, 티모롤, 부프라놀롤, 펜부토롤, 트리메프라놀, 2-(3-(1,1-디메틸에틸)-아미노-2-하이드록시프로폭시)-3-피리덴카르보니트릴 HCl, 1-부틸아미노-3-(2,5-디클로로페녹시)-2-프로파놀, 1-이소프로필아미노-3-(4-(2-시클로프로필메톡시에틸)페녹시)-2-프로파놀, 3-이소프로필아미노-1-(7-메틸인단-4-일옥시)-2-부탄올, 2-(3-t-부틸아미노-2-하이드록시-프로필티오)-4-(5-카르바모일-2-티에닐)티아졸, 7-(2-하이드록시-3-t-부틸아미노프로폭시)프탈리드를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 위에서 확인된 화합물은 이성질체 혼합물로, 또는 그것들의 각각의 좌회전형 또는 우회전형으로 이용될 수 있다.

[0110] 여러 가지 선택적인 "COX-2 저해제"가 당해 기술 분야에 공지되어 있다. 이들은 미국 특허 제5,474,995호 "Phenyl heterocycles as cox-2 inhibitors"; 미국 특허 제5,521,213호 "Diaryl bicyclic heterocycles as inhibitors of cyclooxygenase-2"; 미국 특허 제5,536,752호 "Phenyl heterocycles as COX-2 inhibitors"; 미국 특허 제5,550,142호 "Phenyl heterocycles as COX-2 inhibitors"; 미국 특허 제5,552,422호 "Aryl substituted 5,5 fused aromatic nitrogen compounds as anti-inflammatory agents"; 미국 특허 제5,604,253호 "N-benzylindol-3-yl propanoic acid derivatives as cyclooxygenase inhibitors"; 미국 특허 제5,604,260호 "5-methanesulfonamido-1-indanones as an inhibitor of cyclooxygenase-2"; 미국 특허 제5,639,780호 N-benzyl indol-3-yl butanoic acid derivatives as cyclooxygenase inhibitors"; 미국 특허 제5,677,318호 "Diphenyl-1,2-3-thiadiazoles as anti-inflammatory agents"; 미국 특허 제5,691,374호 "Diaryl-5-oxygenated-2-(5H) -furanones as COX-2 inhibitors"; 미국 특허 제5,698,584호 "3,4-diaryl-2-hydroxy-2,5-dihydrofurans as prodrugs to COX-2 inhibitors"; 미국 특허 제5,710,140호 "Phenyl heterocycles as COX-2 inhibitors"; 미국 특허 제5,733,909호 "Diphenyl stilbenes as prodrugs to COX-2 inhibitors"; 미국 특허 제5,789,413호 "Alkylated styrenes as prodrugs to COX-2 inhibitors"; 미국 특허 제5,817,700호 "Bisaryl cyclobutenes derivatives as cyclooxygenase inhibitors"; 미국 특허 제5,849,943호 "Stilbene derivatives

useful as cyclooxygenase-2 inhibitors"; 미국 특허 제5,861,419호 "Substituted pyridines as selective cyclooxygenase-2 inhibitors"; 미국 특허 제5,922,742호 "Pyridinyl-2-cyclopenten-1-ones as selective cyclooxygenase-2 inhibitors"; 미국 특허 제5,925,631호 "Alkylated styrenes as prodrugs to COX-2 inhibitors"에 기술된 COX-2 저해제를 포함하나, 이에 한정되지 않으며, 위의 기술 전부는 Merck Frosst Canada, Inc.(미국 캘리포니아 주 커클랜드)에 공통적으로 양도되었다. 추가적인 COX-2 저해제가 G. D. Searle & Co.(미국 일리노이 주 스코키)에 양도된 미국 특허 제5,643,933호에 기술되어 있으며, 발명의 명칭은 "Substituted sulfonylphenylheterocycles as cyclooxygenase-2 and 5-lipoxygenase inhibitors"이다.

[0111] 위에서 확인된 여러 COX-2 저해제는 선택적인 COX-2 저해제의 전구약물이고, 생체 내에서 능동적이고 선택적인 COX-2 저해제로 전환되어 그들의 작용을 나타낸다. 위에서 확인된 COX-2 저해제 전구약물로부터 형성된 능동적이고 선택적인 COX-2 저해제는 1995년 1월 5일 공개된 WO 95/00501호, 1995년 7월 13일 공개된 WO 95/18799호, 및 1995년 12월 12일 등록된 미국 특허 제5,474,995호에 상세하게 기술되어 있다. "Human cyclooxygenase-2 cDNA and assays for evaluating cyclooxygenase-2 activity"라는 발명의 명칭을 가진 미국 특허 제5,543,297호의 교시내용을 고려해 볼 때, 당해 분야에서 통상의 지식을 가진 자는 작용제가 선택적인 COX-2 저해제인지 또는 COX-2 저해제의 전구체인지를 결정할 수 있을 것이며, 따라서, 본 발명의 일부분이 된다.

[0112] 안지오텐신 시스템 저해제는 안지오텐신 II의 기능, 합성 또는 이화작용을 방해하는 작용제이다. 이들 작용제는 안지오텐신 전환효소(ACE) 저해제, 안지오텐신 II 길항제, 안지오텐신 II 수용체 길항제, 안지오텐신 II의 이화작용을 활성화하는 작용제, 및 궁극적으로 안지오텐신 II가 유래되는 안지오텐신 I의 합성을 억제하는 작용제를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 레닌-안지오텐신 시스템은 혈류 역학 및 물과 전해질의 균형을 조절하는 데 관련이 있다. 혈액 부피, 신장 재관류 압력, 또는 혈장 내의 Na^+ 농도를 낮추는 인자들이 시스템을 활성화하는 경향이 있는 반면, 이러한 매개변수들을 증가시키는 인자들은 그 기능을 억제하려는 경향이 있다.

[0113] 안지오텐신 II 길항제는 안지오텐신 II 수용체에 결합하여 그 활성을 방해함으로써, 안지오텐신 II의 활성을 방해하는 화합물이다. 안지오텐신 II 길항제는 잘 알려져 있으며, 펩티드 화합물 및 비펩티드 화합물을 포함한다. 대부분의 안지오텐신 II 길항제는 8번 위치의 페닐알라닌이 일부 다른 아미노산으로 치환되어 작용제 활성이 약화되는, 가볍게 개질된 동류물이며, 생체 내에서 축퇴를 늦추는 다른 치환에 의해 안정성이 강화될 수 있다. 안지오텐신 II 길항제의 예로는 펩티드형 화합물(예컨대, 사랄라신, $[(San^1)(Val^5)(Ala^8)]$ 안지오텐신-(1-8) 옥타펩티드 및 관련된 유사체); N-치환 이미다졸-2-온(미국 특허 번호 제5,087,634호); 2-N-부틸-4-클로로-1-(2-클로로벤질)이미다졸-5-아세트산을 포함하는, 이미다졸 아세테이트 유도체(Long et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 247(1), 1-7 (1988) 참조); 4, 5, 6, 7-테트라하이드로-1H-이미다조[4, 5-c]피리딘-6-카르복시산 및 유사체 유도체(미국 특허 번호 제4,816,463호); N2-테트라졸 베타-글루쿠로니드 유사체(미국 특허 번호 제5,085,992호); 치환된 피롤, 피라졸, 및 트리아졸(미국 특허 번호 제5,081,127호); 페놀 및 1,3-이미다졸과 같은 헤테로고리형 유도체(미국 특허 번호 제5,073,566호); 이미다조-융합 7각형의 헤테로사이클(미국 특허 번호 제5,064,825호); 펩티드(예컨대, 미국 특허 번호 제4,772,684호); 안지오텐신 II에 대한 항체(예컨대, 미국 특허 번호 제4,302,386호); 및 비페닐-메틸 치환 이미다졸과 같은 아랄킬 이미다졸 화합물(예컨대, EP 번호 제253,310호, 1988년 1월 20일); ES8891(N-모폴리노아세틸-(-1-나프틸)-L-알라닐-(4, 티아졸일)-L-알라닐 (35, 45)-4-아미노-3-하이드록시-5-시클로-헥사펜타노일-N-헥실아미드, Sankyo Company, Ltd., 일본 도쿄); SKF108566(E-알파-2-[2-부틸-1-(카르복시 페닐)메틸]1H-이미다졸-5-일[메틸란]-2-티오펜프로판산, Smith Kline Beecham Pharmaceuticals, 미국 펜실베이니아 주); 로사르탄(DUP753/MK954, DuPont Merck Pharmaceutical Company); 레미키린(RO42-5892, F. Hoffman LaRoche AG); A_2 작용제(Marion Merrill Dow) 및 특정 비펩티드 헤테로사이클(G.D.Searle and Company)을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0114] ACE 저해제는 아미노산 및 이의 유도체, 디펩티드와 트리펩티드를 포함하는 펩티드, 및 ACE의 활성을 저해하여 승압성 물질인 안지오텐신 II의 형성을 줄이거나 없애 레닌-안지오텐신 시스템을 방해하는 ACE에 대한 항체를 포함한다. ACE 저해제는 고혈압, 울혈성 심장 기능 장애/부전, 심근 경색 및 신장 질환을 치료하기 위하여 의학적으로 계속 이용되었다. ACE 저해제로서 유용하다고 알려진 화합물 부류는 캅토프릴(미국 특허 번호 제4,105,776호) 및 조페노프릴(미국 특허 번호 제4,316,906호)과 같은 아실머캅토 및 머캅토알카노일 프롤린, 에날라프릴(미국 특허 번호 제4,374,829호), 리시노프릴(미국 특허 번호 제4,374,829호), 퀴나프릴(미국 특허 번호 제4,344,949호), 라미프릴(미국 특허 번호 제4,587,258호), 및 페린도프릴(미국 특허 번호 제4,508,729호)과 같은 카르복시알킬 디펩티드, 실라자프릴(미국 특허 번호 제4,512,924호) 및 베나자프릴(미국 특허 번호 제4,410,520호)과 같은 카르복시알킬 디펩티드 모조체(mimics), 포시노프릴(미국 특허 번호 제4,337,201호) 및 트

란돌로프릴과 같은 포스피닐알카노일 프롤린을 포함한다.

[0115] 레닌 저해제는 레닌의 활성을 방해하는 화합물이다. 레닌 저해제는 아미노산 및 이의 유도체, 펩티드 및 이의 유도체, 및 레닌에 대한 항체를 포함한다. 미국 특허의 대상인 레닌 저해제의 예는 다음과 같다: 펩티드의 요소 유도체(미국 특허 번호 제5,116,835호); 비펩티드 결합에 의해 결합된 아미노산(미국 특허 번호 제5,114,937호); 디펩티드 및 트리펩티드 유도체(미국 특허 번호 제5,106,835호); 아미노산 및 이의 유도체(미국 특허 번호 제5,104,869호 및 제5,095,119호); 디올 설폰아미드 및 설피닐(미국 특허 번호 제5,098,924호); 개질된 펩티드(미국 특허 번호 제5,095,006호); 펩티딜 베타-아미노아실 아미노디올 카바메이트(미국 특허 번호 제5,089,471호); 피롤이미다졸론(미국 특허 번호 제5,075,451호); 펩티드를 함유하는 불소 및 염소 스타틴 또는 스타톤(미국 특허 번호 제5,066,643호); 펩티딜 아미노 디올(미국 특허 번호 제5,063,208호 및 제4,845,079호); N-모폴리노 유도체(미국 특허 번호 제5,055,466호); 펩스타틴 유도체(미국 특허 번호 제4,980,283호); N-헤테로사이클릭 알코올(미국 특허 번호 제4,885,292호); 레닌에 대한 단일 클론 항체(미국 특허 번호 제4,780,401호); 및 다양한 기타 펩티드 및 이의 유사체(미국 특허 번호 제5,071,837호, 제5,064,965호, 제5,063,207호, 제5,036,054호, 제5,036,053호, 제5,034,512호, 및 제4,894,437호).

[0116] HMG-CoA 환원효소 저해제는 심바스타틴(미국 특허 번호 제4,444,784호), 로바스타틴(미국 특허 번호 제4,231,938호), 프라바스타틴 나트륨(미국 특허 번호 제4,346,227호), 플루바스타틴(미국 특허 번호 제4,739,073호), 아토르바스타틴(미국 특허 번호 제5,273,995호), 세리바스타틴과 같은 스타틴 및 미국 특허 번호 제5,622,985호, 미국 특허 번호 제5,135,935호, 미국 특허 번호 제5,356,896호, 미국 특허 번호 제4,920,109호, 미국 특허 번호 제5,286,895호, 미국 특허 번호 제5,262,435호, 미국 특허 번호 제5,260,332호, 미국 특허 번호 제5,317,031호, 미국 특허 번호 제5,283,256호, 미국 특허 번호 제5,256,689호, 미국 특허 번호 제5,182,298호, 미국 특허 번호 제5,369,125호, 미국 특허 번호 제5,302,604호, 미국 특허 번호 제5,166,171호, 미국 특허 번호 제5,202,327호, 미국 특허 번호 제5,276,021호, 미국 특허 번호 제5,196,440호, 미국 특허 번호 제5,091,386호, 미국 특허 번호 제5,091,378호, 미국 특허 번호 제4,904,646호, 미국 특허 번호 제5,385,932호, 미국 특허 번호 제5,250,435호, 미국 특허 번호 제5,132,312호, 미국 특허 번호 제5,130,306호, 미국 특허 번호 제5,116,870호, 미국 특허 번호 제5,112,857호, 미국 특허 번호 제5,102,911호, 미국 특허 번호 제5,098,931호, 미국 특허 번호 제5,081,136호, 미국 특허 번호 제5,025,000호, 미국 특허 번호 제5,021,453호, 미국 특허 번호 제5,017,716호, 미국 특허 번호 제5,001,144호, 미국 특허 번호 제5,001,128호, 미국 특허 번호 제4,997,837호, 미국 특허 번호 제4,996,234호, 미국 특허 번호 제4,994,494호, 미국 특허 번호 제4,992,429호, 미국 특허 번호 제4,970,231호, 미국 특허 번호 제4,968,693호, 미국 특허 번호 제4,963,538호, 미국 특허 번호 제4,957,940호, 미국 특허 번호 제4,950,675호, 미국 특허 번호 제4,946,864호, 미국 특허 번호 제4,946,860호, 미국 특허 번호 제4,940,800호, 미국 특허 번호 제4,940,727호, 미국 특허 번호 제4,939,143호, 미국 특허 번호 제4,929,620호, 미국 특허 번호 제4,923,861호, 미국 특허 번호 제4,906,657호, 미국 특허 번호 제4,906,624호 및 미국 특허 번호 제4,897,402호에 기재된 다수의 기타 물질을 포함하나, 이에 한정되지 않으며, 이들 특허의 개시내용은 본원에 참조로써 통합된다.

[0117] 본 발명은 비침습적 전기 신경 자극과 조합하여, 전술한 작용제 중 임의의 것을 하나 이상 이용하는 것을 고려한다는 점은 이해될 것이다.

[0118] **수행능력 강화**

[0119] 본 발명의 다른 양태는 대상자의 신체 수행능력을 강화하기 위하여, 비침습적 전기 신경 자극을 이용하는 것을 대상으로 한다. 본 발명의 이러한 양태는 신체 활동 수준 또는 수행능력의 향상 또는 강화를 원하는 대상자를 위한 것이다.

[0120] 일부 사례에서, 본 발명은 훨씬 더 구체적으로는 경쟁적 운동선수를 포함하는 운동선수를 대상으로 한다. 그러한 대상자는 금지된 수행능력 강화 약물을 이용하지 않고, 수행 시간 및/또는 기타 판정된 끝점을 향상시키는 데에 엄청난 압박을 느낀다. 본 발명은 비침습적 전기 신경 자극이 임의의 금지된 물질 투여를 수반하지 않고, 대신 단순히 신체 내에서 자연스럽게 작동하는 고유의 과정을 이용하므로, 비침습적 전기 신경 자극이 이러한 요구를 충족시킨다는 점을 고려한다. 이러한 대상자는 수영선수, 단거리 또는 장거리 트랙 경기 주자, 마라톤 주자, 스키어, 사이클리스트 등일 수 있다.

[0121] 본 발명의 이러한 양태는 오로지 운동선수 대상자로 제한되지 않고, 대신, 신체 활동을 수행할 예정이며, 향상된 수행능력이 바람직한 임의의 대상자에게도 적용될 수 있다. 대상자는 평균적인 그리고 가능하게는 평균보다 훨씬 못 미치는 운동 능력을 가지고 있을 수 있으나, 본원에 기술된 방법에는 여전히 적합하다. 일부 사례에서, 대상자는 건강하다. 일부 구현예에서, 대상자는 빈약한 심장 기능, 심장 부전, 또는 운동 수행능력을 제한할 수 있는 기타 순환계 장애를 가지고 있을 수 있다. 대상자는 협심증을 포함하는 격심통을 가지고 있을 수 있거나, 그렇지 않을 수 있다.

[0122] 그러한 대상자는 바람직하게는 인간일 것이지만, 비인간 대상자도 고려된다. 그러한 비인간 대상자는 말과 개와 같은 열렬한 경쟁(예컨대, 레이싱)에 이용되는 임의의 동물을 포함하나, 다시 이에 한정되지 않는다.

[0123] 일 양태에서, 본 발명은 신체 활동 전에 대상자에 비침습적 전기 신경 자극을 수행하는 단계를 포함하는, 신체 수행능력을 강화하는 방법을 제공한다. 다른 양태에서, 본 발명은 최대 신체 활성 전에 건강한 대상자에 비침습적 전기 신경 자극을 수행하는 단계를 포함하는, 신체 수행능력을 강화하는 방법을 제공한다. 본 발명의 방법은 장기간의 훈련 프로그램으로 이용될 수 있다. 마찬가지로, 본 발명에 따른 비침습적 전기 신경 자극을 수행하는 장치 및 시스템이 훈련 보조물로 이용될 수 있다.

[0124] 비침습적 전기 신경 자극은 "비침습적 전기 신경 자극" 하에 위에서 기술한 바와 같이 수행될 수 있다. 간략하게는, 비침습적 전기 신경 자극은 신경 자극기와 그 후의 휴식기의 단일 사이클로 수행될 수 있거나, 2회, 3회, 4회, 또는 5회의 사이클을 포함하나, 이에 한정되지 않는, 여러 차례의 그러한 사이클일 수 있다. 각 기간은 지속시간이 예를 들어, 30초까지, 1분, 2분, 3분, 4분, 5분, 6분, 7분, 8분, 9분, 10분 이상까지를 포함하는, 약 30초 내지 수 분의 범위일 수 있다. 신경 자극기 및 휴식기는 동일한 지속시간일 수 있거나, 그렇지 않을 수 있다. 예시적인 비침습적 전기 신경 자극은 5분의 신경 자극과 그 후의, 임의의 지속시간의 휴식기로 이루어지는 단일 사이클을 포함할 수 있다. 또 다른 예시적인 비침습적 전기 신경 자극은 4분 또는 5분까지의 신경 자극과 그 후의, 4분 또는 5분까지의 휴식으로 이루어지는 4회 또는 5회 사이클을 포함할 수 있다.

[0125] 다시, 본원에서 교시한 바와 같이, 비침습적 전기 신경 자극은 신체의 임의의 위치에서 이루어질 수 있다. 비침습적 전기 신경 자극은 임의의 피부 표면을 포함하는, 신체의 임의의 표면 위에서 이루어질 수 있다. 용이함과 편리함을 위하여, 비침습적 전기 신경 자극은 팔 또는 다리와 같은 사지 위에서 이루어질 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, 비침습적 전기 신경 자극은 가슴 위에서는 이루어지지 않는다.

[0126] 일부 구현예에서, 비침습적 전기 신경 자극은 신체 활동 전에 수행되며, 전형적으로는 신체 활동 중에는 수행되지 않는다. 비침습적 전기 신경 자극은 신체 활동 전 48시간 이내, 24시간 이내, 12시간 이내, 6시간 이내, 4시간 이내, 2시간 이내, 1시간 이내, 30분 이내, 20분 이내, 10분 이내, 또는 5분 이내에 수행될 수 있거나, 신체 활동하기 바로 직전에 수행될 수 있다. 비침습적 전기 신경 자극은 하루에, 또는 1일(매일), 또는 수일, 수주, 또는 수개월의 코스에 걸쳐 정해진 날에, 1회 이상 수행될 수 있다. 2회 이상의 비침습적 전기 신경 자극이 수행된다면, 시기, 사이클 수 등에 관하여, 서로 동일할 필요는 없다.

[0127] 본 발명의 일부 양태에서, 방법은 최대 신체 활동의 수행능력을 향상시키는 것을 목표로 한다. 본원에 사용된 용어 최대 신체 활동은 대상자가 최대한으로 노력하는 활동을 의미한다. 노력 수준은 심박수 범위, "말하기 시험", 및 자각된 운동에 대한 Borg의 척도(RPE)를 포함하나 이에 한정되지 않는, 당해 기술 분야에 공지된 여러 가지 방식으로 측정될 수 있다. 최대 운동을 낳는 활동의 정도는 연령 및 건강 상태에 따라 특정 대상자들 사이에서 다양할 수 있다. 그럼에도, 각 대상자별로 적절한 운동, 격렬한 운동 및 최대 운동에 해당하는 활동 수준을 결정하는 방법이 당해 기술 분야에 존재한다.

[0128] 다음은 심박수를 이용하여 특정 개체에 대하여 수행되는 활동 수준을 결정하는 방법이다. 일반적으로, 개인의 연령을 가상의 최대 심박수 220으로부터 뺀다. 그 결과로 얻어지는 숫자에, 수행되는 활동의 수준을 기초로 한 퍼센트를 곱한다. 적절한 강도의 활동은 "연령 보정" 최대 심박수의 약 50~70%에 해당한다. 격렬한 강도의 활동은 "연령 보정" 최대 심박수의 70~85%에 해당한다. 최대 활동은 연령 보정된 최대 심박수의 85%보다 더 높은 것에 해당한다.

[0129] Borg RPE가 사용될 경우, 19 또는 20이라는 점수는 최대 운동에 해당하고, 15~18 범위의 점수는 격렬한 운동에 해당하며, 12~14 범위의 점수는 적절한 운동에 해당한다.

[0130] 또 다른 구현예에서, 특히, 심장 혈관 질환을 앓고 있는 대상자를 포함한 자들의 경우, 운동이 제한될 수 있다. 이러한 상황 및 기타 유사한 상황에서, NYHA(New York Heart Association, 뉴욕 심장협회) 등급 2~4의 운동 강도 수준이 고려된다.

[0131] 적절한 강도의 활동 예는 활기차게 걷기(시간당 3마일 또는 그 이상), 수중 에어로빅, 시간당 10마일 미만으로 자전거 타기, 사교 댄스, 테니스(복식) 및 일반 원예를 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0132] 격렬한 강도의 활동 예는 경보, 조깅 또는 달리기(예컨대, 마라톤 달리기 또는 경주), 수영장 트랙 돌기, 테니스(단식), 에어로빅 댄스, 시간당 10마일 이상으로 자전거 타기, 바이애슬론, 트라이애슬론, 또는 기타 단일 또는 다중 활동 경연대회(예컨대, 아이언맨 시합), 심해잠수, 자유잠수 및 베이스 잠수(base diving)와 같은 잠수, 줄넘기, 힘든 원예(예컨대, 계속적인 땅파기와 괭이질), 오르막 하이킹 또는 무거운 백팩을 지니고 하이킹하기 등을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0133] 본 발명에 따라 이익을 받게 될 활동은 지속시간이 짧을 수 있거나(예컨대, 5분, 10분, 20분, 30분, 40분, 50분 이상을 포함하는, 60분 이하), 길 수 있다(예컨대, 2시간, 3시간, 4시간, 5시간, 6시간 이상을 포함하는, 1시간 초과).

[0134] 또한, 본 발명의 방법으로부터 이익을 볼 수 있는 신체 활동은 해안 경비대 구조 작업(예컨대, 바다에서의 구조)과 같은 구조 작업과 관련이 있는 활동, 최초 대처자 활동과 관련이 있는 활동(예컨대, 화재 건물로부터 인명 구조), 백병전 군사 임무와 관련이 있는 활동을 포함한다.

[0135] 최대 강도의 활동은, 개별적인 대상자의 최대 능력에서 수행되기만 하면(즉, "총력" 시도), 전형적으로, 본원에서 언급된 격렬한 강도의 활동 가운데 임의의 것일 수 있다.

[0136] 특정 활동이 적절한 운동, 격렬한 운동, 또는 최대의 운동을 요구할 것인 것 여부는 개인 및 그들의 신체적 능력 및 상태에 달려 있을 것이므로, 본 발명이 전술한 활동들 가운데 임의의 것에 대해 발생하는 수행능력을 향상시키는 방법을 제공한다는 점이 이해된다.

[0137] 본 발명은 준최대의 활동에 대한 수행능력 또한 향상시키기 위하여 비침습적 전기 신경 자극을 이용하는 것을 고려한다는 점도 이해된다. 본 발명은 경쟁적 운동선수보다 신체적으로 덜 적합한 대상자도, 예를 들어, 준최대의 활동을 수행할 때, 비침습적 전기 신경 자극으로부터 이익을 볼 것이라는 점을 고려한다.

[0138] 수행능력 강화를 측정하는 방법은 수행되는 특정 활동에 따라 달라질 것이다. 예를 들어, 활동이 수영이라면, 강화는 특정 거리(예컨대, 50미터, 100미터, 또는 그 이상)를 수영하는 시간에 의해 측정될 수 있다. 활동이 달리기라면, 강화는 특정 거리(예컨대, 50미터, 100미터, 200미터, 1마일, 마라톤 등)를 달리는 시간에 의해 측정될 수 있다. 마찬가지로, 활동이 자전거 타기, 스피드 스케이팅 등이라면, 강화는 특정 거리를 횡단하는 데 걸린 시간에 의해 측정될 수 있다. 이러한 예에서, 강화는, 문제의 활동을 수행하는 데 걸린 시간의 감소로 나타날 것임을 이해할 것이다. 다른 적절한 종점 및 판독값은 당해 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 명백할 것이다.

[0139] 본원에 제공된 방법을 이용하여 달성될 수 있는 수행능력 강화 정도는 개인별로 다를 수 있다. 수행능력 강화 정도는 전형적으로 비침습적 전기 신경 자극 및 허위 대조군 후에 달성된 종점 또는 판독값 사이의 차이를 이용하여 측정될 것이다. 그러한 차이 및 허위 대조군 판독값의 지수는 달성된 향상을 나타낸다. 일 예로서, 1% 강화는 비침습적 전기 신경 자극 부재 시, 수행하는 데 평균 100초가 걸리는 활동에 대해 1초의 감소를 나타낸다.

[0140] 일부 사례에서, 강화의 정도는 0.5% ~ 1%를 포함하는, 대략 0.1% ~ 1%이면서도 통계적으로 유의미하고, 더욱 중요하게는 경쟁력 있거나, 생리학적으로 유의미한 정도일 수 있다. 또 다른 사례에서, 강화의 정도는 1.5%까지, 2%까지, 2.5%까지, 3%까지, 3.5%까지, 4%까지, 4.5%까지, 5%까지, 10%까지, 20%까지, 30%까지, 40%까지, 50%까지, 또는 그 이상일 수 있다.

[0141] 따라서, 본 발명의 다양한 양태는 스포츠 또는 활동 도중 건강한 개인에게 및, 혈액 흐름 또는 근육 힘을 제한할 수 있는, 심장, 순환계 또는 기타 의학적 장애(예컨대, 심장 부전, 말초 혈관 질환, 폐 질환 환자)에 의해 제한을 받은 환자들에게 운동으로 말미암은 피로에 대한 저항성을 향상시키는 방법을 제공한다.

[0142] **의도적 기계 허혈 조건화(Deliberate Mechanical Ischemic Conditioning)**

[0143] 본 발명은 또한 비침습적 전기 신경 자극이 의도적 기계 허혈 조건화와 함께, 또는 의도적 기계 허혈 조건화를 겪었던 적이 있거나, 겪고 있거나, 겪을 대상자에서 이용될 수 있다는 것을 고려한다. 본원에 사용된 의도적 기계 허혈 조건화는 의도적으로 유도된 허혈성 사건과 뒤이은 재관류 사건을 나타낸다. 의도적 기계 허혈 조건화는 단일 사이클로(즉, 1회의 허혈성 사건과 그 후의 1회의 재관류 사건), 또는 다수의 사이클로 수행될 수

있다. 다수의 사이클은 2회, 3회, 4회, 5회 이상의 사이클을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 의도적 기계 허혈 조건화는 전형적으로, 대상자의 사지 또는 말초 조직 내의 혈액 흐름을 제한한 다음, 혈액 흐름 제한을 제거하고, 혈액이 사지 또는 조직으로 재관류할 수 있게 하여, 수행된다. 의도적 기계 허혈 조건화는 전형적으로 비침습적이다.

[0144] 혈액 흐름 제한은 전형적으로 수축기 압력을 초과하는(즉, 초과-수축기 압력), 사지 또는 조직에 적용된 압력의 형태를 취한다. 그것은 수축기 압력을 약 5㎜Hg, 약 10㎜gHg, 약 15㎜Hg, 약 20㎜Hg, 또는 그 이상(또는 초과하여)으로 초과할 수 있다. 수축기 압력은 개체마다 상이할 것이므로, 허혈을 유도하는데 필요한 절대 압력은 개체마다 다를 것이다. 다른 구현예에서, 압력은 예를 들어 200㎜Hg로 미리 설정될 수 있다. 수동적으로든 또는 자동으로든, 일시적인 허혈 및 재관류를 유도할 수 있다면, 임의의 방법 또는 장치를 이용하여 혈액 흐름 제한이 달성될 수 있다. 그러한 장치는 제한 없이, 수동적으로 공기를 주입할 수 있는 커프, 지혈대 시스템, 또는 아래에 기재된 바와 같은 자동화 장치를 포함한다.

[0145] 유도된 허혈성 사건은 일과성이다. 즉, 약 1분, 약 2분, 약 3분, 약 4분, 약 5분 이상 지속될 수 있다. 마찬가지로, 재관류 사건은 약 1분, 약 2분, 약 3분, 약 4분, 약 5분 이상 지속될 수 있다.

[0146] 사지를 이용하여 수행될 경우, 한쪽 또는 양쪽의 상지 또는 하지가 이용될 수 있지만, 일부 사례에서는 한쪽 또는 양쪽의 상지가 바람직하다. 일부 사례에서, 의도적 기계 허혈 조건화는 신체 위의 두 개의 상이한 부위에서, 중첩적으로 또는 동시에 수행된다.

[0147] **장치**

[0148] 비침습적 전기 신경 자극을 수행하는 장치는 당해 기술 분야에 공지되어 있다. 그러한 장치의 일 예는 경피성 전기 신경 자극 시스템 또는 장치이다. 적합한 장치는 최소한으로, 두 개 이상의 전극, 주파수 전위차계, 전류 전위차계, 및 전원을 포함한다. 주파수 전위차계는 전기 신호의 주파수를 조정하기 위하여 조작자에 의해 이용된다. 전류 전위차계는 시스템으로부터 출력되어 대상자에 전달되는 전류를 조정하기 위하여 조작자에 의해 이용된다. 장치의 조작자는 또한, 치료 받는 대상자를 포함한, 최종 사용자일 수 있다는 점이 명백할 것이다. 본 발명은 비침습적으로 이용되는 장치를 고려한다. 바람직한 구현예에서, 장치는 이식 가능한 장치가 아니며, 대상자에 이식되지 않는다. 추가적으로, 그러한 장치는 전형적으로 심박 조율기 등과 같은 기타 이식 가능한 또는 이식된 장치에 연결되지 않는다.

[0149] 장치는 특히, 운동선수 환경에 이용하기에 적합할 수 있다. 일 예로서, 장치는 팔 또는 다리와 같은 신체의 위치에 고정되는 방식으로 구성될 수 있다. 일 예로서, 장치는 탄성을 갖게 한 하우징과 관련이 있을 수 있거나, 장치 그 자체가 탄성을 갖게 했을 수 있다. 대안적으로 또는 추가적으로, 장치는 양말, 신발, 런닝용 의상(예컨대, 런닝복, 런닝 자켓, 또는 런닝 팬츠), 수영용 의상(예컨대, 패스트스킨(fastskin) 수트 등을 포함하는 수영복) 등을 포함하는 의복에 전체적으로 또는 부분적으로 부착되거나 통합될 수 있다. 전신복(full body suit)의 경우, 장치는 의복의 팔 및/또는 다리 부분에 있을 수 있다. 외부 코드 또는, 전력원 코드가 연결될 수 있거나, 장치의 다른 요소(예컨대, 제어기, 전원 등)가 연결될 수 있는 출구를 제공하도록 의복이 구성될 수 있다. 그렇지 않으면, 의복 내에 포함된 두 가지 물질 사이 또는 2개의 층 사이에 장치가 전체적으로 또는 부분적으로 엮일 수 있도록 의복이 구성될 수 있다. 또 다른 구현예에서, 지지를 위하여, 어깨 하니스 및/또는 벨트가 장치와 연결될 수 있다. 장치는 방수 하우징을 포함할 수 있거나, 방수가 되도록 다르게 설계될 수 있거나, 방수 요소를 가지고 있을 수 있다. 장치는 땀과 같은 체액으로부터 이를 보호하는 하우징을 포함할 수 있다(예컨대, "내한성(sweatproof)"일 수 있다). 이러한 구현예 및 기타 구현예에서, 장치는 플라스틱 또는 기타 내수성 하우징을 포함할 수 있다.

[0150] 장치가 경주용 품종(예컨대, 개, 말 등)과 같은 동물에 이용되는 경우, 이러한 용도를 위해 장치가 적절하게 구성될 수 있다. 일 예로서, 훈련하는 동안 또는 경기 전에 그러한 동물을 따뜻하게 유지시키는데 이용되는 덮개(예컨대, 망토) 내에 장치가 제공되거나 그러한 덮개로 감싸질 수 있다.

[0151] 본원에 사용된 의복은 임의의 형태의 의류 또는 의상이다. 의복은 신체 활동을 하는 동안, 또는 신체 활동 전의 준비운동 기간 동안 착용되는 의류 또는 의상일 수 있다. 장치(또는 시스템)는 대상자와 접촉하도록 의복의 내부 층 또는 표면 위에 제공될 수 있다. 장치(또는 시스템)는 대상자와 접촉하지 않도록 의복의 층들 사이에 제공될 수 있다. 의복과 결합되어 제공될 때, 장치(또는 시스템)는 전극을 포함할 수 있거나 그렇지 않을 수 있다. 일부 사례에서, 장치는 전원(예컨대, 배터리 및/또는 코드)을 포함하지 않을 것이고/이거나, 장치가 제어

기를 포함하지 않을 것이다. 장치는 비침습적 전기 신경 자극이 수행되려는 때에 제어기 및/또는 전원에 연결될 수 있다. 따라서, (제어기 및/또는 전원이 없는)장치의 통합은 의복에 부가되는 질량(또는 중량)을 감소시키거나 제한할 것이고, 이에 의해 훈련 및 수행 기간에 걸쳐 의복이 착용될 수 있게 한다. 일부 사례에서, 전극은 1회용일 수 있다. 의복은 휴대용 자급식(독립형) 제어기 및/또는 휴대용 자급식(독립형) 전력원 또는 전원과 함께 제공될 수 있다. 따라서, 장치의 하나 이상의 요소(예컨대, 전극)는 의복과 결합될 수 있고(따라서, 의복에 내장되거나 의복 내에 통합된 것으로 지칭됨), 및/또는 장치의 하나 이상의 요소(예컨대, 전력원 또는 전원)는 의복으로부터 물리적으로 분리될 수 있음이 이해될 것이다. 본 발명은 의복 및, 제어기 및/또는 전력원 또는 전원을 포함하는, 장치의 물리적으로 분리된 임의의 요소를 포함하는 키트를 고려한다.

[0152] 본 발명은 직접적인 연결을 통해 또는 무선으로 장치를 작동하는 것을 추가로 고려한다. 무선 작동은 장치의 무선 제어를 포함할 수 있다. 일 예로서, 제어기는 전극으로부터 물리적으로 분리될 수 있지만, 그것들은 서로 무선으로 접촉을 유지할 수 있다. 이러한 구성은 전극이 먼 거리에서 제어될 수 있게 하고, 장치의 전체적인 중량을 감소시킬 수 있다. 무선 제어기는, 프로그램 될 수 있고/있거나 장치의 작동을 제어할 컴퓨터 애플리케이션을 업로드할 수 있는 스마트폰 및 기타 무선 휴대용 단말기를 포함하는 모바일 장치를 포함한다. 또한, 무선 제어기는 전력원 또는 전원이 꺼지도록 및/또는 켜지도록 지시할 수 있다. 상업적으로 이용 가능한 무선 제어기의 비제한적인 예는 아이폰(iPhone)™, 아이팟(iPod)™, 아이패드(iPad)™, 블랙베리(Blackberry)™ 등이다. 명백해지는 바와 같이, 그러한 무선 장치들은 장치의 원격 제어를 허용할 것이다. 그러한 사례에서, 장치는 의복을 착용하고 있는 대상자(또는 근처에 있는 누군가)가 원격 명령을 중단시키는 것을 허용하는 중단(override) 메커니즘을 추가로 포함할 수 있다.

[0153] 본 발명은 비침습적 전기 신경 자극 및 의도적 기계 허혈성 조건화를 수행할 수 있는 하이브리드 장치를 추가로 고려한다. 그러한 하이브리드 장치는 하나 이상의 제어기의 제어하에서, 적어도 두 개의 전극과 커프, 그리고 선택적으로 전원을 포함할 수 있다.

[0154] 의도적 기계 허혈성 조건화를 수행하는 장치 또한 당해 기술 분야에 공지되어 있다. 그러한 장치의 일 예는 혈압계(즉, 전형적으로 대상자의 혈압을 측정하는 데 이용되는 기구)이다. 그러한 장치의 또 다른 예는 수동형의 지혈대이다. 공개된 PCT 출원 WO83/00995호, 공개된 미국 출원 제20060058717호, 및 공개된 미국 출원 제20080139949호에 기술된 것들과 같은 장치들 또한 이용될 수 있다. 이러한 후자의 시스템은 대상자의 사지 주위에서 움츠러들도록 구성된 커프, 작동 시 커프가 대상자의 사지 주위에서 수축되도록 하여 그곳을 통과하는 혈액 흐름을 감소시키는, 커프에 연결된 작동기, 및 치료 프로토콜에 따라 작동기를 제어하는 제어기를 포함한다. 치료 프로토콜은 전형적으로 복수의 치료 사이클을 포함하며, 이때 각각의 사이클은 작동기가 대상자의 사지 주위로 커프를 수축기 압력을 초과하는 압력으로 수축시켜 사지를 통과하는 혈액 흐름을 폐색시키는 커프 작동 기간, 작동기가 수축된 커프를 수축기 압력을 초과하는 설정점에서 사지 주위에서 유지시켜 사지를 통과하는 혈액 흐름을 폐색시키는 허혈 지속 기간, 작동기가 커프를 해제시켜 사지를 통과하는 혈액 흐름을 허용하는 커프 해제 기간, 및 커프가 사지 주위에서 이완된 상태로 유지되어 사지를 통과하는 혈액 흐름을 허용하는 재관류 지속 기간을 포함할 수 있다.

[0155] **실시예**

[0156] 본 실시예는 비침습적 피부 절단 전기 신경 자극, 대퇴부 신경 자극, 및 전기침술의 심장의 허혈/재관류 손상에 미치는 영향을 비교한다.

[0157] 대상 토끼의 뒷다리 내측 위로 전극 패드를 직접 부착시켜, 경피성 전기 신경 자극(TENS) 장치를 이용하여 피부 절단 자극을 수행하였다. TENS 장치는 2.0~3.0mA의 펄스 강도, 3.1Hz의 펄스 주파수, 및 500마이크로초의 펄스 폭을 가지고 있는 자극을 전달하도록 설정하였다. 5분 자극 후, 5분 휴식기의 사이클을 4회 수행하였다.

[0158] 대상 토끼의 대퇴부 신경에 인접하게 전극 바늘을 직접 꽂아, TENS 장치를 이용하여 대퇴부 신경 자극을 수행하였다. TENS 장치는 0.5~1.0mA의 펄스 강도, 3.1Hz의 펄스 주파수, 및 500마이크로초의 펄스 폭을 가지고 있는 자극을 전달하도록 설정하였다. 5분 자극 후, 5분 휴식기의 사이클을 4회 수행하였다.

[0159] 대상 토끼의 내관지점에 양측으로 전기침을 놓았다. 2Hz와 15Hz의 주파수를 교대로 하는 소밀파를 1~2mA의 강도 수준에서 60분 동안 가하였다. 사지의 가벼운 연축을 유지하기 위하여 전류 강도를 조정하였다.

[0160] 원격 허혈 조건화 또한 대조군 대상 토끼에 수행하였다. 이는 토끼의 뒷다리에 5분간의 혈액 흐름 폐색과 그 후

의 5분의 휴식기로 이루어진 사이클 4회에 의해 수행되었다.

[0161] 허위 대조군을 다른 군과 동일한 방식으로 진정/마취시키고, 면도, 전극 고정 등으로 피부 절단 자극을 받는 동물들과 동일한 프로토콜을 겪게 하되, 아무런 전기 자극도 전달되지 않았다.

[0162] 이러한 다양한 절차 이후에, 혈액을 각각의 대상으로부터 수집하였으며, 이전에 기술된 방법을 이용하여 각각의 혈액 샘플로부터 투석액을 제조하였다(Shimizu et al. Clinical Science, 117: 191-200, 2009). 심장 손상에 미치는 효과를 시험하기 위하여, 공여체 토끼의 심장을 투석액으로 관류시킨 다음, 공여체 각각에 대해 30분의 전허혈과 120분의 재관류를 시켰다. 이전에 기술된 바에 따라, 허혈 및 재관류 유도, 심장 적출, 및 경색부 크기 추정에 의한 심장 손상 평가를 수행하였다(Steensrud et al. Am J Physiology 2010 참조).

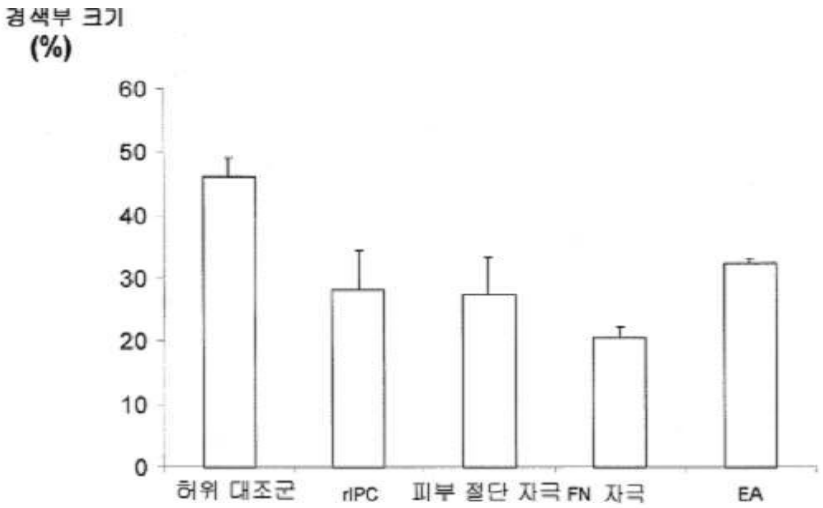
[0163] 결과를 도 1 내지 도 5에 도시하였다. 도면에 도시된 바와 같이, 원격 허혈 조건화(rIPC), 피부 절단 자극, 대퇴부 신경 자극(FN 자극), 및 전기침술(EA)을 경험한 대상으로부터 얻어진 투석액은 허위 대조군에 비해 경색부 크기를 감소시켰다. 이러한 측정치와 LVEDP, LVDP, dp/dt_{max} 및 dp/dt_{min}를 포함하는 심장 기능의 기타 측정치에서, 피부 절단 자극은 심장의 허혈/재관류 손상을 낮추는 데 있어서, 적어도 원격 허혈 조건화만큼 효과적이었다. 이러한 비침습적 피부 절단 자극은 또한, 일부 매개변수에 대해, 침습적인 대퇴부 신경 자극만큼 효과적이었다.

[0164] 앞서 기재된 명세서는 당업자가 본 발명을 실시할 수 있게 하는데 충분한 것으로 여겨진다. 실시예는 본 발명의 하나 이상의 양태의 단지 예시에 불과한 것으로 의도되므로, 본 발명은 제공된 실시예에 의하여 범위가 제한되어서는 안 된다. 기타 기능적으로 균등한 구현예는 본 발명의 범위 내인 것으로 여겨진다. 본원에 도시되고 기술된 것들에 더하여, 본 발명의 다양한 변형이 전술한 발명의 상세한 설명으로부터 당업자에게 명백하게 될 것이다. 본 발명의 각각의 제한은 본 발명의 다양한 구현예를 포함할 수 있다. 그러므로, 임의의 하나의 요소 또는 요소들의 조합을 수반하는 본 발명의 각각의 제한은 본 발명의 각각의 양태에 포함될 수 있음이 예상된다. 본 발명은 그 적용에 있어 도면에 제시 또는 예시된 구성 및 구성요소 배열의 세부사항으로 한정되지 않는다. 본 발명은 기타 구현예가 가능하며, 다양한 방식으로 실시 또는 실현될 수 있다.

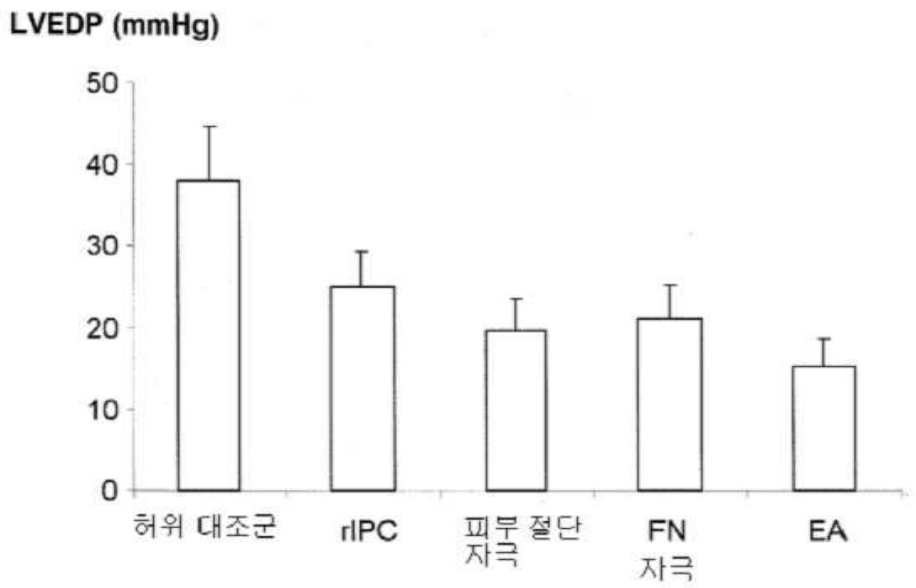
[0165] 또한, 본원에 사용된 어구 및 용어는 설명을 위한 목적으로 사용된 것으로, 제한으로 여겨져서는 안 된다. 본원에서 "포함하는(including, comprising)", 또는 "가지고 있는(having)", "함유하는(containing)", "수반하는(involving)" 및 이의 변형어의 사용은, 이후에 열거된 사항 및 이의 균등물뿐만 아니라, 추가적인 사항도 포함하는 것을 의미한다.

도면

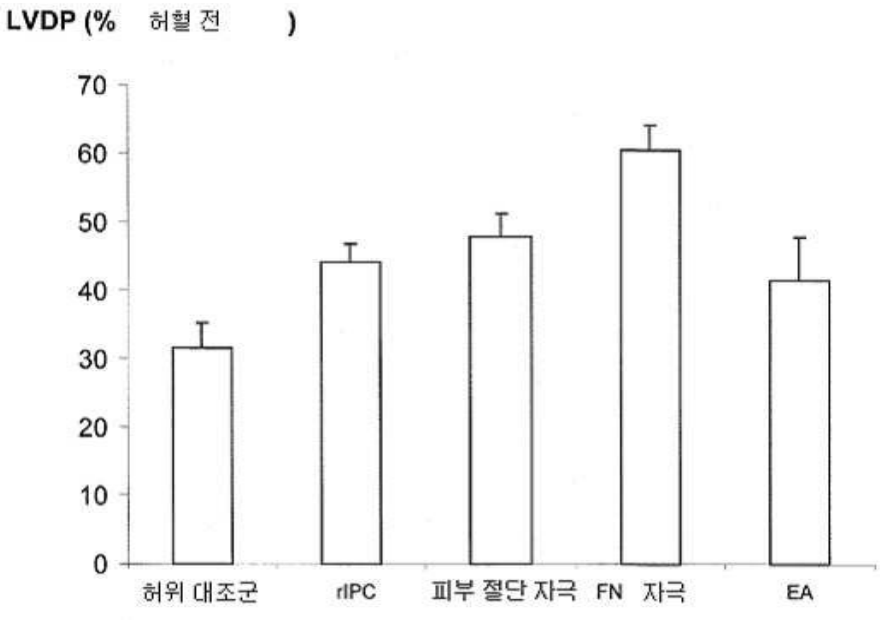
도면1



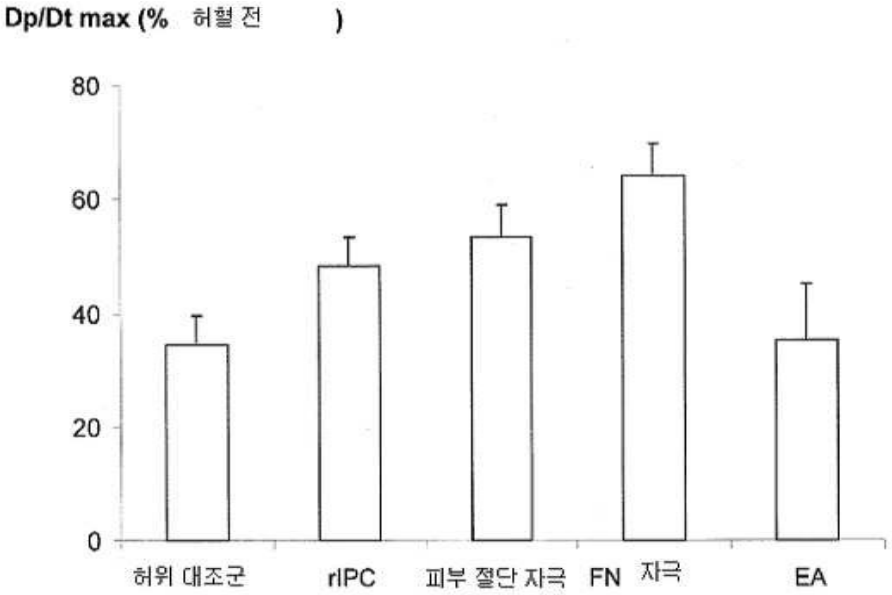
도면2


LVEDP (mmHg)
50
40
30
20
10
0
허위 대조군
rIPC
피부 절단 자극
FN 자극
EA

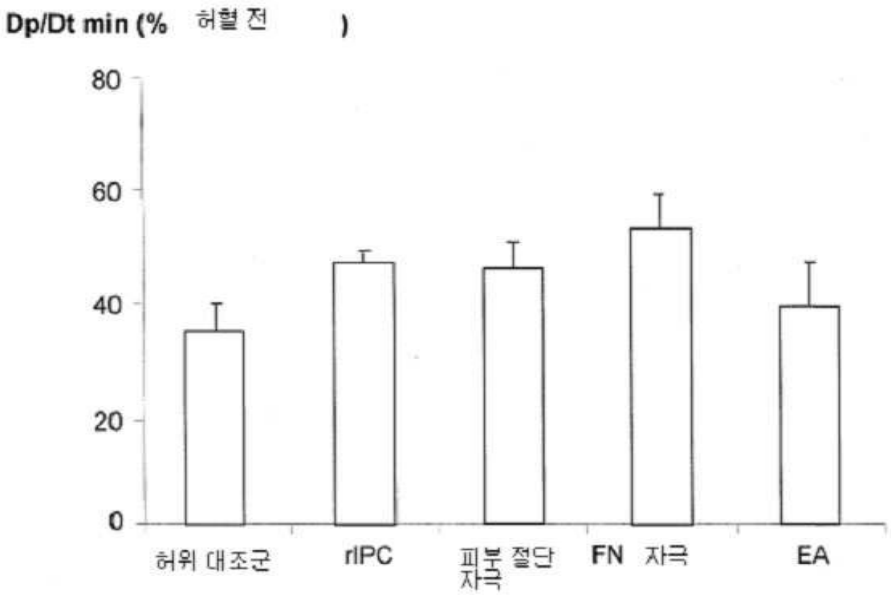
도면3


LVDP (% 허혈 전)
70
60
50
40
30
20
10
0
허위 대조군
rIPC
피부 절단 자극
FN 자극
EA

도면4


Dp/Dt max (% 허혈 전)
80
60
40
20
0
허위 대조군
rIPC
피부 절단 자극
FN 자극
EA

도면5


Dp/Dt min (% 허혈 전)
80
60
40
20
0
허위 대조군
rIPC
피부 절단 자극
FN 자극
EA