

Область техники

Настоящее изобретение относится к терапевтическому применению фармацевтической композиции, содержащей лактат, как охарактеризовано в формуле изобретения. В контексте данного изобретения описан способ приготовления фармацевтической композиции и различные медицинские и терапевтические применения этой композиции. Более конкретно, в контексте данного изобретения описаны фармацевтическая композиция и ее применение для лечения болезней и нарушений, таких как заболевания сердечно-сосудистой системы, нарушения функций мозга, недостаточность органов, ожирение, острый гемодинамический дистресс, вызванный лекарственными препаратами и хирургическими вмешательствами, септический шок. В одном из конкретных аспектов в контексте данного изобретения описано применение гипертонического раствора лактата для лечения нарушений функций мозга.

Предшествующий уровень техники

Молочная кислота, как таковая или в форме ее аниона, лактат-аниона или его солей, нашла широкое применение в области фармакологии. Традиционно лактат-анион используется как буферный агент в композициях для диализа, см., например, Chung et al. Perit. Dial. Int. 2000, 20 Suppl. 5: S57-67, или патент США 6610206. Лактат также является ингредиентом в лактатном растворе Рингера - растворе, который изотоничен крови человека (содержит 130 ммоль/л Na^+ , 5,4 ммоль/л K^+ , 1,85 ммоль/л Ca^{2+} , 27 ммоль/л лактата и 112 ммоль/л Cl^-) и используется в качестве физиологического солевого раствора для внутривенной инфузии при гиповолемии. Кроме того, лактат был описан в патенте США 5100677 как постоянный моноанионный метаболит, выбранный из группы, состоящей из пирувата, лактата, d-бетагидроксипирувата, ацетоацетата, который можно использовать для жидкостной терапии. Согласно этому патенту раствор, содержащий от 0,01 до 2400 ммоль/л L-лактата, можно использовать для парентерального, перорального введения, диализа и ирригационной терапии. Специфическими примерами состояний, которые можно лечить согласно этому патенту США, являются ацидоз, дегидратация, дефицит электролитов крови, шок, недостаточное питание и уремия.

Недавно лактат-анион также был предметом исследований у пациентов, перенесших операции на сердце. В этом исследовании метаболические и гемодинамические эффекты 1М гипертонического раствора лактата (содержащего 90 г лактата и 23 г натрия в одном литре) исследовали в послеоперационном периоде у пациентов, перенесших избирательное аорто-коронарное шунтирование (CABG) (Mustafa, I. and Leverage, X.M. Shock, 18, 306-310, 2002). На основании этого исследования авторы пришли к выводу о том, что гипертонический раствор лактата безопасен и хорошо переносится пациентами, перенесшими хирургическую операцию этого типа.

Сущность изобретения

Однако, несмотря на эти выдающиеся результаты, по-прежнему остается желательным иметь такую лактатсодержащую композицию, которую было бы легко производить, легко использовать, и которая была бы подходящей для широкого круга разнообразных терапевтических применений. Поэтому задача настоящего изобретения состоит в предложении такой композиции.

Эта задача была решена, среди прочего, посредством применения фармацевтической композиции, содержащей L-лактат, как определено в соответствующем независимом пункте формулы изобретения. Такой композицией является фармацевтическая композиция, содержащая от 250 до 2400 ммоль/л L-молочной кислоты или L-лактата и от 2 до 10 ммоль/л калия. В контексте данного изобретения также описано применение гипертонической лактатсодержащей композиции, т.е. композиции, содержащей молочную кислоту или лактат в концентрации от 250 до 2400 ммоль/л, для лечения нарушений функций мозга, таких как травматическое повреждение мозга, церебральная ишемия или нетравматическое поражение мозга. Соответственно, описана подходящая фармацевтическая композиция, используемая для лечения таких нарушений функций мозга, может содержать только лактат или молочную кислоту в специфическом диапазоне концентраций в качестве единственного (фармацевтически активного) компонента, т.е. она может не содержать калия.

Изобретение также основано на неожиданном открытии, состоящем в том, что гипертонические лактатсодержащие композиции (композиции, которые содержат лактат в качестве активного ингредиента в концентрациях, указанных выше) находят разнообразные применения и обладают высокой эффективностью при таких разнородных терапевтических показаниях, как лечение повышенного внутричерепного кровяного давления (ICP) или отека мозга, который может быть вызван травматическим повреждением мозга. Также описано применение такой композиции, содержащей лактат, для лечения острого гемодинамического дистресса, вызванного, например, множественными травмами, шоком или послеоперационными ситуациями.

Сведения, подтверждающие возможность осуществления изобретения

В предпочтительных примерах осуществления изобретения концентрация молочной кислоты или лактат-аниона находится в диапазоне от примерно 350 до примерно 2000 ммоль/л, или от примерно 400 до примерно 1500 ммоль/л, или в диапазоне от примерно 500 до примерно 1500 ммоль/л. В других предпочтительных примерах осуществления концентрации молочной кислоты или лактат-аниона находятся в диапазоне от примерно 800 до примерно 1200 ммоль/л. Было обнаружено, что для некоторых примеров осуществления изобретения наиболее подходящей является концентрация молочной кислоты или лакта-

та, равная примерно 500 или примерно 1000 ммоль/л. Тем не менее, в зависимости от конкретного применения, а также от тяжести состояния и от индивидуума, нуждающегося в лечении, можно выбрать любую подходящую концентрацию лактата в диапазоне от 250 до 2400 ммоль/л. Соответственно, любую концентрацию лактата в этом диапазоне, например 300, 500, 800 или 2200 ммоль/л лактата, можно использовать в комбинации с любыми концентрациями других ингредиентов, которые могут присутствовать в композиции согласно настоящему изобретению, например с любой концентрацией калия, которая находится в диапазоне от 2 до 10 ммоль/л, или с концентрацией кальция, которая находится в диапазоне от примерно 2 до примерно 5 ммоль/л (см. ниже).

В этой связи следует также отметить, что термин «лактат» включает в себя обе энантиомерные формы, т.е. D-лактат и L-лактат, из которых предпочтителен L-лактат. Тем не менее, если D-лактат присутствует в количествах, не оказывающих неблагоприятного или токсического эффекта на пациента, нуждающегося в лечении, то в настоящем изобретении можно также использовать смесь L- и D-лактата. Термин «молочная кислота», соответственно, также включает в себя D-молочную и L-молочную кислоты, и, кроме того, он включает в себя полимерные или олигомерные формы молочной кислоты, например полимолочную кислоту (полилактат). Кроме того, в объем термина «молочная кислота» входят также производные молочной кислоты, такие как сложные эфиры молочной кислоты. Примерами таких сложных эфиров являются метиллактат, этиллактат или сложные эфиры молочной кислоты с полиолами, такими как глицерин. Кроме того, применение смесей молочной кислоты, производных молочной кислоты, таких как ее сложные эфиры, и лактата также входит в объем изобретения, т.е. фармацевтическая композиция может содержать молочную кислоту, полимолочную кислоту и соль - лактат.

Для достижения электронейтральности композиции, используемой согласно настоящему изобретению (особенно в том случае, если композиция имеет форму жидкости) в композиции присутствует также катион, например катион аммония, диметиламмония, диэтиламмония, натрия, или смесь таких катионов, если использован лактат. В некоторых примерах осуществления изобретения в качестве противоиона для лактат-аниона предпочтительно использовать ион натрия, т.е. в этих случаях концентрация натрия идентична выбранной концентрации лактата. По этой причине лактат натрия является предпочтительным соединением, используемым для приготовления композиции, используемой согласно настоящему изобретению. Если используется молочная кислота, то для достижения электронейтральности нет необходимости в присутствии никакого другого катиона (кроме протонов или H_3O^+ , которые образуются при диссоциации молочной кислоты). Однако, если это желательно, то физиологически полезные катионы, описанные ниже, могут присутствовать в дополнение к молочной кислоте, если в качестве активного ингредиента согласно настоящему изобретению использована молочная кислота.

Кроме того, композиция также содержит калий. Было обнаружено, что присутствие калия полезно, в частности, для предотвращения гипокалиемии, которая может возникнуть при лечении только гипертоническим раствором лактата натрия. В некоторых примерах осуществления изобретения концентрация калия в композиции, используемой согласно настоящему изобретению, находится в диапазоне от 2,5 до 6 ммоль/л, тогда как в других примерах осуществления изобретения предпочтительной является концентрация калия, равная примерно 3,5 или примерно 4 ммоль/л.

Композиция, используемая согласно настоящему изобретению, может также содержать кальций в концентрации от примерно 2 до примерно 5 ммоль/л. В некоторых примерах осуществления изобретения, в которых использован кальций, предпочтительна концентрация кальция, лежащая в диапазоне от 2,5 до 4 ммоль/л. Для некоторых применений особо предпочтительна концентрация кальция, равная 2,7 ммоль/л. Было обнаружено, что комбинация метаболизируемого лактат-аниона и иона кальция в определенном диапазоне концентраций резко усиливает гемодинамическую функцию пациента. Например, совместное присутствие лактата и кальция значительно усиливает сокращения сердечной мышцы (из-за инотропного эффекта). Кроме того, эта комбинация снижает тонус как во всем кровеносном русле, так и в сосудах легких (снижение сопротивления сосудов), что приводит к значительному увеличению сердечного выброса, даже у пациентов с сердечной недостаточностью. В этой связи следует отметить, что композиция, описанная в данной работе, оказывает заметное антиишемическое/антиоксидантное действие и поэтому может быть использована для восстановления пострадавших пациентов после ишемически-реперфузионного поражения. В этой связи следует также отметить, что композиция, используемая согласно настоящему изобретению, также оказывает значительное объемное воздействие (восстановление количества жидкости), что превращает ее в привлекательное средство для лечения больных, нуждающихся в инфузии жидкости, например для реанимации. Неожиданно оказалось, что это объемное действие сильнее, чем гемодинамическое действие известных кристаллоидных растворов, таких как раствор маннитола. Было показано, что для получения одинакового гемодинамического действия необходимо всего 50-70% объема этого стандартного раствора (см. пример 2). Такое уменьшение объема приводит, например, к значительному снижению стресса, который представляет для пациента процедура, поскольку почками должно быть очищено меньше жидкости, или потому, что снижаются риски возникновения опуханий и отеков. Соответственно, композиция, используемая согласно настоящему изобретению, может значительно снизить вероятные побочные эффекты лечения. Наконец, неожиданно было обнаружено, что композиция, используемая согласно настоящему изобретению, способна сильно снижать внутри-

черепное давление во время его острого повышения (из-за травмы мозга). Было показано, что это снижение является более выраженным и более длительным, чем действие маннитола - стандартного препарата для лечения этого расстройства, который использовали до настоящего времени (см. пример 2).

Кроме вышеописанных компонентов, композиция, используемая согласно настоящему изобретению, обычно содержит хлорид (Cl^-) в качестве отрицательно заряженного противоиона для катионов калия и кальция.

Согласно описанному выше, композицию согласно настоящему изобретению предпочтительно использовать в виде водного раствора.

В одном особо предпочтительном примере осуществления изобретения композиция, используемая согласно настоящему изобретению, содержит вышеуказанные ингредиенты в следующих концентрациях:

1000 ммоль/л лактата,
9,4 ммоль/л хлорида (Cl^-),
4 ммоль/л калия (K^+),
2,7 ммоль/л кальция (Ca^{2+}) и
1000 ммоль/л натрия (Na^+).

В другом особо предпочтительном примере осуществления изобретения композиция содержит эти ингредиенты в следующих концентрациях:

1000 ммоль/л лактата,
8,9 ммоль/л хлорида (Cl^-),
3,5 ммоль/л калия (K^+),
2,7 ммоль/л кальция (Ca^{2+}) и
1000 ммоль/л натрия (Na^+).

В следующем особо предпочтительном примере осуществления изобретения в композиции использованы следующие концентрации:

500 ммоль/л лактата,
8,9-9,4 ммоль/л хлорида (Cl^-),
3,5-4 ммоль/л калия (K^+),
2,7 ммоль/л кальция (Ca^{2+}) и
500 ммоль/л натрия (Na^+).

Еще в одном примере предпочтительного осуществления изобретения в композиции использованы следующие концентрации:

750 ммоль/л лактата,
8,9-9,4 ммоль/л хлорида (Cl^-),
3,5-4 ммоль/л калия (K^+),
2,7 ммоль/л кальция (Ca^{2+}) и
750 ммоль/л натрия (Na^+).

Композиция может также содержать другие ингредиенты, например, другие физиологически активные катионы, такие как магний или цинк. Магний может присутствовать в концентрации примерно до 3-4 ммоль/л. Композиция может также содержать фосфат, в дополнение к этим физиологически активным катионам или независимо от их присутствия. Фосфат может быть добавлен в любой подходящей форме, например в виде первичного кислого фосфата или вторичного кислого фосфата. Примерами подходящих фосфатных солей являются NaH_2PO_4 и Na_2HPO_4 . Если фосфат присутствует, его обычно используют в концентрации до 5 ммоль/л. Другим соединением, которое также может быть добавлено к композиции согласно настоящему изобретению в концентрации примерно до 5 ммоль/л, является АТФ. АТФ может быть использована в форме ее магниевой соли.

Другими подходящими добавками, которые могут быть включены в композицию, являются вещества, оказывающие осмотический эффект (осмолиты и онкотические вещества) и, соответственно, способные усиливать осмотический эффект композиции согласно настоящему изобретению. Примерами таких осмолитов и онкотических веществ являются углеводные соединения, желатин, белки сыворотки, такие как альбумин, или их смеси. Примерами подходящих углеводных соединений являются сорбит, ксилит, декстроза, полидекстроза, модифицированный и немодифицированный крахмал, например гидроксиэтилкрахмал (HES), или смеси этих углеводных соединений. Эти углеводы могут обычно присутствовать в концентрации примерно до 10% (масса/объем). Например, типичная концентрация гидроксиэтилкрахмала равна 6% (масса/объем). Если в качестве добавки выбрано другое онкотическое вещество, например желатин, оно обычно присутствует в количестве, примерно равном 3,5 или 4%.

Как уже отмечено, описанную композицию можно использовать в широком диапазоне терапевтических применений. Ее можно, например, использовать для лечения поражений мозга. Также ее можно использовать для лечения заболевания или состояния, выбранного из коронарных заболеваний, недостаточности органов, ожирения и острого гемодинамического дистресса, вызванного лекарственными препаратами или хирургическими вмешательствами. Композицию можно также использовать для реанимации и для внутриоперационного лечения пациентов. Соответственно, композицию согласно настоящему изобретению можно использовать в экстренных случаях (например, для лечения повышенного внутричерепного давле-

ния, что подробно обсуждается ниже), в качестве средства для палат интенсивной терапии (ICU), а также в качестве парентеральной пищевой добавки для пациентов с ожирением или гиперкатаболизмом.

Терапевтическим применением, представляющим особый интерес, является применение описанной фармацевтической композиции для лечения поражений мозга. В этом случае в композиции, используемой согласно настоящему изобретению, необходимо присутствие только лактата и/или молочной кислоты. Примерами таких поражений мозга являются травматическое повреждение мозга, церебральная ишемия или нетравматическое повреждение мозга, метаболические расстройства, связанные с дисфункцией мозга, и осложнения, связанные с хирургическими операциями.

В одном из примеров осуществления изобретения описанную композицию используют для лечения травматического повреждения мозга, в частности, закрытой или открытой черепно-мозговой травмы (ССТ). Неожиданно для авторов настоящего изобретения, было обнаружено, что фармацевтическая композиция, используемая согласно настоящему изобретению, не только способна значительно снизить повышение внутричерепного давления (ICP, ВЧД), вызванное травматическим повреждением мозга, но ее эффективность превышает эффективность маннитола, использование которого является стандартным осмотерапевтическим приемом для снижения повышенного ВЧД.

Кроме того, композиция, используемая согласно настоящему изобретению, может быть также введена пациенту, страдающему нетравматическим поражением мозга, таким как инсульт или повреждение холодом, или пациенту, имеющему метаболическое нарушение, сопровождающееся дисфункцией мозга, например печеночную или гипогликемическую кому. Благодаря сильному осмотическому эффекту, композицию согласно настоящему изобретению можно использовать для лечения любого (внутриклеточного) отека мозга, вызванного травматическим или нетравматическим повреждением мозга (расстройством функций), чтобы уменьшить этот отек.

Примерами заболеваний сердечно-сосудистой системы или заболеваний коронарных сосудов, которые можно лечить композицией согласно настоящему изобретению, являются ишемия миокарда, дисфункция сердца, сердечные и сосудистые осложнения диабета, острый инфаркт, ишемически-реперфузионные повреждения или осложнения атеросклероза.

Поскольку композиция обычно оказывает антиишемический эффект, ее можно также использовать для лечения пациентов, страдающих от недостаточности какого-либо органа. Примерами специфической органной недостаточности, которую можно лечить, являются, но не ограничиваются этим, почечная недостаточность, недостаточность печени или сердечная недостаточность. Кроме того, композицией согласно настоящему изобретению можно, например, лечить кардиогенный шок, вызванный сердечной недостаточностью.

Было обнаружено, что описанную композицию можно использовать для лечения любой формы острого гемодинамического дистресса. Этот острый стресс может быть вызван, например, множественными травмами, послеоперационными состояниями, септическим шоком, респираторными заболеваниями или синдромом острого респираторного дистресса.

В соответствии с вышеописанным, композицию согласно настоящему изобретению обычно вводят в виде жидкости. Для этой цели может быть использован любой подходящий способ введения жидкости пациенту. Предпочтительно, композицию следует вводить парентерально посредством инфузии или инъекции (например, посредством внутривенного, внутримышечного или внутрикожного введения). При внутривенном введении композиция может быть введена в виде болюсной инфузии или болюсной инъекции. Типичная максимальная дневная доза лактата находится в диапазоне от примерно 4,5 до 7,5 ммоль/кг массы тела/день, или, в пересчете на массу тела, равную 70 кг, она составляет 0,315-0,525 моль лактата/день. В том случае, если для лечения пациента используется композиция, содержащая 500 мМ лактата, как описано в настоящем изобретении, можно вводить количество, равное 4,5 ммоль/кг массы тела в день, посредством болюсной инфузии в течение 15-20 мин с использованием дозы от 3 до 5 мл раствора/кг массы тела. Конечно, можно использовать и другие дозы, в зависимости от специфического состояния и пациента, подлежащих лечению. Для лечения инсульта типичная доза композиции, содержащей 500 мМ лактата, равна 10 мл раствора/кг массы тела/ч, т.е. 5 ммоль/кг массы тела/ч. Соответственно, если используется 1М раствор лактата, то же количество лактата может быть введено со скоростью 5 мл/кг массы тела/ч. Если в композиции использован полилактат, предпочтительным путем введения является пероральное введение.

В контексте изобретения также описан способ приготовления фармацевтической композиции, содержащей 250-2000 ммоль/л молочной кислоты или лактата, 2-10 ммоль/л калия и, если он используется, также 2-5 ммоль/л кальция. Этот способ включает в себя в предпочтительном примере осуществления изобретения обеспечение соответствующих количеств лактата натрия или молочной кислоты, хлорида калия и, факультативно, хлорида кальция и растворение этих соединений в фармацевтически приемлемом растворителе. В этой связи следует отметить, что ингредиенты, необходимые для приготовления жидкой композиции, используемой согласно настоящему изобретению, например лактат натрия, молочная кислота, хлорид кальция и хлорид калия могут быть также смешаны в форме твердых веществ, а затем эту смесь можно растворить в фармацевтически приемлемом растворителе непосредственно перед введением нуждающемуся в ней пациенту. Соответственно, применение фармацевтической композиции,

содержащей лактат или молочную кислоту и калий (и, факультативно, также дополнительные ингредиенты, такие как кальций или магний или осмолитический агент), в твердой форме, также входит в объем настоящего изобретения. При некоторых обстоятельствах, например если ограничен размер склада, приготовление твердой смеси компонентов композиции согласно настоящему изобретению с последующим приготовлением из нее жидкости по мере необходимости может быть преимуществом.

В принципе, для приготовления композиции, используемой согласно настоящему изобретению, может быть использована любая подходящая комбинация соединений, дающая композицию желаемого состава. Например, композиция может быть приготовлена из молочной кислоты, лактата натрия, хлорида кальция ($\times 2\text{H}_2\text{O}$) и хлорида калия. Альтернативно, для приготовления композиции может быть также использована смесь лактата кальция, лактата натрия и хлорида натрия.

Растворителем может быть любой подходящий фармацевтически приемлемый растворитель, например вода или смесь воды с органическим растворителем, таким как этанол, если этот растворитель способен растворять твердые компоненты, в частности компоненты композиции, в заданных количествах. В типичном случае растворителем является деионизированная, один или два раза дистиллированная или профильтрованная через микрофильтр вода такой степени чистоты, которая приемлема для фармацевтических композиций. Приготовленная на ней жидкая композиция может быть дополнительно обработана, например, посредством тепловой стерилизации или стерилизующей фильтрации перед введением пациенту. Примером предпочтительного растворителя/фармацевтического носителя, используемого для приготовления композиции, используемой согласно настоящему изобретению, является стерильная вода для инъекций (WFI) по классификации Фармакопеи Соединенных Штатов Америки (USP).

Изобретение далее проиллюстрировано приложенными рисунками и последующими не ограничивающими его примерами.

Краткое описание графических материалов

Фиг. 1 демонстрирует изменение внутричерепного давления в группе из 12 пациентов, перенесших травму мозга, после получения ими инфузии композиции, используемой согласно настоящему изобретению, (черные квадратики, состав композиции - 500 ммоль/л лактата, 9,4 ммоль/л Cl^- , 4 ммоль/л K^+ , 2,7 ммоль/л Ca^{2+} и 500 ммоль/л Na^+) по сравнению с группой из 12 пациентов, также перенесших травму мозга, которые получали стандартное лечение маннитолом (пустые квадратики).

Фиг. 2 демонстрирует частоту выживания (выживаемость) в группе из 12 пациентов, перенесших травму мозга, которых лечили композицией, используемой согласно настоящему изобретению, по сравнению с группой из 12 пациентов, получавших лечение маннитолом.

Фиг. 3 демонстрирует изменение осмолярности крови и изменение гематокрита (Hct) и концентрации гемоглобина в крови при лечении композицией, используемой согласно настоящему изобретению (пустые столбики), по сравнению со стандартным лечением маннитолом (черные столбики).

Фиг. 4 демонстрирует изменение перфузионного давления в мозге в группе из 12 пациентов, перенесших травму мозга, которые получали лечение композицией, используемой согласно настоящему изобретению (пустые столбики), по сравнению с группой пациентов, получавших лечение маннитолом (черные столбики).

Описание примеров осуществления изобретения

Пример 1. Приготовление фармацевтической композиции.

500 л композиции, содержащей следующие компоненты в следующих концентрациях: 500 ммоль/л лактата, 9,4 ммоль/л хлорида (Cl^-), 4 ммоль/л калия (K^+), 2,7 ммоль/л кальция (Ca^{2+}) и 500 ммоль/л натрия (Na^+) (что дает осмолярность, равную 1008 ммоль/л), было приготовлено с использованием раствора L-лактата натрия (50 мас.%), $\text{CaCl}_2 \times 2\text{H}_2\text{O}$ (чистота 96,5%), KCl (чистота 99,85%) и воды для инъекций следующим образом:

400 кг воды для инъекций налили в стерилизованный бак для смешивания при температуре от 30 до 40°C. Затем при перемешивании было непрерывно добавлено 103,6 кг хлорида кальция, 56,2 кг раствора лактата и 150 кг хлорида калия. После завершения добавления ингредиентов перемешивание продолжали в течение 45 мин при 38°C. Затем добавили остальные 56,60 кг воды для инъекций с получением композиции, имевшей указанные концентрации.

Пример 2. Лечение повышенного внутричерепного давления, вызванного травмой мозга.

В этом исследовании фармацевтическую композицию, приготовленную так, как описано в примере 1 (и содержащую 500 ммоль/л лактата, 9,4 ммоль/л хлорида (Cl^-), 4 ммоль/л калия (K^+), 2,7 ммоль/л кальция (Ca^{2+}) и 500 ммоль/л натрия (Na^+)), использовали для лечения пациентов, перенесших повреждение мозга (травму мозга). В это исследование были включены пациенты, демографические данные которых приведены в табл. 1, перенесшие тяжелую травму головы (с оценкой по шкале комы Глазго (GCS) ≤ 9 или аномальными результатами компьютерно-томографического (КТ) сканирования мозга), которые получали лечение указанной композицией или стандартным раствором маннитола (20%, масса/объем), если у них обнаруживалось внутричерепное давление (ICP) ≤ 20 мм рт.ст. (которое считается опасным для жизни). С этой целью композицию, используемую согласно настоящему изобретению, или маннитол вводили (инфузировали) группам, каждая из которых содержала по двенадцать пациентов, и измеряли

ВЧД через каждые 15 мин. Если ВЧД пациента повышалось до 30 мм рт.ст. или не снижалось более чем на 5 мм рт.ст., процедуру заменяли на противоположную, т.е. если лечение пациента маннитолом не приводило к успеху, то пациент получал инфузию гипертонического раствора лактата согласно настоящему изобретению, и наоборот.

Таблица 1
Демографические данные (среднее значение±стандартная ошибка среднего)
пациентов, получавших лечение

	Группа, получавшая лечение маннитолом	Группа, получавшая лечение гипертоническим раствором лактата
Возраст (в годах)	35 ± 4	39,6 ± 4,9
Оценка тяжести состояния (IGS II)	43,8 ± 3,6	48,7 ± 2,6
GCS	5,4 ± 0,5	5,2 ± 0,5
КТ-сканирование (TDB)	3 ± 0,2	5,2 ± 0,5
Количество эпизодов ICH	25	26

GCS = Шкалы комы Глазго,

ICH = Внутречерепная гипертензия.

Результаты этого исследования, в котором 12 пациентов получили лечение маннитолом или гипертоническим раствором лактата, используемым согласно настоящему изобретению, показаны на фиг. 1-4 и в табл. 2-5.

Таблица 2
Результаты лечения

	Группа, получавшая лечение маннитолом, n = 11	Группа, получавшая лечение гипертоническим раствором лактата, n = 13
Число выживших	7 из 11	12 из 13
Число замен препарата	4 из 11	6 из 13
Число успешных процедур (из общего числа процедур)	14 из 25	19 из 26
Число успешных процедур (только первая процедура)	5 из 11	11 из 13

Таблица 3
Внутречерепное давление (ВЧД) и CPP до и после лечения

	Группа, получавшая лечение маннитолом, n = 25	Группа, получавшая лечение гипертоническим раствором лактата, n = 26
ВЧД (мм рт. ст.) до лечения	31 ± 1,8	31,9 ± 2,5
ВЧД (мм рт. ст.) после лечения	25,7 ± 1,7**	25,2 ± 1,9**
CPP (мм рт. ст.) до лечения	67,6 ± 2,2	65,8 ± 2,3
CPP (мм рт. ст.) после лечения	73,2 ± 2,4	72,3 ± 2,3

**p≤0,01 (парный Т-тест, сравнение внутри одной группы до и после лечения)

CPP = перфузионное мозговое давление

Таблица 4

	Группа, получавшая лечение маннитолом, n = 25	Группа, получавшая лечение гипертоническим раствором лактата, n = 26
Осмотическое давление (мОсм/кг) до лечения	299 ± 2,6	298,5 ± 1,6
Осмотическое давление (мОсм/кг) после лечения	302 ± 2,5**	300,0 ± 1,9
Артериальный Hte (%) до лечения	32,7 ± 1,1	32,0 ± 0,9
Артериальный Hte (%) после лечения	31,6 ± 1,1**	31,0 ± 0,9

Hte = гематокрит

Таблица 5

	Группа, получавшая лечение маннитолом, n = 25		Группа, получавшая лечение гипертоническим раствором лактата, n = 26	
	До	После	До	После
pH артериальной крови	7,39 ± 0,02	7,39 ± 0,02	7,38 ± 0,02	7,42 ± 0,01**
pH венозной крови	7,34 ± 0,01	7,34 ± 0,01	7,33 ± 0,01	7,37 ± 0,01**
Общее содержание CO ₂ (мм рт. ст.) в артериальной крови	21,5 ± 0,6	21,6 ± 0,6	23,2 ± 0,6	24,0 ± 0,7***
Общее содержание CO ₂ (мм рт. ст.) в венозной крови	22,9 ± 0,7	22,5 ± 0,8	24,5 ± 0,7	25,8 ± 0,7**
Насыщение O ₂ (%) артериальной крови	99,3 ± 0,8	99,4 ± 0,6	98,9 ± 0,3	99,0 ± 0,3
Насыщение O ₂ (%) венозной крови	75,2 ± 1,6	77,5 ± 1,3**	74,5 ± 1,3**	77,2 ± 1,6**

**p≤0,01 (парный Т-тест, сравнение внутри одной группы до и после лечения)

***p≤0,01 (парный Т-тест, сравнение внутри одной группы до и после лечения)

Как проиллюстрировано на фиг. 1, введение маннитола и 0,5 М раствора лактата согласно настоящему изобретению (который использован в качестве примера для демонстрации эффективности гипертонического раствора лактата, содержащего от 250 до 2400 ммоль/л лактата или молочной кислоты) приводило к снижению внутричерепного давления примерно на 20% в течение первых 30 мин после введения. Однако, в то время, как маннитол демонстрировал типичный известный «эффект отдачи», означающий, что ВЧД постоянно повышалось в течение следующих 3,5 ч после введения до примерно 90% от начального ВЧД до лечения, то, неожиданно для авторов изобретения, после введения гипертонического раствора лактата ВЧД после первых 30 мин снижалось дальше, что показывает, что лечение гипертоническим раствором лактата оказывает длительное воздействие. Сходным образом, как показано на фиг. 4, введение раствора лактата согласно настоящему изобретению приводило к большему изменению перфузионного мозгового давления (фиг. 4, см. также табл. 3).

Эта длительная и повышенная эффективность 0,5М раствора лактата в отношении снижения ВЧД, обнаруженная в данном исследовании, обеспечивает еще одно значительное преимущество. А именно, без каких-либо осложнений можно ввести вторую дозу 0,5 М раствора лактата для дальнейшего снижения ВЧД и, соответственно, для продолжения лечения - то, что вряд ли возможно при стандартном лечении маннитолом. В соответствии с большей способностью лактата к снижению ВЧД, 11 из 12 пациентов, которые получили лечение 0,5 М раствором лактата натрия согласно настоящему изобретению, выжили после травмы мозга, тогда как в результате стандартного лечения маннитолом удалось выжить всего лишь 7 пациентам (фиг. 2, табл. 2). Фиг. 3 и табл. 4 показывают, что применение гипертонического раствора лактата имеет дополнительные преимущества, по сравнению с лечением маннитолом. В то время как осмолярность крови в результате введения маннитола изменялась более чем на 1% (до значения, превышавшего 101%), то в результате введения 1М раствора лактата натрия согласно настоящему изобретению с той же осмолярностью осмолярность крови изменялась всего на 0,5%. Тем не менее, относительная разница в изменении на 50% (с учетом возрастания, вызванного маннитолом) является важной, в частности потому, что меньшее увеличение осмолярности при использовании раствора лактата согласно настоящему изобретению приводит к значительно большему снижению ВЧД. Это также видно при определении гематокрита и концентраций гемоглобина, что показано на фиг. 3 и в табл. 4. Снижение этих значений более чем на 3%, т.е. до 97% от исходного уровня, при лечении маннитолом указывает на довольно значительное разведение крови при инфузии маннитола. В противоположность этому и несмотря на большую эффективность, введение такого же объема 0,5 М раствора лактата натрия привело к снижению гематокрита и уровня гемоглобина всего до примерно 98,5%. Это означает, что гипертонический раствор лактата, например 0,5М раствор (или раствор с любой другой концентрацией в диапазоне от 250 до 2000 мМ, определенной в данном изобретении), не оказывает такого эффекта разведения и, что еще более важно, необходимо вводить меньше инфузионной жидкости. Это, в свою очередь, означает, что побочные эффекты, обусловленные получением дополнительного количества жидкости пациентом, который уже тяжело пострадал и ослаблен из-за травматического повреждения мозга, будут значительно меньше. В свою очередь, это сопровождается значительно меньшими рисками развития (дополнительного) отека мозга, связанного с лечением.

Не желая быть связанными теорией, авторы изобретения полагают, что преимущества лактата обусловлены другим способом его действия, по сравнению с маннитолом. Маннитол не может проникнуть в пораженные клетки мозга и не метаболизируется. Соответственно, маннитол оказывает свое действие исключительно за счет осмотического эффекта, т.е. пока осмотическое давление в кровотоке и внекле-

точном пространстве выше ВЧД, вода будет переходить из внутриклеточного пространства во внеклеточное пространство, а следовательно в кровоток и внеклеточное пространство, из-за разности осмотических давлений. Когда маннитол выводится из кровотока с мочой, разница осмотических давлений уменьшается, что приводит к обратному оттоку воды в клеточное пространство и, за счет этого, к известному «эффекту отдачи». В этой связи следует также отметить, что именно эта разница давлений является той причиной, по которой маннитол можно вводить только два раза, так как разница осмотических давлений крови и мозга уменьшается с каждым введением. В противоположность этому, авторы изобретения полагают, что лактат захватывается и метаболизируется любыми клетками, содержащими митохондрии, включая клетки мозга, в течение первых примерно 4 ч после введения. Однако метаболизируется только лактат-анион (конечными продуктами метаболического пути являются диоксид углерода и вода), тогда как соответствующий противоион, например натрий, остается во внеклеточной жидкости. Для достижения электронейтральности хлорид транспортируется совместно с водой в межклеточное пространство. Это действие показано в двух группах по 40 пациентов в каждой (см. фиг. 8) при исследовании действия на концентрацию хлорида в плазме после инфузии эквимоларных количеств лактата натрия и хлорида натрия (2,5 ммоль/кг массы тела в течение 15 мин). Повышение концентрации хлорида в крови было большим в группе, получившей хлорид натрия, по сравнению с группой, получившей лактат натрия. Однако после введения лактата натрия происходило достоверное повышение концентрации хлорида, что показывает, что хлорид перемещается из внутриклеточной среды во внеклеточную жидкость, так как в случае введения лактата натрия хлорид не вводили. Таким образом, при использовании гипертонической композиции, содержащей лактат, согласно настоящему изобретению потеря воды клеткой обусловлена снижением осмолярности клетки. Поэтому не будет наблюдаться «эффект отдачи», и, соответственно, это обеспечивает возможность введения второй дозы лактата. Наконец, было отмечено, что потребление лактат-иона и повышение концентрации натрия в организме также полезно для предотвращения ацидоза.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение композиции, содержащей от 250 до 2400 ммоль/л L-молочной кислоты или L-лактата и от 2 до 10 ммоль/л иона калия, в качестве ингредиента для производства фармацевтической композиции для лечения отека мозга, причем отек мозга вызван травматическим или нетравматическим повреждением мозга.
2. Применение композиции, содержащей от 250 до 2400 ммоль/л L-молочной кислоты или L-лактата и от 2 до 10 ммоль/л иона калия, в качестве ингредиента для производства фармацевтической композиции для лечения травматического повреждения мозга, причем травматическое повреждение мозга является закрытой или открытой черепно-мозговой травмой.
3. Применение композиции, содержащей от 250 до 2400 ммоль/л L-молочной кислоты или L-лактата и от 2 до 10 ммоль/л иона калия, в качестве ингредиента для производства фармацевтической композиции для лечения нетравматического повреждения мозга, причем нетравматическое повреждение мозга является инсультом или повреждением, вызванным холодом.
4. Применение по п.1, отличающееся тем, что травматическое повреждение мозга является закрытой или открытой черепно-мозговой травмой.
5. Применение по п.1 или 3, отличающееся тем, что производится снижение повышенного внутричерепного давления, вызванного травматическим повреждением мозга.
6. Применение по п.1, отличающееся тем, что нетравматическое повреждение мозга является инсультом или повреждением, вызванным холодом.
7. Применение по любому из пп.1-6, отличающееся тем, что концентрация L-молочной кислоты или L-лактата находится в диапазоне от 400 до 1500 ммоль/л.
8. Применение по п.7, отличающееся тем, что концентрация L-молочной кислоты или L-лактата находится в диапазоне от 500 до 1500 ммоль/л.
9. Применение по п.8, отличающееся тем, что концентрация L-молочной кислоты или L-лактата находится в диапазоне от 800 до 1200 ммоль/л.
10. Применение по п.9, отличающееся тем, что концентрация L-молочной кислоты или L-лактата равна 1000 ммоль/л.
11. Применение по любому из пп.1-10, отличающееся тем, что в качестве противоиона для L-лактата используется ион натрия (Na^+).
12. Применение по любому из пп.1-11, отличающееся тем, что композиция дополнительно содержит ион калия в концентрации от 2,5 до 6 ммоль/л.
13. Применение по любому из пп.1-12, отличающееся тем, что композиция дополнительно содержит ион кальция в концентрации от 2 до 5 ммоль/л.
14. Применение по любому из пп.1-13, отличающееся тем, что концентрация иона кальция находится в диапазоне от 2,5 до 4 ммоль/л.

15. Применение по любому из пп.1-14, отличающееся тем, что композиция является водным раствором.

16. Применение по любому из пп.1-15, отличающееся тем, что композиция содержит следующие компоненты в концентрации:

1000 ммоль/л L-лактата,
9,4 ммоль/л хлорида (Cl^-),
4 ммоль/л калия (K^+),
2,7 ммоль/л кальция (Ca^{2+}) и
1000 ммоль/л натрия (Na^+).

17. Применение по любому из пп.1-15, отличающееся тем, что композиция содержит следующие компоненты в концентрации:

1000 ммоль/л L-лактата,
8,9 ммоль/л хлорида (Cl^-),
3,5 ммоль/л калия (K^+),
2,7 ммоль/л кальция (Ca^{2+}) и
1000 ммоль/л натрия (Na^+).

18. Применение по любому из пп.1-15, отличающееся тем, что композиция содержит следующие компоненты в концентрации:

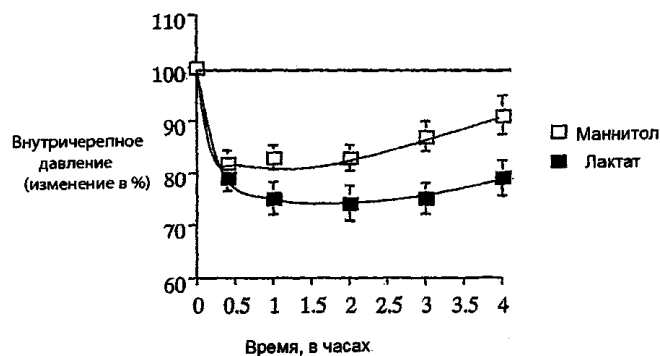
500 ммоль/л L-лактата,
9,4 ммоль/л хлорида (Cl^-),
4 ммоль/л калия (K^+),
2,7 ммоль/л кальция (Ca^{2+}) и
500 ммоль/л натрия (Na^+).

19. Применение по любому из пп.1-15, отличающееся тем, что композиция содержит следующие компоненты в концентрации:

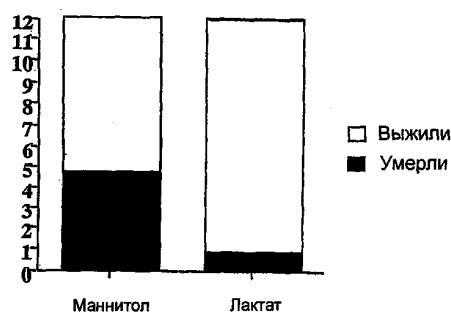
500 ммоль/л L-лактата,
8,9 ммоль/л хлорида (Cl^-),
3,5 ммоль/л калия (K^+),
2,7 ммоль/л кальция (Ca^{2+}) и
500 ммоль/л натрия (Na^+).

20. Применение по любому из пп.1-19, отличающееся тем, что композиция дополнительно содержит осмолит, выбранный из углеводного соединения, желатина, белка сыворотки и их смесей.

21. Применение по п.20, отличающееся тем, что углеводное соединение является декстрозой, полидекстрозой, гидроксиптилкрахмалом, сорбитом, ксилитом или их смесью.

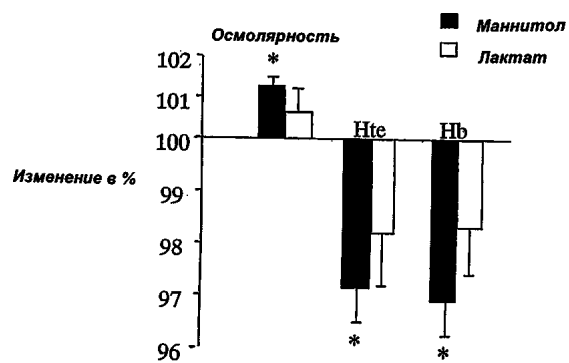


Фиг. 1



Выживание $p = 0,07$

Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4

