



(51) МПК

A61K 9/08 (2006.01)*A61K 31/195* (2006.01)*A61K 33/30* (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2003117716/15, 14.11.2001

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
14.11.2001(30) Конвенционный приоритет:
17.11.2000 DE 10057290.1

(43) Дата публикации заявки: 10.12.2004

(45) Опубликовано: 27.03.2007 Бюл. № 9

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: WO 9209277, 11.06.1992. WO 9414458,
07.07.1994. EP 0756827, 05.02.1997. US
6124486, 26.11.2000. EP 0891719, 20.01.1999.(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
17.06.2003(86) Заявка РСТ:
EP 01/13163 (14.11.2001)(87) Публикация РСТ:
WO 02/39978 (23.05.2002)

Адрес для переписки:
129010, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. Е.Е.Назиной, рег. № 517

(72) Автор(ы):

КЕССЛЕР Барбара (DE),

РИДЕЛЬ Ангелика (DE),

ЗУХНЕР Ульрих (DE)

(73) Патентообладатель(и):

ФРЕЗЕНИУС КАБИ ДОЙЧЛАНД ГМБХ (DE)

(54) ЭНТЕРАЛЬНО ВВОДИМАЯ ДОБАВКА ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ПИТАНИЯ ИЛИ
ЧАСТИЧНОГО ЭНТЕРАЛЬНОГО/ОРАЛЬНОГО ПИТАНИЯ В СЛУЧАЕ КРИТИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ,
ХРОНИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ И БОЛЬНЫХ С НЕДОСТАТОЧНЫМ ПИТАНИЕМ

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, в частности к энтерально вводимой добавке для сохранения или восстановления интестинального кишечного барьера критических или хронических больных, а также пациентов с неполноценным питанием. Она содержит в виде раствора соответственно в расчете на суточную дозу а) глутамин и/или предшественник глутамина в количестве в

пределах от 15 г до 70 г; б) по меньшей мере два представителя из группы действующих как антиоксиданты веществ и с) жирные кислоты с короткой цепью и/или предшественники жирных кислот с короткой цепью в количестве 0,5-10 г. Изобретение обеспечивает повышение сохранения или восстановления функции кишечного барьера. 3 н. и 21 з.п. ф-лы, 1 табл.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

A61K 9/08 (2006.01)*A61K 31/195* (2006.01)*A61K 33/30* (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2003117716/15, 14.11.2001**(24) Effective date for property rights: **14.11.2001**(30) Priority:
17.11.2000 DE 10057290.1(43) Application published: **10.12.2004**(45) Date of publication: **27.03.2007 Bull. 9**(85) Commencement of national phase: **17.06.2003**(86) PCT application:
EP 01/13163 (14.11.2001)(87) PCT publication:
WO 02/39978 (23.05.2002)Mail address:
**129010, Moskva, ul. B.Spasskaja, 25, str.3,
OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i
Partnery", pat.pov. E.E.Nazinoj, reg. № 517**(72) Inventor(s):
**KESSLER Barbara (DE),
RIDEL' Angelika (DE),
ZUKhNER Ul'rikh (DE)**(73) Proprietor(s):
FREZENIUS KABI DOJChLAND GMBKh (DE)**(54) ENTERALLY ADMINISTRATED SUPPLEMENT FOR PARENTERAL NUTRITION OR PARTIAL ENTERAL/ORAL NUTRITION IN CASE WITH CRITICALLY ILL PATIENTS, CHRONIC PATIENTS AND PATIENTS WITH DEFICIENT NUTRITION**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention relates to an enterally administrated supplement used for retention or recovery intestinal barrier in critically ill patients or chronic patients and in patients with deficient nutrition. Supplement contains the following components as a solution and measured for a daily dose, respectively: (a) glutamine and/or glutamine precursor taken in the amount

from 15 g to 70 g; (b) at least two representatives from group of substances acting as antioxidants taken in the amount, and (c) saturated acids with short chain and/or saturated acid precursors in the amount 0.5-10 g. Invention provides enhancing retention or recovery of intestine barrier function.

EFFECT: valuable medicinal properties of supplement.

24 cl, 1 tbl, 3 ex

Настоящее изобретение относится к энтерально вводимому или применяемому в случае критических больных (больные в состоянии кризиса болезни, требующие интенсивной терапии, или оперативные больные), хронических больных или больных с неполноценным питанием, дополнительно к парентеральному или недостаточному оральному питанию, 5
5 дополнительно питанию (в дальнейшем называемому как добавка), с помощью которого тяжелые нарушения кишечного барьера можно либо предотвращать, либо лечить после их возникновения.

Кишечный барьер согласно изобретению охватывает не только эпителиальные слои интестинальной слизистой оболочки, но и также микрофлору, перистальтику, 10
10 продуцирование слизи, а также региональную иммунную защиту в качестве компонента "хорошо ассоциированной лимфоидной ткани" (GALT). Кишечный барьер вместе с тем представляет собой первую разделительную линию в отношении угрожающего проникновения патогенных микроорганизмов и токсинов, в дальнейшем называемого транслокацией. Значение "ухода" за ним уже было показано в связи с ранней кишечной 15
15 диетотерапией критического больного.

Угрожающие жизни нарушения функций других органов, как, в особенности, сердца, легких и почек, в настоящее время можно компенсировать путем замены органа или за счет других терапевтических вмешательств. Для кишечника это неприемлемо. "Кишечник" с его жизненно важными барьерными функциями в случае вышеуказанных групп пациентов 20
20 часто становится самым критическим органом.

В качестве критических больных или самых тяжелых больных согласно изобретению рассматривают пациентов с картинами болезней, которые появляются, например, при тяжелых инфекциях и травмах, множественных травмах, острых лучевых поражениях, тяжелых ожогах, также в случае обширных операций, которые протекают с нарушениями 25
25 витальных функций, как, например, дыхание, стабильность гемодинамики или элиминационные функции. В качестве хронических больных согласно изобретению рассматривают пациентов с доброкачественными или злокачественными хроническими изнуряющими картинами болезней, которые протекают без опасности для витальных функций. Также эти пациенты из-за неудовлетворительного переваривания и ассимиляции 30
30 часто только в недостаточной степени получают обычное энтеральное/оральное питание, как, например, при хронических воспалительных заболеваниях кишечника с угнетенной иммунной системой (болезнь Крона или неспецифический язвенный колит) или, например, в случае онкологических больных. В качестве больных с неполноценным питанием согласно изобретению рассматривают пациентов, которые по самым различным причинам 35
35 сами не могут в достаточной мере воспринимать пищу, как, например, гериатрические пациенты с неполноценным питанием. При начальном уходе за тяжело травмированными пациентами достигнуты большие успехи. Об этом впечатляюще свидетельствует снижение ранней смертности этих пациентов. Поздняя смертность тяжело травмированных критических больных, однако, сохраняется вследствие высокой 40
40 частоты новых случаев заболевания сепсисом и отказа в функционировании многочисленных органов (MOV). Разрыв целостности интестинального кишечного барьера желудочно-кишечного тракта признан как существенное место проникновения возбудителей болезней и токсинов. После "транслокации" живых бактерий, а также токсинов через стенку кишки в портальное кровообращение последовательно происходит 45
45 их проникновение также в другие органы, как печень и легкие. В особенности купферовы клетки ретикулоэндотелиальной системы печени, а также альвеолярные макрофаги легких участвуют в медиации возникающего затем ответа на стресс. Они известны как места продуцирования способствующих воспалению медиаторов, как, например, интерлейкины II-1, II-2, фактор некроза опухоли TNF- α и простагландин E₂. Эти медиаторы являются 50
50 причиной и модуляторами клинически "внушительной" генерализованной воспалительной реакции, которую в дальнейшем называют как "синдром ответа на системное воспаление" (SIRS). Очень упрощенно обобщены представления о системном воспалении висцерального происхождения по основному принципу "кишечник в качестве стартера" и

"печень в качестве мотора" в отношении отказа в функционировании многочисленных органов.

Согласно новым научным выводам, диетотерапевтические факторы, как, например, состояния неполноценного питания или отсутствующее энтеральное питание, оказывают влияние как способствующие на возникновение бактериальных транслокационных феноменов. Это в особенности относится к критическому больному, который за счет интестинальной рецидивирующей гипоперфузии и последовательного образования свободных радикалов во время реперфузии подвергается высокому риску нарушения интестинального кишечного барьера. В возрастающей мере становится ясным, что кишечные "мероприятия" в отношении питания могут вносить важный вклад в сохранение структуры и функции интестинальной слизистой оболочки. Сверх того, имеется бесспорное указание на то, что за счет кишечного ввода субстрата можно сводить к минимуму опасности бактериальной транслокации, а также возникающих вследствие нее системных инфекций. Возможные преимущества раннего энтерального питания критического больного теперь можно обобщить согласно следующим 4 пунктам:

1) раннее энтеральное питание критического больного способствует защите интестинального барьера, а также его регенерации после предшествующей травмы слизистой оболочки (например, висцеральная гипоперфузия) и уменьшает частоту новых случаев инфекций, а также дисфункций органов на основании редуцированного интестинального транслокационного события;

2) начатое в часы после травмы минимальное энтеральное питание приводит к уменьшенному высвобождению стрессовых гормонов и медиаторов и вместе с тем к уменьшенному ответу на стресс, который последовательно сказывается в меньшем потреблении энергии и уменьшенном катаболизме пациента;

3) следствием выбора физиологического энтерального введения, который включает в себя висцеральный "эффект начального прохождения", является улучшение утилизации субстрата и

4) повышение приемлемости субстрата. Возрастание степени утилизации субстрата выражается, наряду с более благоприятным гемостазом субстрата и улучшением висцерального синтеза протеинов, в конечном счете в оптимизации статуса питания. Улучшение приемлемости субстрата клинически обнаруживается в меньшей доле побочных действий. Это относится в особенности к висцеральным органам, как поджелудочная железа, печень, кишечник, и проявляется в меньшем росте параметра целостности, а также в лучше достигаемой интестинальной мощности резорбции. Далее, неоднократно наблюдали уменьшение инцидентии желудочно-кишечных кровотечений.

Согласно сегодняшнему мнению питание критических больных не может быть ориентировано на полный обход интестинального тракта, пока кишечник может по меньшей мере еще частично выполнять свои функции. Это можно переносить также на хронических больных, в особенности с воспалительными заболеваниями кишечника.

Критические больные так же, как хронические больные с воспалительными заболеваниями кишечника, однако, часто проявляют только недостаточную желудочно-кишечную переносимость высоких объемов обычных кишечных питательных растворов. Это относится в особенности к удовлетворяющим потребности количествам энергоносителей и носителей азота (глюкоза, жир, аминокислоты). Необходимые для энтерального, удовлетворяющего потребности введения объемы традиционных питательных растворов составляют обычно 1,5-2 л для суточной дозы (кормление через зонд) и едва переносятся этими пациентами даже тогда, когда питательный раствор вводят естественным путем. Желудочное введение часто особенно проблематично вследствие нарушений эвакуаторной функции желудка.

Критические, как и хронические больные к тому же подлежат длительным тяжелым нагрузкам в отношении обмена веществ, постагрессивному синдрому, который при повышенной потребности в энергии покоя связан с катаболическим положением обмена веществ. Это приводит к повышенной потребности в выбранных макро- и микронутриентах,

как, например, глутамин или определенные витамины и микроэлементы. Их дефицит связан с большими ограничениями функций иммунной системы и органов и обуславливает повышение заболеваемости и смертности.

Недостаточное обеспечение критических и хронических больных определенными питательными веществами для сохранения или восстановления кишечного барьера базируется, таким образом, на недостаточном возможном кишечном введении этих субстратов, с одной стороны, и повышенной потребности в них, с другой стороны. В случае пациентов с большой недостаточностью питания за счет дефицитов субстратов и последовательного нарушения интестинального кишечного барьера также можно приходиться к транслокации, которая в случае этих пациентов также может приводить к системному воспалению, которое, правда, проявляется постепенно и менее выражено, чем у критических и хронических больных, однако, также может приводить к инфекционным осложнениям.

Вплоть до настоящего времени важные, защищающие кишечный барьер субстраты преобладающе вводят парентеральным путем. Этим путем, однако, нельзя достигать желательного профилактического и терапевтического влияния на кишечный барьер.

Энтерально вводимые субстраты уже описаны. Так, в заявке на Европейский патент EP-A-875155 описывается пери-оперативный напиток, который наряду с углеводами содержит глутамин или предшественник глутамина. Из заявки WO-A-98/41216 известна композиция для предотвращения гепатитного стеатоза, которая наряду с комплексообразователем для желчных кислот может содержать иммунонутриент.

Из заявки WO-A-92/09277 известна орально или парентерально вводимая композиция, которая наряду со свободным L-глутамином содержит по меньшей мере одно производное L-глутамина и, в случае необходимости, по меньшей мере один предшественник L-глутамина.

Задачей настоящего изобретения является получение энтерально вводимой или применяемой критическому и хроническому больному или пациенту с неполноценным питанием, дополнительно к частичному или полному парентеральному питанию или дополнительно к недостаточному энтеральному/оральному питанию, добавки для сохранения или восстановления функции кишечного барьера. Другая задача заключается в получении приспособленной к актуальной стрессовой ситуации системы питания из парентерального и энтерального питания. С ее помощью в случае критических, как и хронических больных и пациентов с неполноценным питанием можно достигать противодействия угрожающему "отказу в функционировании кишечника", снижения частоты новых случаев инфекций и состояний отказа в функционировании органов, уменьшения смертности и сведения к минимуму промежутка времени, в течение которого требуется парентеральное питание.

Поставленные задачи решаются получением энтерально вводимой, дополнительно к частичному или полному парентеральному питанию или дополнительно к недостаточному энтеральному/оральному питанию, добавки, которые кондиционированы так, что а) энтерально вводимые субстраты с защитным и/или терапевтическим воздействием на интестинальный кишечный барьер отделены от количественно необходимого для обеспечения калорийности и потребности в белке подвода субстрата; б) обеспечен "люминальный" (кишечный) необходимый ассортимент защитных и/или терапевтических субстратов; в) обеспечены защитные и/или терапевтические дозировки и г) защитные и/или терапевтические субстраты вводят в "комбинации", то есть в определенном количественном соотношении, так как их оптимальное действие связано с одновременной адекватной доступностью всех отдельных субстратов.

В частности, поставленные задачи решаются благодаря тому, что к энтерально вводимой, в расчете на суточную дозу, добавке добавляют в комбинации а) глутамин и/или предшественник глутамина в количестве от 15 г до 70 г, б) по меньшей мере два представителя из группы действующих в качестве антиоксидантов веществ и в) жирные кислоты с короткой цепью и/или предшественники жирных кислот с короткой цепью, в

особенности трибутирин, в количестве от 0,5 г до 10 г, в случае необходимости, вместе с другими, ориентирующимися на соответствующую картину болезни, иммунонутриентами и/или фармаконутриентами.

5 Под термином "предшественник глутамина" понимают соединения, содержащие глутамин, который высвобождается за счет метаболических активностей. Примерами предшественников глутамина являются производные глутамина, как сложные эфиры, амиды, N-алкилированный глутамин, соли или кето-предшественники глутамина, как α -кетоглутарат, а также содержащие глутамин пептиды с короткой цепью, как от дипептидов до декапептидов, предпочтительно трипептиды, и в высшей степени 10 предпочтительно дипептиды. Примерами трипептидов являются X-Gln-X', X-X'-Gln и X-Gln-Gln, причем X и X' означают встречающиеся в природе аминокислоты.

Предпочтительными являются трипептиды Ala-Gln-Ala, Ala-Ala-Gln, Ala-Gln-Gln, Gly-Gln-Gly, Gly-Gly-Gln, Gly-Gln-Gln, Ala-Gln-Gly, Gly-Gln-Ala, Ala-Gly-Gln и Gly-Ala-Gln.

15 Примерами дипептидов являются X-Gln, причем X означает встречающиеся в природе аминокислоты. Предпочтительными дипептидами являются Ala-Gln и Gly-Gln.

Количественные данные в случае предшественников глутамина относятся к доле глутамина в этих предшественниках.

Под термином "жирные кислоты с короткой цепью" нужно понимать карбоновые кислоты с количеством атомов углерода от двух до пяти, предпочтительно от двух до четырех. 20 Примерами их являются уксусная кислота, пропионовая кислота, α -метилпропионовая кислота, пентановая (валериановая) кислота и в особенности масляная кислота. Под термином "предшественник жирных кислот с короткой цепью" понимают соединения, содержащие жирные кислоты с короткой цепью, которые высвобождаются за счет метаболических активностей. Примерами их являются соли или эфиры жирных кислот с 25 короткой цепью. Сложные эфиры могут быть получены при использовании одно- или многоатомных спиртов. Примерами сложных эфиров являются сложные метиловые или этиловые эфиры, фосфолипиды или в особенности сложные эфиры глицерина. Сложные эфиры многоатомных спиртов могут содержать, наряду с жирными кислотами с короткой цепью, также жирные кислоты с цепью средней длины или с длинной цепью. В случае 30 сложных эфиров многоатомных спиртов с различными жирными кислотами все кислотные части предпочтительно производятся от жирных кислот с короткой цепью.

Предпочтительны глицериновые эфиры жирных кислот с короткой цепью, особенно предпочтителен трибутирин (=триэфир глицерина и масляной кислоты). Количественные 35 данные в случае предшественников жирных кислот с короткой цепью относятся к доле жирных кислот с короткой цепью в этих предшественниках.

Под термином "иммуно-/фармаконутриенты" понимают компоненты питательных веществ, которые содержатся в суточном общем ассортименте питательных веществ для 40 энтерального и, в случае необходимости, парентерального введения в более высоких концентрациях, чем это соответствует рекомендуемой суточной дозе согласно RDA (допуски рекомендуемой диеты). Эта концепция влияющего, дополнительно к парентеральному питанию или дополнительно к частичному оральному/ энтеральному питанию, непосредственно на слизистую оболочку кишечника и через воротную вену на печень питания с иммуно-/фармаконутриентами служит для компенсации локально 45 провоцируемого стрессовой ситуацией падения концентрации субстратов и связанного с ним ограничения, соответственно, потерей жизненно важных метаболических функций, поддержания, соответственно, предпочтительным образом регуляции иммунной системы и/или известных биохимических и/или физиологических процессов обмена веществ и обеспечения целостности интестинального кишечного барьера.

Под термином "суточная доза" нужно понимать вводимый для соответствующего случая 50 применения объем предлагаемой согласно изобретению добавки. Типичные суточные дозы могут составлять вплоть до 2000 мл, предпочтительно находятся в области от 200 мл до 1000 мл и в высшей степени предпочтительно составляют 400-500 мл.

Предлагаемая согласно изобретению добавка пригодна, следовательно, для всех

вышеуказанных групп пациентов, в случае которых нужно парентерально обеспечивать питание или можно его осуществлять только частично энтерально/орально, в качестве энтерально вводимого, или применяемого, дополнительного питания. С помощью предлагаемой согласно изобретению добавки теперь становится возможным решаящее
5 улучшение функций кишечного барьера и вместе с тем прогноз в отношении пациентов, поскольку он определяется функциями кишечного барьера. Прежняя практика раннего энтерального питания, или соответственно, энтерального минимального питания не могла обеспечить этот терапевтический эффект, так как она была направлена по существу на количественно надежный подвод калорий и белков. Лишь предлагаемая согласно
10 изобретению добавка поставляет в необходимых концентрациях и количественных соотношениях субстраты, которые безотказно действуют в отношении сохранения структуры и функции быстро пролиферирующих тканей, как клетки слизистой оболочки или иммунокомпетентные клетки. Происходит высокодозированный энтеральный подвод нижеописанных субстратов в предлагаемой согласно изобретению добавке, которые имеют
15 огромное значение для защиты или терапии кишечного барьера.

Согласно изобретению энтеральная добавка является низкокалорийной, между тем как служит в качестве основного источника для подвода энергоносителей и носителей азота, воды и электролитов, в особенности в начале искусственного питания критического
20 больного (парентерального питания). Энтеральную добавку можно вводить растворенной в пригодном растворителе, предпочтительно в воде, либо орально, либо через вставленный в желудочно-кишечное пространство зонд, в суточной дозе, которая обычно не превышает 1 л. Предлагаемая согласно изобретению добавка, наряду с растворенными компонентами, может также содержать диспергированные, суспендированные и/или эмульгированные
компоненты.

В начале лечения критического или хронического больного предпочтительно начинают с
25 объема добавки 500 мл на суточную дозу. По мере постепенного улучшения общего состояния больного затем можно вводить в возрастающем количестве через кишечный путь введения также энергоносители и носители азота для обеспечения потребности в калориях и протеинах, а также воду и электролиты.

30 Состав субстрата согласно изобретению в соответствии с используемыми объемами является различным, причем ниже указывается различие между добавкой I (меньшие объемы, как 500 мл) и добавкой II (гораздо большие объемы, как 1000 мл).

ДОБАВКА I

Энтерально вводимая согласно изобретению добавка I, наряду с глутамином и/или
35 предшественником глутамина и жирной кислотой с короткой цепью и/или ее предшественником, как трибутирин, в качестве незаменимых компонентов, включает еще по меньшей мере два, предпочтительно, однако, несколько, антиоксидантов, соответственно, антиоксидантно действующих питательных веществ, которыми могут быть, например, витамин С, витамин Е, S-аденозилметионин, цистеин, цистин, таурин,
40 глутатион, селен, цинк, полифенолы и каротиноиды, предпочтительно β-каротин, которые вообще служат для сохранения интестинального кишечного барьера и в особенности используются синергическим образом для борьбы с образующимися по время окислительного стресса свободными радикалами.

Предлагаемая согласно изобретению энтеральная добавка благоприятно может
45 включать еще вещества-предшественники для синтеза ДНК и РНК, предпочтительно в форме нуклеотидов. Сверх того, предлагаемая согласно изобретению добавка может включать еще образуемые микроорганизмами в нормальных условиях из балластных веществ, благоприятствующие метаболизму колоноцитов субстраты, как, например, одно или несколько веществ с кальцийантагонистическим действием, в особенности глицин.

50 Эта обогащенная глутамином добавка с антиоксидантами и жирными кислотами с короткой цепью и/или их предшественниками, как трибутирин, к которой предпочтительно добавлены еще нуклеотиды и/или глицин в концентрациях, находящихся в указанных пределах, предусмотрена для введения кишечным путем пациентам с неполноценным

питанием, а также критическим или хроническим больным в начале лечения, дополнительно к полноценному парентеральному питанию или дополнительно к кишечному/оральному питанию. Вместо указанных веществ можно использовать также физиологически равнодействующие соединения, например α -кетоглутарат вместо

5 глутамина.

Введение добавки пациенту можно осуществлять либо орально, либо через зонд. Растворенную предпочтительно в воде добавку предпочтительно порционируют на суточные дозы и в этом случае, например, в виде раствора объемом 500 мл помещают в мешок или бутылку. Однако также можно порционировать до объема, например, 250 мл, причем тогда в расчете на суточную дозу количественные данные относятся к объему 500

10 мл.

Так как в начале лечения критическому или хроническому больному, согласно изобретению, по возможности парентерально вводят необходимые для полноценного питания энергоносители и носители азота, потому что они непереносимы или едва

15

переносимы энтеральным путем, энтерально вводимая в начале лечения добавка должна быть почти некалорийной, то есть общая калорийность не должна превышать 400 ккал в сутки. На этом основании предлагаемая согласно изобретению, предусмотренная в начале лечения критического или хронического больного энтеральная добавка должна быть обезжирена за исключением компонента с) и в качестве протеиновых компонентов должна

20

содержать самое большее аминокислоты глутамин, глицин и, в случае необходимости, аланин (например, в дипептиде вместе с глутамином) и цистеин (в качестве антиоксиданта), и количество углеводов не должно превышать максимально 20 г на суточную дозу (предпочтительно в форме мальтодекстринов).

Примерами области применения добавки I являются: парентерально получающие

25

питание пациенты без противопоказания для энтерального введения субстрата при одновременно высокой непереносимости по отношению к обычным энтеральным питательным растворам (например, при SIRS, сепсисе, высокодозированной катехоламинотерапии, отказе в функционировании многочисленных органов, ожогах); обширная абдоминальная хирургия; пациенты, которые перед диагностическими

30

исследованиями и перед оперативными вмешательствами не должны оставаться натошак; воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит); воспаление слизистой оболочки, стоматит (после химиотерапии, лучевой терапии, трансплантаций костного мозга); синдром короткой кишки; острый панкреатит.

Изобретение относится также к применению комбинации вышеуказанных компонентов

35

а)-с) для приготовления энтерально вводимой добавки для лечения вышеуказанных заболеваний.

ДОБАВКА II

После заметной наступившей стабилизации кишечной функции, когда допускаются большие объемы составляющей, например, 500 мл добавки I, часть парентерального

40

полноценного питания можно вводить за счет адаптированной к этим задачам энтеральной добавки II. В этом случае к энтеральной добавке дополнительно к питательным веществам, которые уже содержатся в малообъемной начальной добавке (добавка I), в расчете на суточную дозу, могут быть добавлены вплоть до максимально 30 г протеина, в особенности в форме протеинового гидролизата из молочной сыворотки, и/или вплоть до

45

максимально 45 г жира, в особенности в форме триглицеридов со средней длиной цепи (C_6 - C_{12}) (МСТ) и незаменимых жирных кислот. Затем, наряду с возможным парентеральным частичным питанием, в случае пациента с неполноценным питанием и критического или хронического больного суточную дозу углеводов (предпочтительно в форме мальтодекстринов) в более объемной энтеральной добавке II можно повышать,

50

например, вплоть до 115 г.

Сверх того, к энтерально вводимой дополнительно к парентеральному частичному питанию добавке II предпочтительно должен быть добавлен хром в количестве вплоть до максимально 1 мг, например, в виде трихлорида хрома.

Такого рода составленная добавка, вводимая пациенту с неполноценным питанием или критическому, соответственно, хроническому больному, наряду с возможным парентеральным частичным питанием или наряду с частичным энтеральным/оральным питанием, обычно на суточную дозу может занимать объем вплоть до 1000 мл и ее калорийность составляет тогда вплоть до 1000 ккал. Эта добавка затем может быть разделена на порции и помещена в мешок или бутылку в объемах 1000 мл, 500 мл и 250 мл, причем указанные для суточной дозы количественные данные относятся к объему 1000 мл.

Примерами области применения добавки II являются парентерально получающие питание пациенты без противопоказания для энтерального введения субстрата при менее выраженной непереносимости по отношению к обычным кишечным питательным растворам; неполноценное питание в случае хронических заболеваний кишечника, гериатрических пациентов, неврологических нарушений, воспаления слизистой оболочки/стоматита, опухоловой кахексии, профилактического предоперативного питания.

Изобретение относится также к применению вышеуказанных компонентов а)-с) для приготовления энтерально вводимой добавки для лечения вышеуказанных заболеваний.

Нижеследующие количественные данные для соответствующих определенных субстратов в предлагаемой согласно изобретению добавке, в расчете на суточную дозу, для пациента с неполноценным питанием, а также для критического или хронического больного относятся к сбалансированной смеси, причем можно компенсировать индуцированные катаболическими нагрузками потери и тем самым осуществлять терапию или устранять возникающие уже в начале заболевания состояния, связанные с дефицитом, еще до разрыва целостности интестинального кишечного барьера. К тому же обеспечивается возможность использования синергического действия предлагаемых в комбинации субстратов и возможность предотвращения возникающих, кроме того, в случае разового введения отдельных субстратов в крайне высокой дозировке небалансы с последовательным нарушением обмена веществ.

Глутамин для здоровых субъектов не является незаменимой аминокислотой и играет центральную роль в качестве промежуточной стадии в метаболизме азота. Глутамин служит в качестве донора азота при синтезе пуринов, пиримидинов, нуклеотидов, аминокислот и глутатиона и представляет собой важнейший субстрат для образования аммиака в почках (регуляция кислотно-щелочного равновесия). Глутамин служит, далее, в качестве транспортирующего азот вещества между многочисленными тканями. Глутамин, наконец, является важнейшим поставщиком энергии для метаболизма клеток желудочно-кишечного тракта (энтероциты, колоноциты), а также для быстро пролиферирующих клеток, как таковые иммунной системы.

В случае критических больных, например пациентов после избирательной операции, после более обширных травм, ожогов, инфекций, однако, также в рамках панкреатита, возникают более активные катаболические и метаболические состояния - независимо от непосредственно преобладающего состояния в отношении питания - со значительным снижением концентрации глутамина в мышечных клетках. Далее, периферические накопители глутамина во время катаболической стрессовой ситуации или в случае хозяев-носителей опухоли разрушаются быстрее, причем аминокислота в качестве источника энергии предпочтительно направляется в кишечник, соответственно в опухоли. Ускоренное разрушение приводит затем там к обеднению глутамином, следствием чего является отсутствие глутамина в энтероцитах и иммуноцитах. Поэтому предложено рассматривать глутамин во время катаболических стрессовых ситуаций, как травма или сепсис, в качестве относительно незаменимой аминокислоты (см. заявку на Европейский патент EP-A-238553). Поэтому в случае лечения подвергнувшихся стрессу и с неполноценным питанием пациентов предпочтительно осуществлять люминальное (кишечное) питание кишечника глутамином для улучшения функции кишечного барьера и иммунного статуса. Концентрация глутамина при этом должна находиться в области 15-70 г, предпочтительно 20-50 г, в особенности 20-45 г, на суточную дозу. Если раствор добавки готовят

незадолго до его намеченного введения, глутамин можно добавлять в свободной форме или в виде ди- или трипептида с Ala и/или Gly. Если, напротив, предусматривается хранение готового раствора добавки и/или стерилизация готового раствора добавки, то глутамин предпочтительно нужно использовать в форме дипептида с Ala или Gly. В этом

5 случае указание количества относится к массовой доле глутамина в соответствующем дипептиде.

Известно, что пациенты с неполноценным питанием или критические, соответственно, хронические больные подвергаются повышенному окислительному стрессу, который, например, можно наблюдать особенно ярко выраженным после повреждений за счет

10 ишемии и/или реперфузии. При этом приходят к дерегуляции системы ферментов, следствием чего является повышенное образование токсичных кислородных радикалов. Для защиты от окислительного стресса организм в нормальных условиях содержит большое количество различных восстановленных соединений (=антиоксиданты), как, например, аскорбиновая кислота, каротиноиды, дигидролипоевая кислота. Однако в

15 качестве антиоксидантов могут действовать также микроэлементы, как селен и цинк. Этих эндогенных антиоксидантов, однако, во время неполноценного питания, а также во время хронических заболеваний или после резко происшедшего стрессового события, которому могут быть подвергнуты критические больные, недостаточно для устранения высокой концентрации образовавшихся свободных радикалов или же для предотвращения их

20 появления. Это вызывает то, что в рамках генерализованного воспаления еще дальше усиливается патологическая картина симптомов системного воспаления. Поэтому осуществление соответствующего ввода антиоксидантов показано тогда, когда нужно противодействовать воздействию свободных радикалов и следующему отсюда окислительному повреждению.

К тому же известно, что антиоксиданты во время устранения свободных радикалов в организме в отношении их регенерации синергическим образом зависимы друг от друга, тем что они образуют антиоксидантную спираль. Так, например, витамин С, витамин Е, глутатион и NADP окисляются и после их восстановления снова достигают возврата своей активности. Такого рода антиоксидантная спираль доказана также для взаимодействия

25 витаминов С и Е, селена и цинка.

Из-за этого взаимно дополняющего антиокислительного действия различных субстратов поэтому рационально добавлять к предлагаемой согласно изобретению добавке, наряду с обоими другими незаменимыми субстратами (глутамин и жирные кислоты с короткой цепью, соответственно, их предшественники), по меньшей мере два нижеуказанных

35 антиоксиданта, предпочтительно, однако, несколько, в особенности, однако, витамины С и Е, β -каротин, а также микроэлементы селен и цинк, в сочетании друг с другом.

Примерами антиоксидантов являются витамины с антиоксидантными свойствами, как витамин С или витамин Е; аминокислоты или производные аминокислот с антиоксидантными свойствами, как S-аденозилметионин, цистеин, цистин или глутатион;

40 аминосульфокислоты, как таурин; микроэлементы с антиоксидантными свойствами, как селен или цинк; полифенолы и каротиноиды, предпочтительно β -каротин.

В случае пациента с неполноценным питанием, хронического или критического больного потребность в витамине С больше, чем у здоровых субъектов. Так, обнаружено, что концентрация аскорбиновой кислоты в плазме пациентов, находящихся в состоянии

45 кризиса болезни и требующих интенсивной терапии, несмотря на введение свыше 200 мг витамина С в сутки составляет величину отчетливо ниже нормального значения в случае здоровых субъектов. У животных с ожогами за счет ранних введений больших количеств аскорбиновой кислоты можно снижать необходимые для лечения при несчастном случае количества жидкости. Так как витамин С играет роль также при синтезе коллагена, при

50 такого рода болезненных состояниях введения высоких количеств аскорбиновой кислоты тем более имеют преимущество, если необходимо заживление раны. Поэтому высокие дозы витамина С в кишечных добавках I и II можно рассматривать как пригодную компенсацию в отношении возникающих в противном случае у пациентов с неполноценным

питанием, хронических или критических больных явлений, связанных с дефицитом витамина С. На суточную дозу в предлагаемой согласно изобретению кишечной добавке поэтому витамин С может содержаться в количестве от 0,5 до 4 г, предпочтительно от 1 до 2,5 г. Липидорастворимый витамин Е (токоферол) защищает от окисления

5 кислородными радикалами протеины, нуклеиновые кислоты и прежде всего встроенные в мембраны ненасыщенные жирные кислоты. Критические или хронические больные обладают очень низким уровнем витамина Е. В качестве существенной причины вторичных повреждений после травматически обусловленных повреждений черепа человека предполагают повреждения за счет свободных радикалов. Экспериментально показано, что ранние добавления α -токоферола или α -токоферола в сочетании с аскорбиновой кислотой могут снижать содержание продуктов перокисления липидов в головном мозге, благодаря чему осуществляется защитное действие против распространения повреждения клеток. Предлагаемая согласно изобретению кишечная добавка поэтому на суточную дозу может содержать от 0,2 г до 2 г, предпочтительно от 0,3 г до 1,2 г, витамина Е.

15 В литературе имеются многочисленные указания на то, что каротиноиды, среди них в особенности β -каротин, кроме его известной способности устранять возбужденные состояния триплетного и синглетного кислорода, могут также улавливать пероксил-радикалы и другие формы активного кислорода. Эти свойства имеют значение в особенности при повреждениях за счет реперфузии. Нужно исходить из того, что пациенты с повреждениями за счет ишемии/реперфузии ткани продуцируют значительные количества синглетного кислорода, причем тогда β -каротин представляет собой специфическое средство для нейтрализации этого особенно реакционноспособного вида кислорода. В суточной дозе предлагаемой согласно изобретению добавки I или II поэтому β -каротин содержится в количестве 5-80 мг, предпочтительно 10-60 мг.

25 Селен в качестве структурного компонента активного центра глутатион-пероксидазы представляет собой незаменимый компонент системы внутриклеточных антиоксидантов. Этот селензависимый фермент играет главную роль при защите клеток от повреждений за счет перокисления, в особенности от перокисления липидов. По-видимому, поэтому селен играет непосредственную роль при регуляции воспалительных процессов.

30 При системной воспалительной реакции или сепсисе пациенты подвергаются сильному окислительному стрессу. В случае этих пациентов поэтому наблюдаются сильно понижающиеся уровни селена, которые возникают за счет возрастающих почечных потерь, а также за счет снижения активности пероксидазы и увеличения количества продуктов перокисления липидов. Некоторые пациенты со специфическими картинами заболеваний при этом являются особенно уязвимыми: пациенты с ожогами, травмами, а также подверженные гемодиализу пациенты. Поэтому в кишечной добавке предпочтительно предусмотрена суточная доза селена 0,2-1 мг, предпочтительно 0,2-0,6 мг, чтобы в случае больных, связанных с дефицитом, а также хронических или критических больных достигать нормализации различных биологических функций.

40 Цинк для более чем 100 ферментов представляет собой незаменимый кофактор. Обнаружено, что при дефиците цинка ухудшается функция Т-клеток-хелперов и активность природных клеток-киллеров. Сверх того, установлены также ограничения в отношении как антигенассоциированной и иммунорегуляторной функции макрофагов, так и также высвобождения интерлейкина-1. Причиной повышенной потери цинка с мочой является подвергнутый агрессии обмен веществ пациентов с неполноценным питанием, а также критических или хронических больных. В случае пациентов с ожогами дефицит цинка также может возникать вследствие потерь через кожу, а в случае пациентов с травмами - вследствие повышенного диуреза. В зависимости от рода заболевания предлагается добавлять цинк в количестве 15-40 мг. В целях улучшения иммунного статуса критических больных поэтому предпочтительно предусматривают для предлагаемых согласно изобретению кишечных добавок I и II суточную дозу цинка 10-60 мг, особенно предпочтительно 20-40 мг.

Понятие "жирные кислоты с короткой цепью (SCFA)" охватывает, в частности, уксусную

кислоту, пропионовую кислоту, масляную кислоту и пентановую кислоту (C₂-C₅). Они могут образовываться путем микробной ферментации углеводов в желудочно-кишечном тракте млекопитающих. Бутират встречается в природе во многих фруктах и овощах. Самым богатым источником является молочный жир (масло) (3-4% бутирата), где он может

5 находится в виде сложного эфира глицерина.

Ацетат, пропионат и бутират образуются с помощью кишечных бактерий в почти постоянном молярном соотношении 60:25:15 и быстро абсорбируются интестинальной слизистой оболочкой. Они относительно высококалорийны, метаболизируются интестинальным эпителием и печенью и стимулируют абсорбцию воды и натрия в толстой

10 кишке. Они трофически действуют на интестинальную слизистую оболочку. К тому же они служат в качестве пищевого продукта и действуют как настоящие незаменимые субстраты, так как функция органов ослаблена, если они отсутствуют.

Предшественниками для получения SCFA являются балластные вещества. Вследствие этого на образование SCFA можно воздействовать изменением доз балластных веществ. В

15 противоположность этому, за счет обезжиривания балластных веществ из пищи можно значительно снижать концентрацию бутирата. Сверх того, обнаружено, что бутират представляет собой предпочтительный, обладающий энергетической ценностью субстрат. Бутират также играет роль при предотвращении определенных видов колита. В случае экспериментального синдрома короткой кишки добавка бутирата к кишечному питанию

20 вызывает ускоренное выделение аминокислот из воротной вены, что указывает на то, что бутират проявляет свое трофическое действие главным образом в ободочной кишке или через нее. Также установлено, что после орального введения глицеринтрибутирата в суточных дозах 50-400 мг/кг массы тела в течение промежутка времени 3 недели можно повышать концентрацию бутирата в плазме вплоть до почти 0,5 ммоль без обнаружения

25 токсических побочных действий (см. В.А. Conley и др. Clinical Cancer Research, 4, 629-634 (1998)).

Таким образом, можно предположить, что жирные кислоты с короткой цепью, как бутират, в качестве дополнительного субстрата энтеральных добавок I и II могут способствовать улучшению переваривания и абсорбции в кишечнике. Поэтому эти

30 соединения или их производные, как трибутирин, содержатся в предлагаемой согласно изобретению добавке в суточной дозе 0,5-10 г, предпочтительно 1-6 г.

Для сохранения и улучшения иммунного статуса в случае пациентов с неполноценным питанием, а также в случае критических или хронических больных требуется повышенная пролиферация иммунных клеток, что обуславливает повышенную скорость синтеза ДНК и

35 РНК. Во время следующих за травмой инфекций поэтому существует повышенная потребность в нуклеотидах, чтобы устанавливать необходимое продуцирование иммунных клеток. Синтез полинуклеотидных цепей ДНК и РНК из соответствующих, обладающих высоким запасом энергии дезоксирибонуклеозид-, соответственно, рибонуклеозидтрифосфатов катализируется соответствующими ДНК-, соответственно,

40 РНК-полимеразами. Обладающие высоким запасом энергии дезоксирибонуклеозид-, соответственно, рибонуклеозидтрифосфаты образуются за счет реакций фосфорилирования из соответствующих дезоксирибонуклеозид-, соответственно, рибонуклеозидмоно-фосфатов (=нуклеотиды).

Нуклеотиды, следовательно, представляют собой важные компоненты для синтеза ДНК

45 и РНК. Для необходимого направленного синтеза нуклеотидов требуются достаточные количества пуринов и пиримидинов. В случае здоровых субъектов они эффективно абсорбируются из пищи, в которой они обычно содержатся в количестве 1-2 г в сутки. Пурины и пиримидины либо синтезируются вновь (de-novo), либо они получают за счет реакций регенерации при метаболизме нуклеотидов ("реутилизационный путь"), благодаря

50 чему промежуточные продукты деструкции нуклеиновых кислот не могут подвергаться полному разрушению и снова могут использоваться для нового конструирования нуклеиновых кислот. Благодаря этому клетка может сберегать большие количества энергии.

В случае достаточного поступления протеинов у здорового субъекта новый синтез представляет собой главный источник для сохранения доступности нуклеотидов, причем глутамин является основным донором азота.

5 В случае пациентов с неполноценным питанием и критических или хронических больных достаточная доступность нуклеиновых кислот может быть ограничена, так как во время кatabолической нагрузки очевидно уменьшается экспрессия ферментами синтеза в случае пути нового (de-novo) синтеза, что может приводить к обеднению нуклеотидами. Следствием уменьшенной доступности нуклеотидов затем является ухудшение функции Т-клеток, снижение активности природных клеток-киллеров, замедленные реакции-"хозяева",
10 угнетение пролиферации лимфоцитов, а также пониженное продуцирование интерлейкина-2. Показано, что в случае критических больных обезжиривание нуклеотидов из пищи снижает способность к фагоцитозу, а также ухудшает клиренс экспериментально введенных патогенов. Благодаря восстановлению количества нуклеотидов за счет подвода питания чаще всего эти действия осуществляются обратимо.

15 Согласно предпочтительному варианту осуществления поэтому для поддержания и улучшения иммунного статуса к предлагаемой согласно изобретению кишечной добавке добавляют предшественников для синтеза ДНК, РНК и/или обладающие большим запасом энергии фосфаты, в особенности в форме нуклеотидов, предпочтительно из дрожжей. Суточная доза должна составлять предпочтительно от 1,5 г до 15 г, особенно
20 предпочтительно от 2 г до 6 г.

Дальнейшими добавками к предлагаемой согласно изобретению энтеральной добавке могут быть рибоза, фолиевая кислота, витамин В и лизофосфатидная кислота.

Глицин не является незаменимой аминокислотой и обычно содержится во всех растворах для искусственного питания. Согласно недавним исследованиям, глицин
25 обладает цитозащитными, а также противовоспалительными и антинеопластическими свойствами. К тому же показано, что во время гипоксии (пониженное парциальное давление кислорода) глицин поддерживает целостность клеточных мембран и благодаря этому может предотвращать высвобождение внутриклеточных ферментов. После введения липополисахаридов глицин может ингибировать синтез и высвобождение
30 провоспалительных цитокинов и эйкозаноидов в купферовых клетках печени, тем, что он снижает уровень кальция в цитозоли.

Из-за своих калицийантагонистических эффектов, которые вследствие ингибирующего воздействия на образование провоспалительных цитокинов и эйкозаноидов (2-го и 4-го
35 ряда) предпочтительно оказывают влияние на иммунный статус, глицин можно добавлять к предлагаемой согласно изобретению добавке в количестве предпочтительно 5-70 г, особенно предпочтительно 10-40 г, в расчете на суточную дозу. Если глицин используют вместе с глутамином в качестве дипептида, то указание количества относится к массовой доле глицина в дипептиде.

Согласно особенно предпочтительному варианту осуществления предлагаемая
40 согласно изобретению добавка, в расчете на суточную дозу, содержит: 20-45 г, в особенности 30 г, глутамин; 5-20 г, в особенности 10 г, глицин; 1,5-5 г, в особенности 2 г, нуклеотидов; 0,5-5 г, в особенности 1 г, трибутирина; 5-50 г мальтодекстринов; 2-30 мг, в особенности 10 мг, β -каротина; 200-1000 мг, в особенности 500 мг, витамина Е; 500-2000 мг, в особенности 1500 мг, витамина С; 200-600 мкг, в
45 особенности 300 мкг, селена и 10-30 мг, в особенности 20 мг, цинка.

Уже давно известно, что хром связан с улучшением переносимости глюкозы и что при дефиците хрома ухудшается утилизируемость глюкозы. Установлено, что в случае инсулиннезависимого сахарного диабета спрос на инсулин понижен, что указывает на то, что хром может усиливать действие инсулина.

50 В случае пациентов с неполноценным питанием и критических, соответственно, хронических больных может возникать сильная устойчивость к инсулину, так что для этих пациентов дополнительное введение хрома оказывается предпочтительной терапевтической мерой. Также обнаружено, что трехвалентный хром нетоксичен. Так,

аутопсия пациентки, получавшей в течение 21 года хром в парентеральной форме, не дала никакого указания на канцерогенные свойства.

Поэтому к энтерально вводимой дополнительно к парентеральному частичному питанию добавке предпочтительно добавлять вплоть до максимально 1 мг хрома.

5 Дальнейшими возможными компонентами предлагаемой согласно изобретению добавки являются протеины, которые могут содержаться в количестве вплоть до 30 г, в расчете на суточную дозу, и/или дополнительные жиры (превышающие количество жирных кислот с короткой цепью или их предшественников), которые могут содержаться в количестве вплоть до 45 г, в расчете на суточную дозу.

10 Протеины предпочтительно используют в форме протеинового гидролизата.

Дополнительными жирами могут быть жирные кислоты с цепью средней длины и/или с длинной цепью, которые могут быть насыщенными и/или ненасыщенными. Также можно использовать производные этих жирных кислот, как соли, эфиры, в особенности эфиры глицерина или фосфолипиды, или амиды. Жирные кислоты с цепью средней длины
15 содержат 6-12 атомов углерода. Жирные кислоты с длинной цепью содержат 13-22 атомов углерода.

Липиды могут выполнять задачи, которые далеко выходят за их функцию в качестве энергоносителей или в качестве клеточных структурных компонентов. Липиды нужно рассматривать как фармакологические активные вещества, которые получают за счет
20 питания. Это относится в особенности к многократно ненасыщенным жирным кислотам (PUFAs).

За счет энтерального введения повышенных количеств многократно ненасыщенных жирных кислот с n-3 (n-3 PUFAs), которые находятся, например, в рыбьем жире, как эйкозапентаеновая кислота (EPA) и докозагексаеновая кислота (DHA), в фосфолипидном
25 спектре изменяется отношение n-3- к n-6-PUFAs в пользу n-3-PUFAs. Это оказывает влияние на иммунную функцию, причем происходят по существу два воздействия, которые к тому же могут подлежать взаимному влиянию:

1 - изменение текучести через мембрану и 2 - изменение высвобождения связанных с мембраной липидов, которые образуются за счет гидролиза из находящихся в мембранах
30 фосфолипидов.

Изменения текучести п.1) могут влиять на связывание с рецепторами цитокинов, а также других агонистов. Состояние текучести через мембрану к тому же оказывает влияние на внутриклеточную сигнальную трансдукцию, что отражается, например, на активности G-протеинов и последовательно может приводить к изменению активности
35 систем ферментов (аденилаткиназа, фосфолипаза A₂, фосфолипаза C). Наряду с этим, многократно ненасыщенные жирные кислоты являются важными предшественниками для образования так называемых "вторичных мессенджеров", как диацилглицерин и церамиды. Использование рыбьего жира поэтому связано с глубокими изменениями внутриклеточной сигнальной трансдукции, которые могут оказывать влияние на продуцирование и
40 высвобождение цитокинов, интерлейкинов, а также интерферонов.

Под влиянием фермента фосфолипазы A₂ из мембранных фосфолипидов могут высвобождаться PUFAs к п.2). После их гидролиза они используются в качестве предшественников образования липидных медиаторов. Согласно пути превращения с участием циклооксигеназы и липоксигеназы многократно ненасыщенные жирные кислоты
45 превращаются в эйкозаноиды. Важнейшие преимущества образующихся из n-3 PUFAs эйкозаноидов по сравнению с получаемыми из n-6 PUFAs эйкозаноидами можно обобщить следующим образом:

1 - образующийся согласно пути превращения с участием циклооксигеназы из эйкозапентаеновой кислоты (EPA) тромбоксан A₃ (TxA₃) оказывает менее агрегирующее и
50 вместе с тем протромботическое действие на тромбоциты, чем TxA₂, который происходит из n-6 PUFAs;

2 - EPA согласно пути превращения с участием липоксигеназы превращается в LTB₅, который обладает значительно меньшей активностью, чем LTB₄ (из n-6 PUFAs), и

поэтому индуцирует отчетливо уменьшенную, хемотактически индуцируемую миграцию, а также более незначительную эндотелиальную адгезию иммунокомпетентных клеток;

3 - происходящий от n-3 PUFAs PGE₂ обладает отчетливо уменьшенным иммуносупрессорным действием, чем PGE₂, который производится от n-6 PUFAs.

5 Через эти механизмы действия n-3 PUFAs оказывают влияние на ухудшенный во время травмы или инфекции иммунный ответ двойным образом:

1 - приходят к уменьшению часто существующего гипервоспаления;

2 - в условиях метаболизма в состоянии стресса приходят к усилению иммунологических защитных функций.

10 Показано (п.1), что гипервоспалительные процессы можно ослаблять за счет повышенного введения n-3-жирных кислот по сравнению с n-6-жирными кислотами. В особенности EPA уменьшает высвобождение провоспалительно действующих цитокинов, как IL-1, IL-6 и TNF- α , а также TNF- β . К тому же введение рыбьего жира приводит к уменьшенному высвобождению провоспалительных веществ, как лейкотриен B₄ и PAF, а
15 также к уменьшенному локальному образованию тромбксана A₂. В особенности на примере болезни Крона и неспецифического язвенного колита можно показать, что путем "диетического" введения рыбьего жира можно уменьшать существующие симптомы воспаления.

В случае критических больных (к 2.) имеются показания о возрастающем влиянии n-3-
20 PUFAs на клеточную защитную функцию, которые сочетают редукцию простагландинов 2-го ряда (например, PGE₂) с уменьшенным подавлением обратной связи и оказываемым вместе с тем "бустер-эффектом" на клеточную защитную функцию. Это представление основывается на данных, которые показывают, что введения n-3-PUFAs во время SIRS или сепсиса повышают продуцирование цитокинов, оптимизируют антигенную презентацию,
25 усиливают пролиферацию спленоцитов, улучшают способность к опсонизации и снижают смертность.

Преимущества энтерального введения n-3-PUFAs можно обобщить следующим образом:

1 - редукция воспалительного иммунного ответа;

2 - восстановление защитной функции иммунокомпетентных клеток путем уменьшения

30 индуцированного стрессом высвобождения PGE₂;

3 - антиаритмические свойства;

4 - антитромботические свойства;

5 - достижение микроциркуляции.

На этом основании в добавке II, наряду с триглицеридами со средней длиной цепи
35 (МСТ), имеется доля жира (максимально 45 г жира), предпочтительно из рыбьего жира, который, как известно, обогащен n-3-жирными кислотами EPA и DHA. n-3-Жирные кислоты при этом находятся в виде триглицеридов. Добавка II тогда может иметь содержание n-3-жирных кислот предпочтительно в пределах 5-15 г, особенно предпочтительно в пределах 6-10 г, в расчете на суточную дозу. Рыбий жир (жиры) должен (должны) использоваться
40 либо индивидуально, либо смешанными друг с другом в такого рода соотношении, что отношение n-3-жирных кислот к n-6-жирным кислотам составляет примерно 1:1.

Согласно в высшей степени предпочтительному варианту осуществления предлагаемая в соответствии с изобретением добавка, в расчете на суточную дозу, содержит: 20-45 г, в особенности 30 г, глутамин; 5-20 г, в особенности 10 г, глицина; 1,5-5 г, в
45 особенности 2 г, нуклеотидов; 0,5-5 г, в особенности 1 г, трибутирина; 5-100 г, в особенности 90 г, мальтодекстринов; 2-30 мг, в особенности 10 мг, β -каротина; 200-1000 мг, в особенности 500 мг, витамина E; 500-2000 мг, в особенности 1500 мг, витамина C; 200-600 мкг, в особенности 300 мкг, селена; 10-30 мг, в особенности 20 мг, цинка; 200-600 мкг, в особенности 400 мкг, хрома; 15-30 г, в особенности 20 г, протеинового
50 гидролизата; в целом 15-30 г, в особенности 22 г, дополнительных жиров, из которых 7-12 г, в особенности 10 г, представляют собой жирные кислоты со средней длиной цепи и 4-8 г, в особенности 6 г, представляют собой n-3-жирные кислоты из рыбьего жира с соотношением n-3/n-6 \leq 1:1; другие витамины, микроэлементы и минеральные вещества.

Изобретение поясняется подробнее с помощью нижеследующих примеров.

ПРИМЕР 1 (добавка I)

Энтерально вводимая пациенту с неполноценным питанием или критическому, соответственно, хроническому больному дополнительно к парентеральному полному питанию или дополнительно к энтеральному/оральному питанию жидкая добавка в начале лечения, в расчете на суточную дозу, имеет следующий состав:

Объем: 500 мл	
Глутамин	30 г
Глицин	10 г
Мальтодекстрины	16 г
Трибутирин	1 г
Нуклеотиды	2 г
Антиоксиданты:	
β-каротин	10 г
Витамин С	1500 мг
Витамин Е	500 мг
Селен	300 мкг
Цинк	20 мг

Калорийность добавки составляет выше примерно 250 ккал и она имеет калорийную плотность примерно 0,5 ккал/моль, осмоляльность 500 mosmol/кг воды и осмолярность 455 mosmol/л воды.

ПРИМЕР 2 (добавка II)

Энтерально вводимая пациенту с неполноценным питанием или критическому, соответственно, хроническому больному дополнительно к парентеральному частичному питанию или дополнительно к энтеральному/оральному питанию жидкая добавка, в расчете на суточную дозу, имеет следующий состав:

Объем: 1000 мл	
Протеиновый гидролизат (из молочной сыворотки)	20 г
Глутамин	30 г
Глицин	10 г
Мальтодекстрины	90 г
Трибутирин	1 г
Нуклеотиды	2 г
Антиоксиданты:	
β-каротин	10 мг
Витамин С	1500 мг
Витамин Е	500 мг
Селен	300 мкг
Цинк	20 мг
Жиры:	22 г
н-3-Жирные кислоты (из рыбьего жира)	6 г
Соотношение n-3/n-6	1/1
Хром	400 мкг

Калорийность добавки составляет выше примерно 800 ккал, и она имеет калорийную плотность примерно 0,8 ккал/моль, осмоляльность 530 mosmol/кг воды и осмолярность 425 mosmol/л воды. Соотношение в массовых процентах протеин:углеводы:жир составляет приблизительно 30:45:25. Добавка II содержит, сверх того, другие витамины и микроэлементы, а также минеральные вещества в количествах, которые коррелируют с калорийностью.

ПРИМЕР 3

В этом примере описывается влияние введения предлагаемой согласно изобретению композиции на уровень компонентов в плазме оперативных больных.

Хирургическим больным, начиная с первого дня после операции, в течение 10 дней ежедневно непрерывно вводили по 1500 мл нижеописанной композиции с помощью насоса для подачи питания.

Суточная доза композиции включала 30 г глутамина, 10 г глицина, 224 г

мальтодекстринов, 1 г трибутирина, 10 мг β-каротина, 1500 мг витамина С, 500 мг витамина Е, 300 мкг селена, 20 мг цинка, 68 мг гидролизата протеинов молочной сыворотки и 65 г жиров, из которых 6 г представляли собой n-3-жирные кислоты из рыбьего жира.

У пациентов перед операцией, в первый день после операции (до начала добавления с тест-раствором), а также на пятый и одиннадцатый дни после операции брали пробы крови. Затем в плазме определяли содержание выбранных субстратов.

В нижеследующей таблице представлена характеристика определенного в плазме уровня глутамина, цинка, селена, β-каротина, витамина С и α-токоферола в день до операции, соответственно, в первый, пятый и одиннадцатый день после операции (Pre-OP, POD1, POD5, соответственно, POD11).

							Таблица
Компонент плазмы	Глутамин (мкмоль/л)	Цинк (мкмоль/л)	Селен (мкг/л)	β-каротин (мкмоль/л)	Витамин С (мкмоль/л)	α-Токоферол (мкмоль/л)	
Pre-OP (n=14)*	599±121	8,44±2,29	60,4±18,6	0,16±0,11	15,08±12,34	15,50±3,99	
POD1 (n=14)*	508±165	4,38±1,57	46,0±20,1	0,12±0,08	10,06±8,54	11,08±2,76	
POD5 (n=13)*	600±102	7,01±1,98	69,5±17,2	0,22±0,11	34,75±19,47	29,86±10,64	
POD11 (n=9)*	597±83	9,20±3,16	104,2±35,8	0,47±0,22	34,51±13,37	40,20±14,94	
*) Количество исследованных пациентов							

Результаты показывают, что во всех случаях достигают по меньшей мере нормализации уровня компонентов в плазме и в случае некоторых ключевых субстратов даже установлено отчетливое повышение, соответственно, улучшение по сравнению с исходной ситуацией. Результаты показывают, далее, что ключевые субстраты усваиваются человеком в кишечнике и таким образом способствуют улучшению антиокислительного статуса пациентов.

Формула изобретения

1. Энтерально вводимая добавка для сохранения или восстановления интестинального кишечного барьера критических или хронических пациентов, а также пациентов с недостаточным питанием, отличающаяся тем, что она имеет общую калорийность на суточную дозу до 1674 кДж (400 ккал), и эта суточная доза имеет объем до 500 мл и содержит

а) глутамин и/или предшественник глутамина, выбранные из группы, состоящей из сложных эфиров глутамина, амидов глутамина, N-алкилированных глутаминов, солей глутамина, кето-предшественников глутамина или глутаминсодержащих пептидов с короткой цепью, в количестве от 15 до 70 г, причем количественные данные в случае предшественников глутамина относятся к содержанию в них глутамина;

б) по меньшей мере два представителя из группы действующих в качестве антиоксидантов веществ, выбранных из группы, состоящей из витаминов, аминокислот, производных аминокислот, аминосульфокислот, микроэлементов, полифенолов и каротиноидов; и

с) жирные кислоты с короткой цепью с двумя-пятью атомами углерода и/или соли или сложные эфиры в качестве предшественников жирных кислот с короткой цепью с двумя-пятью атомами углерода, в количестве от 0,5 до 10 г, причем количественные данные в случае предшественников жирных кислот относятся к содержанию в них жирных кислот с короткой цепью,

при условии, что, за исключением компонентов с), не содержатся никакие дополнительные жиры.

2. Энтерально вводимая добавка для сохранения или восстановления интестинального кишечного барьера критических или хронических пациентов, а также пациентов с недостаточным питанием, отличающаяся тем, что она имеет общую калорийность на

суточную дозу до 4185 кДж (1000 ккал), и эта суточная доза имеет объем до 1000 мл и содержит

а) глутамин и/или предшественник глутамина, выбранные из группы, состоящей из сложных эфиров глутамина, амидов глутамина, N-алкилированных глутаминов, солей глутамина, кето-предшественников глутамина или глутаминсодержащих пептидов с короткой цепью, в количестве от 15 до 70 г, причем количественные данные в случае предшественников глутамина относятся к содержанию в них глутамина;

б) по меньшей мере два представителя из группы действующих в качестве антиоксидантов веществ, выбранных из группы, состоящей из витаминов, аминокислот, производных аминокислот, аминосульфокислот, микроэлементов, полифенолов и каротиноидов; и

в) жирные кислоты с короткой цепью с двумя-пятью атомами углерода и/или соли или сложные эфиры в качестве предшественников жирных кислот с короткой цепью с двумя-пятью атомами углерода, в количестве от 0,5 до 10 г, причем количественные данные в случае предшественников жирных кислот относятся к содержанию в них жирных кислот с короткой цепью; и

д) что она в расчете на суточную дозу включает в себя дополнительно белки с содержанием, достигающим до 30 г, и/или жиры с содержанием, достигающим до 45 г, и/или хром с содержанием, достигающим до 1 мг, и/или углеводы до 100 г.

3. Добавка по любому из п.1 или 2, отличающаяся тем, что она стерилизована и представлена в готовой к употреблению жидкой форме.

4. Добавка по любому из пп.1-3, отличающаяся тем, что она содержит глутамин и/или предшественник глутамина, предпочтительно в форме глутаминсодержащих пептидов с короткой цепью, особенно предпочтительно в форме дипептидов, в пределах 20-45 г в пересчете на глутамин на суточную дозу.

5. Добавка по любому из пп.1-4, отличающаяся тем, что она содержит предшественник жирных кислот с короткой цепью в форме глицериновых эфиров жирных кислот с короткой цепью, особенно предпочтительно трибутирин.

6. Добавка по любому из пп.1-5, отличающаяся тем, что антиоксиданты выбраны из группы, состоящей из витамина С, витамина Е, S-аденозилметионина, цистеина, цистина, глутатиона, таурина, селена, цинка, полифенолов и каротиноидов, предпочтительно β-каротина.

7. Добавка по п.6, отличающаяся тем, что она содержит антиоксиданты: витамин С с содержанием в пределах от 0,5 до 4 г и/или витамин Е с содержанием в пределах от 0,2 до 2 г и/или β-каротин с содержанием в пределах от 5 до 80 мг и/или селен с содержанием в пределах от 0,2 до 1 мг, предпочтительно 0,3-0,6 мг, и/или цинк с содержанием в пределах от 10 до 60 мг в каждом случае в расчете на суточную дозу.

8. Добавка по п.6, отличающаяся тем, что она содержит в комбинации антиоксиданты: витамин С, витамин Е, β-каротин, селен и цинк.

9. Добавка по любому из пп.1-8, отличающаяся тем, что она содержит дополнительно предшественники для синтеза ДНК и РНК и высокоэнергетических фосфатов.

10. Добавка по п.9, отличающаяся тем, что предшественниками являются соответствующие нуклеотиды.

11. Добавка по п.10, отличающаяся тем, что она содержит нуклеотиды с содержанием в пределах от 1,5 до 15 г в расчете на суточную дозу.

12. Добавка по любому из пп.1-11, отличающаяся тем, что она содержит дополнительно одно или несколько веществ из группы, состоящей из рибозы, фолиевой кислоты, витамина В и лизофосфатидной кислоты.

13. Добавка по любому из пп.1-12, отличающаяся тем, что она содержит дополнительно по меньшей мере одно вещество с Ca-антагонистическим эффектом.

14. Добавка по п.13, отличающаяся тем, что она содержит глицин в качестве вещества с Ca-антагонистическим эффектом.

15. Добавка по п.14, отличающаяся тем, что она содержит глицин с содержанием в

пределах от 5 до 70 г в расчете на суточную дозу.

16. Добавка по любому из пп.1-15, отличающаяся тем, что в расчете на суточную дозу она содержит 20-45 г глутамина, 5-20 г глицина, 1,5-5 г нуклеотидов, 0,5-5 г трибутирина, 5-50 г мальтодекстринов, 2-30 мг β -каротина, 200-1000 мг витамина Е, 500-2500 мг витамина С, 200-600 мкг селена и 10-30 мг цинка.

17. Добавка по любому из пп.1-16, отличающаяся тем, что в комбинации с подлежащим парентеральному введению полноценным питанием она служит в качестве искусственной системы питания для пациентов с недостаточным питанием, критических или хронических больных.

18. Добавка по одному из пп.1-17, отличающаяся тем, что в расчете на суточную дозу она содержит дополнительные белки в форме гидролизата белка.

19. Добавка по одному из пп.2-17, отличающаяся тем, что дополнительные жиры включают в себя жирные кислоты со средней длиной цепи.

20. Добавка по любому из пп.2-19, отличающаяся тем, что дополнительные жиры содержат высокое количество н-3-жирных кислот.

21. Добавка по п.20, отличающаяся тем, что н-3-жирные кислоты представляют собой эйкозапентаеновую кислоту и/или докозагексаеновую кислоту.

22. Добавка по п.20 или 21, отличающаяся тем, что жир представляет собой рыбий жир или смесь различных рыбьих жиров.

23. Добавка по любому из пп.2-22, отличающаяся тем, что она в расчете на суточную дозу содержит 20-45 г глутамина, 5-20 г глицина, 1,5-5 г нуклеотидов, 0,5-5 г трибутирина, 5-100 г мальтодекстринов, 2-30 мг β -каротина, 200-1000 мг витамина Е, 500-2000 мг витамина С, 200-600 мкг селена, 10-30 мг цинка, 200-600 мкг хрома, 15-30 г гидролизата белка, в целом 15-30 г дополнительных жиров, из которых 7-12 г жирных кислот со средней длиной цепи и 4-8 г н-3-жирных кислот из рыбьего жира, с соотношением н-3/н-6 \geq 1:1, другие витамины, микроэлементы и минеральные вещества.

24. Применение

а) глутамина и/или предшественников глутамина, выбранных из группы, состоящей из сложных эфиров глутамина, амидов глутамина, N-алкилированных глутаминов, солей глутамина, кето-предшественников глутамина или глутаминсодержащих пептидов с короткой цепью;

б) по меньшей мере двух представителей из группы действующих в качестве антиоксидантов веществ, выбранных из группы, состоящей из витаминов, аминокислот, производных аминокислот, аминосульфокислот, микроэлементов, полифенолов и каротиноидов; и

с) жирных кислот с короткой цепью с двумя-пятью атомами углерода и/или соли или сложных эфиров в качестве предшественников жирных кислот с короткой цепью с двумя-пятью атомами углерода

для приготовления энтерально вводимой добавки по одному из п.1 или 2 для лечения получающих питание парентерально пациентов без противопоказания в отношении энтеральной доставки субстрата при одновременно сильной непереносимости в отношении обычных энтеральных питательных растворов или в случае менее выраженной непереносимости в отношении обычных питательных растворов, для лечения при недостаточном питании или при обширной абдоминальной хирургии, для лечения пациентов, которые перед диагностическими мерами и перед оперативными вмешательствами не должны принимать пищу, для лечения воспалительных заболеваний кишечника, воспаления слизистой оболочки, стоматита, при синдроме короткой кишки и при остром панкреатите.