



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2013-0040878  
(43) 공개일자 2013년04월24일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*A61B 17/12* (2006.01) *A61B 17/132* (2006.01)  
*A61B 5/02* (2006.01)

(21) 출원번호 10-2012-7029216

(22) 출원일자(국제) 2011년04월08일  
심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2012년11월07일

(86) 국제출원번호 PCT/US2011/031674

(87) 국제공개번호 WO 2011/127341  
국제공개일자 2011년10월13일

(30) 우선권주장  
61/322,070 2010년04월08일 미국(US)

(71) 출원인  
더 호스피탈 포 식 철드런  
캐나다 앤5지 1엑스8 온타리오 토론토 유니버시티  
애비뉴 555

(72) 발명자  
칼다룬, 크리스토퍼  
캐나다 앤4더블유 2에이6 온타리오 토론토 하이랜  
드 애비뉴 96

(74) 대리인  
김영, 양영준

전체 청구항 수 : 총 30 항

(54) 발명의 명칭 **외상성 손상을 위한 원격 허혈 처치의 사용**

### (57) 요 약

본 발명은 허혈 처치의 사용을 통해 외상성 손상을 감소시키는 방법을 제공한다.

## 특허청구의 범위

### 청구항 1

외상의 결과로서 신체의 세포, 조직, 또는 장기에 대한 손상을 감소 또는 예방하기 위한 방법으로서, 외상 전, 동안, 및/또는 후 개체에 대한 개별적 또는 반복되는 원격 허혈 처치(RIC) 요법을 실행하는 것을 포함하는 방법.

### 청구항 2

외상 동안 및/또는 후에 개체에 대한 개별적 또는 반복되는 원격 허혈 처치(RIC) 요법을 실행하는 것을 포함하는 외상을 입은 개체를 치료하기 위한 방법.

### 청구항 3

외상을 입은 또는 외상을 입을 것 같은 개체에 대한 개별적 또는 반복되는 원격 허혈 처치(RIC) 요법을 실행하는 것을 포함하는 방법으로서, 상기 한 번 이상의 RIC 요법은 외상 전, 동안 및/또는 후에 실행되는 방법.

### 청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 반복되는 RIC 요법은 하루에 실행되는 한 번 초과의 RIC 요법을 포함하는 방법.

### 청구항 5

제4항에 있어서, 반복되는 RIC 요법은 하루에 실행되는 두 번, 세 번, 네 번, 또는 다섯 번의 RIC 요법을 포함하는 방법.

### 청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 반복되는 RIC 요법은 하루를 초과하는 날에 대해 한 번 이상의 RIC 요법을 포함하는 방법.

### 청구항 7

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 한 번의 RIC 요법은 외상 30분 이내 또는 1시간 이내에 실행되는 방법.

### 청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 반복되는 RIC 요법은 한달동안 매일 실행되는 한 번 이상의 RIC 요법을 포함하는 방법.

### 청구항 9

제8항에 있어서, 상기 RIC 요법은 외상 전에 실행되는 방법.

### 청구항 10

제8항에 있어서, 상기 RIC 요법은 외상 전 및 후에 실행되는 방법.

### 청구항 11

제8항에 있어서, 상기 RIC 요법은 외상 전, 동안 및 후에 실행되는 방법.

### 청구항 12

제8항에 있어서, 상기 RIC 요법은 외상 동안 및 후에 실행되는 방법.

### 청구항 13

제8항에 있어서, 상기 RIC 요법은 외상 후에 실행되는 방법.

#### 청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 개체는 인간인 방법.

#### 청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 한 번의 RIC 요법은 적어도 4회의 주기를 포함하고, 각 주기는 폐색 및 재관류를 포함하는 방법.

#### 청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 한 번의 RIC 요법은 폐색 5분 및 재관류 5분의 주기를 1회 이상 포함하는 방법.

#### 청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 한 번의 RIC 요법은 적어도 4회의 주기를 포함하고, 각 주기는 초과-수축기 압력 및 재관류를 포함하는 방법.

#### 청구항 18

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 한 번의 RIC 요법은 초과-수축기 압력 5분 및 재관류 5분의 주기를 1회 이상 포함하는 방법.

#### 청구항 19

제17항 또는 제18항에 있어서, 상기 초과-수축기 압력은 수축기 압력을 적어도 15 mmHg 초과하는 압력인 방법.

#### 청구항 20

제17항 또는 제18항에 있어서, 상기 초과-수축기 압력은 약 200 mmHg의 압력인 방법.

#### 청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 반복되는 RIC 요법은 동일 부위에 실행되는 방법.

#### 청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 반복되는 RIC 요법은 상지 상에 실행되는 방법.

#### 청구항 23

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 반복되는 RIC 요법은 하지 상에 실행되는 방법.

#### 청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 개체는 저혈량인 방법.

#### 청구항 25

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 개체는 고혈압인 방법.

#### 청구항 26

외상의 결과로서 신체의 세포, 조직, 또는 장기에 대한 손상을 감소 또는 예방하기 위한 방법으로서, 외상 전, 동안, 및/또는 후에 개체에 대해 원격 혈류 폐색 후 재관류의 주기를 1회 이상 실행하는 것을 포함하는 방법.

#### 청구항 27

외상 동안 및/또는 후에 개체에 대해 원격 혈류 폐색 후 재관류의 주기를 1회 이상 실행하는 것을 포함하는 외상을 입은 개체를 치료하기 위한 방법.

**청구항 28**

외상을 입은 또는 외상을 입을 것 같은 개체에 대해 원격 혈류 폐색 후 재관류의 주기를 1회 이상 실행하는 것을 포함하는 방법으로서, 상기 1회 이상 주기는 외상 전, 동안 및/또는 후에 실행되는 방법.

**청구항 29**

제26항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 개체는 저혈량 및/또는 저혈압인 방법.

**청구항 30**

제26항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 원격 혈류 폐색 및 재관류는 하나 이상의 하지 및/또는 상지에 대해 실행되는 방법.

**명세서****기술 분야**

[0001]

관련 출원

[0002]

본 출원은 2010년 4월 8일자로 출원된 명칭이 "외상성 손상을 위한 원격 허혈 처치의 사용(USE OF REMOTE ISCHEMIC CONDITIONING FOR TRAUMATIC INJURY)"인 미국 출원 일련번호 제61/322,070호의 이익을 주장하며, 이의 전체 내용은 본원에 참조로 포함되어 있다.

**배경 기술**

[0003]

외상성 손상은 어린이 및 청소년 사망의 주된 원인들 중 하나이다. 또한, 외상성 손상은 건강 관리 비용 중 상당한 부분을 나타낸다. 일반적으로 외상(trauma)은 심한 육체적 손상 또는 부상을 말하고, 이는 통상적으로는, 추락, 자동차 사고, 가정 내 또는 산업현장에서의 사고로, 그리고 전쟁에서 일어날 수 있는 것처럼 둔기에 의한 힘에 의해 초래된다. 외상성 손상은 이러한 손상의 영향을 예방 또는 감소시키기 위해 즉시 치료되어야만 한다. 그러나, 적어도 외상성 손상의 급성 단계에서 유용한 것으로 알려져 있는 개입 및/또는 치료 중 다수는 항상 사용 가능한 것이 아니다.

**발명의 내용**

[0004]

본 발명은 외상이 발생한 영역과 멀리 떨어져 있거나 외상의 영향으로부터 보호되고 있는 개체 신체의 영역에서 일과성 혈류 폐색 후 재관류(reperfusion)의 주기를 1회 이상 의도적으로 실행하는 것이 이러한 외상의 영향을 줄인다는 놀라운 발견에 부분적으로 전제를 두고 있다. 외상은 직접 외상이거나 간접 외상일 수 있다. 외상은 저혈량증과 관련되거나 관련되지 않을 수 있다. 심지어 소생 치료가 실행되더라도, 더 놀랍게는 소생 치료가 자연되더라도 본 발명의 방법들은 이점을 제공한다.

[0005]

따라서, 본 발명은 외상성 손상을 치료하기 위한 원격 허혈 처치(Remote Ischemic conditioning(RIC))의 사용을 가능하게 한다. 본 발명은 외상을 입은, 외상을 입고 있는, 또는 외상을 입을 것 같은 개체에 대한 RIC의 사용을 고려한다. 외상을 입었거나 외상을 입고 있는 개체에서, 본 발명은 외상 동안 또는 후에, 또는 외상 동안 및 후에 RIC를 요청한다. 외상을 입을 것 같은 개체에서, 본 발명은 예상되는 외상 전에 그리고 선택적으로는 이러한 외상의 발생 동안 및/또는 발생 후에 RIC를 요청한다.

[0006]

따라서, 일 양태에서, 본 발명은 외상의 결과로서 신체의 세포, 조직, 또는 장기에 대한 손상을 감소 또는 예방하기 위한 방법을 제공하고, 이 방법은 외상 전, 동안, 및/또는 후, 개체에 대한 혈류 폐색 후 재관류의 주기를 1회 이상 실행하는 것을 포함하고, 상기 혈류 폐색 및 재관류는, 이에 한정되지는 않지만 하나 이상의 하지 및/또는 상지를 포함하는 신체의 원거리 영역에서 일어난다. 혈류 폐색 및 재관류 주기는 손상을 감소시키거나 예방하는 양 및 횟수로 실행될 것이라는 것을 이해할 수 있을 것이다. 다른 양태에서, 본 발명은 외상의 결과로서 신체의 세포, 조직, 또는 장기에 대한 손상을 감소 또는 예방하기 위한 방법을 제공하고, 이 방법은 외상 전, 동안 및/또는 후에 개체에 대한 개별적 또는 반복되는 RIC 요법을 실행하는 것을 포함한다. RIC 요법은 손상을

감소시키거나 예방하기에 충분한 양 및 횟수로 실행될 것이라는 것을 이해할 수 있을 것이다.

[0007] 일부 실시형태에서, 손상은 다수의 장기에 영향을 주고, 다중-장기 손상 또는 기능장애라고 말할 수 있다. 일부 실시형태에서, 손상은 폐 및/또는 간에 대한 것이다. 일부 실시형태에서, 손상은 신경 손상 또는 기능장애이다.

[0008] 다른 양태에서, 본 발명은 외상을 입은 개체를 치료하기 위한 방법을 제공하고, 이 방법은 외상 동안 및/또는 후에 개체에 대한 혈류 폐색 후 재관류의 주기를 1회 이상 실행하는 것을 포함하고, 상기 혈류 폐색 및 재관류는 이에 한정되지는 않지만 하나 이상의 하지 및/또는 상지를 포함하는 신체의 원거리 영역에서 일어난다. 다른 양태에서, 본 발명은 외상을 입은 개체를 치료하기 위한 방법을 제공하고, 이 방법은 외상 동안 및/또는 후에 개체에 대한 개별적 또는 반복되는 RIC 요법을 실행하는 것을 포함한다.

[0009] 다른 양태에서, 본 발명은 외상을 입은 또는 외상을 입을 것 같은 개체에 대해 혈류 폐색 후 재관류의 주기를 1회 이상 실행하는 것을 포함하는 방법을 제공하고, 상기 1회 이상의 주기는 외상 전, 동안, 및/또는 후에 실행되고, 상기 혈류 폐색 및 재관류는 이에 한정되지는 않지만 하나 이상의 하지 및/또는 상지를 포함하는 신체의 원거리 영역에서 일어난다. 다른 양태에서, 본 발명은 외상을 입은 또는 외상을 입을 것 같은 개체에 대한 개별적 또는 반복되는 RIC 요법을 실행하는 것을 포함하는 방법을 제공하고, 한 번 이상의 RIC 요법은 외상 전, 동안 및/또는 후에 실행된다.

[0010] 본 발명은 개체가 한 번 또는 한 번을 초과하는 RIC 요법을 겪을 것임을 고려한다. 이러한 다수 번의 요법은 하루 및/또는 여러 날 동안 실행될 수 있다.

[0011] 일부 실시형태에서, 외상은 출혈성 쇼크이다. 일부 실시형태에서, 개체는 저혈압 및/또는 저혈량일 수 있다. 일부 실시형태에서, 개체는 전체 혈액량 중 10%, 15%, 20%, 25%, 30% 이상을 잃었다. 일부 실시형태에서, 개체는 소생 치료를 받았다. 일부 실시형태에서, 개체는 소생 치료를 받지 않았다.

[0012] 일부 실시형태에서, 외상은 저혈량증(예: 외상은 폭풍손상일 수 있음)과 관련이 없다.

[0013] 일부 실시형태에서, 반복되는 RIC 요법은 하루에 실행되는 한 번 초과의 RIC 요법을 포함한다. 일부 실시형태에서, 반복되는 RIC 요법은 하루에 실행된 두 번, 세 번, 네 번 또는 다섯 번의 RIC 요법을 포함한다. 일부 실시형태에서, 반복되는 RIC 요법은 2일 이상에 한 번 이상의 RIC 요법을 포함한다.

[0014] 일부 실시형태에서, 적어도 한 번의 RIC 요법은 손상 30분 이내 또는 1시간 이내에 실행된다. 일부 실시형태에서, 적어도 한 번의 RIC 요법은 외상 후 즉시 실행된다.

[0015] 일부 실시형태에서, 반복되는 RIC 요법은 한 달 동안 매일 실행되는 한 번 이상의 RIC 요법을 포함한다.

[0016] 일부 실시형태에서, RIC 요법은 외상 전에 실행되고, 이 경우, 이 요법은 원격 허혈 전처치로 간주될 수 있다. 일부 실시형태에서, RIC 요법은 외상 전 및 후에 실행된다. 일부 실시형태에서, RIC 요법은 외상 전, 동안 및 후에 실행된다. 일부 실시형태에서, RIC 요법은 외상 동안 및 후에 실행된다. 일부 실시형태에서, RIC 요법은 외상 후 실행된다.

[0017] 일부 실시형태에서, 개체는 인간이다.

[0018] 상기한 양태들의 일부 실시형태들에서, 한 번의 RIC 주기가 개체에 대해 실행된다(즉, 개체는 혈류 폐색 후 재관류의 기간을 가짐). 일부 실시형태에서, 주기는 약 10분의 혈류 폐색 및 약 10분 이하의 재관류를 포함한다.

[0019] 일부 실시형태에서, 적어도 한 번의 개별적 RIC 요법(예컨대, 반복되는 RIC 요법 내)은 적어도 2회, 또는 적어도 3회, 또는 적어도 4회의 주기를 포함하고, 각 주기는 혈류 폐색 및 재관류를 포함한다. 일부 실시형태에서, 적어도 한 번의 RIC 요법은 적어도 4회의 주기를 포함하고, 각 주기는 혈류 폐색 및 재관류를 포함한다. 일부 실시형태에서, 적어도 한 번의 RIC 요법은 약 5분의 혈류 폐색 및 약 5분의 재관류의 주기를 1회 이상 포함한다. 일부 실시형태에서, 적어도 한 번의 RIC 요법은 약 10분의 혈류 폐색 및 약 10분의 재관류의 주기를 1회 이상 포함한다.

[0020] 일부 실시형태에서, 혈류 폐색은 신체의 원거리 영역에 수축기 압력을 초과하는 압력을 가함으로써 일어난다. 일부 실시형태에서, 혈류 폐색은 신체의 원거리 영역에 수축기 압력 미만의 압력을 가함으로써 일어난다.

[0021] 일부 실시형태에서, 적어도 한 번의 개별적 RIC 요법(예컨대, 반복되는 RIC 요법 내)은 적어도 2회, 또는 적어도 3회, 또는 적어도 4회의 주기를 포함하고, 각 주기는 초과-수축기 압력 및 재관류를 포함한다. 일부 실시형태에서, 적어도 한 번의 RIC 요법은 적어도 4회의 주기를 포함하고, 각 주기는 초과-수축기 압력 및 재관류를

포함한다. 일부 실시형태에서, 적어도 한 번의 RIC 요법은 약 5분의 초과-수축기 압력 및 5분의 재관류의 주기 를 1회 이상 포함한다. 일부 실시형태에서, 초과-수축기 압력은 수축기 압력을 1~5 mmHg, 또는 1~10 mmHg, 또는 1~15 mmHg 초과하는 압력이다. 일부 실시형태에서, 초과-수축기 압력은 수축기 압력을 적어도 15 mmHg 초과하는 압력이다. 일부 실시형태에서, 초과-수축기 압력은 약 200 mmHg인 압력이다.

[0022] 일부 실시형태에서, 적어도 한 번의 개별적 RIC 요법(예를 들어, 반복되는 RIC 요법 내)은 적어도 2회, 또는 적어도 3회, 또는 적어도 4회의 주기를 포함하고, 각 주기는 미만-수축기 압력 및 재관류를 포함한다.

[0023] 일부 실시형태에서, 개별적 또는 반복되는 RIC 요법은 동일 부위에서 실행된다. 일 실시형태에서, 개별적 또는 반복되는 RIC 요법은 상지(upper limb)에 대해 실행된다. 일 실시형태에서, 개별적 또는 반복되는 RIC 요법은 하지(lower limb)에 대해 실행된다. 일 실시형태에서, 개별적 또는 반복되는 RIC 요법은 신체의 다른 부위에 위치된 둘 이상의 장치, 예컨데 둘 이상의 커프(예를 들어, 상지(또는 팔)마다 하나의 커프, 하나의 상지 상에 두 개의 커프, 하지(또는 다리)마다 하나의 커프, 하나의 하지 상에 두 개의 커프, 상지 상에 하나의 커프 및 하지 상에 하나의 커프 등)를 사용하여 실행된다.

[0024] 다양한 실시형태에서, 개체는 이를 상기한 제제들 중 둘 이상을 투여 받을 수 있다.

[0025] 본 발명의 이들 및 다른 양태 그리고 실시형태들은 본원에서 더 상세히 논의될 것이다.

### 도면의 간단한 설명

[0026] 첨부 도면은 일정한 축척으로 그리고자 한 것은 아니다. 도면에서, 다양한 도면에 예시된 각각의 동일하거나 거의 동일한 요소는 동일한 번호로 표현된다. 명확성을 위하여, 각 도면에서 모든 요소가 표시되어 있지 않을 수 있다.

이제 첨부 도면을 참조하여본 발명의 다양한 실시형태를 예를 들어 기술한다.

도 1은, 개체의 사지 주위에서 수축하도록 구성된 공압식 압박대(pneumatically inflatable cuff)를 포함하는 원격 허혈 쳐치 시스템의 하나의 실시형태를 개략적으로 나타낸 것이다.

도 2는 RIC 시스템의 작동 도식의 하나의 실시형태를 나타낸 블록도이다.

도 3은 개체의 사지 주위에서 수축하도록 구성된 커프의 대안적인 실시형태를 나타낸다.

도 4는 마우스에서 쇼크 및 소생 유도된 간 손상에 대한 RIC의 영향을 개별적(4a) 및 평균(4b)으로 나타낸다.

도 5는 마우스에서 쇼크 및 소생 유도된 혈청 TNF-알파 레벨을 개별적(5a) 및 평균(5b)으로 나타낸다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0027] 본 발명은, 부분적으로, 외상을 입은 개체에 대해 외상 동안 및/또는 후에 한 번 이상의 RIC 요법을 실행함으로써 이러한 개체를 치료하기 위한 방법을 제공한다. 본 발명은 또한, 부분적으로, 외상을 입을 것 같은 개체에서 외상 전에 1회 이상의 RIC 요법을 실행함으로써 외상의 영향을 감소시키기 위한 방법을 제공한다. 어떤 작용 기전 또는 이론에 의해 구속되도록 의도한 것은 아닐지라도, 한 번 이상의 RIC 주기 또는 요법이 외상에 의해 충격을 받게 될 세포, 하나 이상의 조직 및/또는 하나 이상의 장기에서 손상도를 감소시킨다는 것을 고려한다. RIC 요법은, 허혈 또는 재관류의 시기 전 또는 동안 실행시, 허혈 및 재관류 손상의 영향을 개선할 수 있다. RIC는 외상-관련 병적상태에 책임이 있는 것으로 여겨지는 면역 매개물질의 억제와 관련이 있다.

[0028] 본 발명은 외상성 손상과 관련된 전신적 영향을 치료(개선을 포함)하는 RIC의 실행에 관한 것이다. 본 발명에 따라 치료될 수 있는 외상성 손상의 예는, 제한되지는 않지만, 타박상 및 출혈(예: 출혈성 쇼크)을 포함한다. 본 발명의 일부 양태에서, 외상성 손상을 입은 개체는 손상을 입지 않은 신체(예: 손상을 입지 않은 사지) 상 위치에서 고의로 유도된 혈류 폐색 및 재관류의 주기를 1회 이상 겪을 것이다. 본 발명의 일부 양태에서, 외상성 손상을 입은 개체는 손상을 입지 않은 신체(예: 손상을 입지 않은 사지) 상 위치에서 고의로 유도된 허혈 및 재관류의 주기를 1회 이상 겪을 것이다. 아래에 더 상세하게 기재되듯이, 이들 주기는 요법을 구성한다. 요법은 1회, 2회, 3회, 4회, 5회 이상의 주기를 포함할 수 있다. 각 주기는 제1 기간 동안 유도된 폐색 또는 허혈 후 제2 기간 동안 재관류를 포함한다. 제1 및 제2 기간은 동일할 수 있고 혹은 서로 다를 수 있다. 비제한적 예로서, 요법의 1회 이상의 주기는 약 5분의 폐색 또는 허혈 후 약 5분의 재관류를 포함할 수 있다. 다른 비제한적

예로서, 1회 이상의 주기는 약 10분의 폐색 또는 허혈 후 약 10분의 재관류를 포함할 수 있다. 1회의 주기만 사용되면, 재관류 기간은 폐색 또는 허혈 기간(예를 들어, 약 1분 미만, 약 30초 미만, 약 10초 미만 등일 수 있음)보다 짧을 수 있다.

[0029] 본 발명은 개체에 대한 RIC가 제1 응답자(즉, 개체를 돌볼제1 적격자)에 의해 실행되리라는 것을 고려한다. 따라서, RIC는 자동화 장치(예컨대, 압력 커프)를 사용하거나 수동(지혈대 사용)으로 실행될 수 있다. RIC만을 사용하여 치료적 이익을 달성하는 능력은 정맥주사액 소생을 포함하는 여타 개입이 이용될 수 없거나 지연되는 상황에서 매우 유용하다. 이들 상황은 제한 없이 군사적 충돌 동안 전쟁터 상황을 포함한다. 따라서, 본 발명은 RIC가 소생 치료가 실행되지 않았거나 지연되었던 상황에서 외상(예컨대, 출혈성 쇼크)으로 유도된 손상을 감소 및/또는 예방하기 위해 사용될 수 있다는 것을 고려한다. RIC는 외상 전, 소생 치료 전, 및/또는 소생 치료 후에 실행될 수 있다. 본 발명은, 최소한의 훈련을 받았고 치료를 위해 필요한 최소 시간을 가진 모든 직원에 의해 실행될 수 있는, 가벼운, 바람직하게는 자동화된, 허혈 처치 장치의 형태로 중재를 제공한다. 유사한 방식으로, 본 발명은 또한, 예를 들어 군사 충돌 또는 대립 전을 포함하는, 개연성 있는 외상성 손상의 준비로 개체에 대해 RIC를 실행하는 것을 고려한다.

[0030] 따라서, 외상성 손상의 정도 및/또는 중증도는 유도된 일시적 허혈 및 재관류(즉, RIC 요법)의 주기를 개체에게서 의도적으로 그리고 반복적으로 실행함으로써 감소될 수 있다. 이들 개체는 외상을 입고 있는 자들 및 외상을 입을 것 같은 자들을 포함한다. 이들 방법의 사용 용이성은, 제한되지는 않지만 전쟁터 손상을 포함하는 특별한 상황에 이들을 받아들일 수 있도록 한다. 이러한 개체에 치료를 제공하는 능력은, 특히 즉시 사용 가능한 다른 치료 또는 중재가 없는 경우 유용하다. 마찬가지로, 이들 방법은 지진 및 기타 자연 재해, 폭격 등과 같은 비상 상황 후 일어날 수 있는 것과 같이 다른 요법 또는 중재가 즉시 이용될 수 없는 기타 비상 상황에서 사용될 수 있다.

[0031] 일부 양태에서, 본 발명은 개체에 대해 반복되는 RIC 요법을 실행하는 것을 고려한다. 본원에서 사용된 바와 같이, RIC 요법(또는 개별적인 RIC 요법)은 유도된 일과성 허혈 사건 후 재관류 사건의 적어도 1회의 주기를 의미한다. 그러므로, 개별적인 RIC 요법은 1회, 2회, 3회, 4회, 5회 이상의 이러한 주기로 이루어질 수 있다.

[0032] 또한, 본원에서 사용된 바와 같이, 반복된 RIC 요법은 하루에 일어나는 두 번 이상의 개별적인 RIC 요법 및/또는 수 일에 일어나는 한 번 이상의 RIC 요법이다. 예를 들어, 반복된 RIC 요법은 하루에 복수의 RIC 요법을 실행하는 것, 또는 수 일에 한 번의 RIC 요법을 실행하는 것, 또는 수 일에 복수의 RIC 요법을 실행하는 것을 포함할 수 있다. 반복된 RIC 요법이 하루에 일어난다면, 개별적인 요법들 사이의 시간은 예를 들어 적어도 10분, 적어도 20분, 적어도 40분, 적어도 1시간, 적어도 2시간, 또는 적어도 6시간일 수 있다. 본 발명은 개체를 외상에 대비시키기 위해 한 번을 초과하는 RIC 요법이 (전쟁터 손상과 같은) 예상되는 외상에 앞서 짧은 시기 동안 실행될 수 있다는 것을 고려한다.

[0033] 명백한 바와 같이, 반복된 RIC 요법에서 임의 또는 모든 RIC 요법은 타이밍, 요법당 주기의 수, 초과-수축기 압력, 위치 등과 관련하여 동일해야 할 필요는 없다. 더욱이, 심지어는 요법 내에서, 허혈 및 재관류의 시간은 주기마다 다를 수 있다. 그러나, 통상적으로, 사용 용이성을 위해, 주어진 요법 내 주기들은 동일하다. 본 발명은 외상성 손상 전에 실행된 요법이 외상성 손상 동안 또는 후에 실행된 요법보다 더 많은 주기를 포함할 수 있고 잠재적으로 더 빈번하고/하거나 수가 더 많을 수 있다는 것을 더 고려한다.

[0034] 일부 경우에, RIC는 외상성 손상 부위보다 먼 신체의 부위에서 실행될 수 있다. 그러나, 일부 경우에, 외상성 손상의 영향은 전신(예를 들어, 다중-장기 손상 또는 기능장애)이므로 RIC는 접근가능하고 바람직하게는 상처가 없는 신체의 부위에서 실행된다. 바람직하지만 배타적이지는 않게, RIC 요법은 비침습적이다. 따라서, RIC는 상지 또는 하지와 같은 사지에 대해 실행될 수 있다. 반복된 RIC 요법은 신체의 단일 부위 또는 다수 부위 상에서 실행될 수 있다. 예를 들어, 반복된 RIC 요법은 우측 상박 상에서 실행되는 제1 RIC 요법 후, 좌측 상박 상에서 실행되는 제2 RIC 요법을 포함할 수 있다. 반복된 RIC 요법은 신체 상 부위 사이에서 교대로 이루어질 수 있다. 일부 경우에서, RIC 요법은 동시에 포함하여 중복된 시간에서 2개의 상이한 부위에서 개체 상에서 실행될 수 있다. 이러한 경우에, 2개의 장치가 사용될 수 있다. 이들 장치는 서로 통신할 수 있고 혹은 이들은 서로 독립적으로 기능할 수 있다.

[0035] 반려동물(예를 들어, 개, 고양이 등), 농사용 또는 수상용 동물(예를 들어, 경주마 등)과 같은 비인간 개체도 또한 고려되지만, 본 발명의 개체는 바람직하게 인간일 것이다. 본질적으로, 외상성 손상을 겪을 수 있는 어떤 개체라도 본 발명에 따라서 치료될 수 있다.

[0036] 본원에서 사용된 바와 같이, 외상은 치명적인 또는 중증의 신체 손상, 상처 또는 쇼크를 말한다. 이들 외상 형태는 통상적으로 소생 치료의 일부 형태를 요구한다. 소생 치료는 통상적으로 제한되지는 않지만 혈액 수혈 또는 기타 식염수 수혈을 포함하는 체액의 보충을 포함한다. 쇼크는 넓게는 순환성 기능장애를 말한다. 쇼크는 (불충분한 혈액량과 관련한) 출혈성 또는 저혈량 쇼크일 수 있고, 혹은 (심장으로부터 불충분한 심박출량과 관련한) 심장성 쇼크일 수 있다. 그러므로, 혈액 손실관련 외상은 또한 쇼크를 포함한다. 쇼크관련 징후는 저혈압 (즉, 저혈압증), 저혈량증, 과호흡증후군, 및 피부 청색증을 제한 없이 포함한다. 일부 경우에, 외상은 외상성 뇌 손상(예를 들어, 머리에 대한 손상)을 포함한다. 일부 경우에, 외상은 외상성 뇌 손상(예를 들어, 몸통 또는 하나 이상의 사지에 대한 손상일 수 있음)을 포함하지 않는다.

[0037] 따라서, RIC는 저혈량증 및/또는 고혈압증인 개체 상에서 실행될 수 있다. 저혈량증인 개체는 전체 혈액량 중 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30% 이상을 잃었을 수 있다. 혈액량의 손실 원인은, 설사, 구토 및 화상으로 일어날 수 있는 것처럼 기타 체액의 과도한 손실로부터 생기는 외부 출혈, 내부 출혈, 또는 감소된 혈액량일 수 있다.

[0038] 외상은 관통상(예를 들어, 총알에 의한 상처)과 같은 직접적 손상으로부터 생길 수 있다. 외상은 예를 들어 폭발 후 압력파에 노출로부터 일어나는, 예를 들어 폭풍 손상과 같은 간접 손상으로부터 생길 수도 있다. 이러한 후자 유형의 외상은 저혈량증이 없을 때에 일어날 수 있다. 일부 경우에, 본 발명은 저혈량증과 관련이 없는 외상성 손상 후 RIC의 사용을 고려한다. 이들 및 기타 경우에, RIC는 신경 손상 및 다중-장기 기능장애를 포함하는 손상에 대한 반응의 전신 징후를 감소시킬 수 있다.

[0039] 가능한 빨리 개체를 치료하는 것이 중요하기 때문에, 본 발명은 본원에서 제시된 방법이 외상이 발생되었던 환경을 포함하는 병원 환경 또는 비병원 환경에서 실행될 수 있다는 것을 고려한다. RIC는 소생 치료 전 및/또는 후를 포함하는, 외상 발생 전, 및/또는 외상 발생 후에 실행될 수 있다.

[0040] 반복된 RIC 요법은 외상 전, 동안 및/또는 후에 실행될 수 있다. 일부 실시형태에서, 적어도 한 번의 RIC 요법은 외상 전에 실행된다. 이들은 원격 허혈 전처치 요법이라 부른다. 이들 실시형태에서, 적어도 한 번의 RIC 요법은 외상 전 48시간 이내, 24시간 이내, 12시간 이내, 6시간 이내, 4시간 이내, 2시간 이내, 또는 1시간 이내에 실행될 수 있다.

[0041] 일부 실시형태에서, 적어도 한 번의 RIC 요법은 외상 발생 후에 실행된다. 예로서, 개체는 더 이상 저혈압 또는 저혈량이 아닐 수 있지만, RIC는 여전히 실행될 수 있다. 이들은 원격 허혈 후처치 요법이라 부른다. 이들 실시형태에서, 적어도 한 번의 RIC 요법은 외상 발생 후 또는 개체가 안정된 후(예를 들어, 개체는 더 이상 저혈량 및/또는 저혈압이 아님) 약 48시간 이내, 24시간 이내, 12시간 이내, 6시간 이내, 4시간 이내, 2시간 이내, 1시간 이내, 30분 이내, 20분 이내, 10분 이내, 5분 이내, 또는 직후에 실행될 수 있다.

[0042] 일부 실시형태에서, 반복된 RIC 요법은 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 8일, 9일, 10일, 15일 또는 30일 이상을 포함하는 수 일에 걸쳐 있다. 이러한 경우, 개체는 예를 들어 매일, 또는 2일, 3일, 4일, 5일 또는 6일마다 RIC 요법을 받을 수 있다는 것을 이해할 것이다. 추가적으로, RIC 요법은 비규칙적, 또는 무작위 방식으로 실행될 수 있다.

[0043] **추가적 치료**

[0044] 본 발명의 반복된 RIC 요법은 외상성 손상, 실혈, 출혈, 및/또는 쇼크를 치료하는 것을 목적으로 하는 다른 치료법 또는 처치와 조합되어 사용될 수 있다. 실시형태에 따라서, 하나 이상의 이들 제제들은 1회 이상의 RIC 요법 전, 동시 또는 후, 및/또는 외상 전, 동시 또는 후에 투여될 수 있다. 외상성 손상관련 통증을 단순히 완화시키는 마취제를 외상 환자에게 투여할 수 있다.

[0045] 일부 실시형태에서, 칼륨 채널 개방약(potassium channel opener) 또는 작용제를 개체에 투여한다. 일부 실시형태에서, 아데신 수용체 작용제를 개체에 투여한다. 일부 실시형태에서, 상술한 제제 둘 다 개체에 투여한다.

[0046] 칼륨 채널 개방약은 니코란딜, 디아족사이드, 미녹시딜, 피나시딜, 아프리카린, 크로모쿠립 및 유도체 U-89232, P-1075 (선택적 원형질 막 K-ATP 채널 개방약), 에마카립, YM-934, (+)-7,8-디하이드로-6, 6-디메틸-7-히드록시-8-(2-옥소-1-페페리디닐)6H-피라노 [- 2,3-f]벤즈-2,1,3-옥사디아졸 (NIP-121), R0316930, RWJ29009, SDZPC0400, 리마카립, 시마카립, YM099, 2-(7,8-디하이드로-6, 6 디메틸-6H-[1,4]옥사지노[2,3-f][2,1,3]벤족사디아졸-8-일)페리딘 N-옥사이드, 9-(3-시아노페닐)-3,4,6,7,9,10-헥사하이드로-1, 8-(2H, 5H)-아크리디네디온 (ZM244085), [(9R)-9-(4-플루오로-3-125이오도페닐)-2,3,5,9-테트라하이드로-4H-피라노[3,4-b]티-에노[2,3-

e]페리딘-8(7H)-온-1,1-디옥사이드] ([125I]A-312110), (-)-N-(2-에톡시페닐)-N'-(1,2,3-트리메틸프로필)-2-니트로에텐-1,1-디아미-인(베이 X 9228), N-(4-벤조일 페닐)-3,3,3-트리플루오로-2-히드록시-2-메틸프로피온아민(ZD6169), ZD6169 (K-ATP 개방약) 및 ZD0947(K-ATP 개방약), WAY-133537 및 새로운 디하이드로 칼륨 채널 개방약, A-278637을 제한 없이 포함한다. 또한, 칼륨 채널 개방약은 BK-활성제들(또는 BK-개방약 또는 BK(Ca)-타입 칼륨 채널 개방약 또는 다량 전도 칼슘-활성 칼륨 채널 개방약으로도 불림), 예를 들어, 벤지미다졸론 유도체 NS004(5-트리플루오로메틸-1-(5-클로로-2-히드록시페닐)-1,3-디하이드로-2H-벤지미다조-올-2-온), NS1619 (1,3-디하이드로-1-[2-히드록시-5-(트리플루오로메틸)페닐]-5-(트리플루오로메틸)-2H-벤지미다졸-2-온), NS1608 (N-(3-(트리플루오로메틸)페닐)-N'-(2-히드록시-5-클로로페닐)우레아), BMS-204352, 레티가빈(또한 GABA 작용제)로부터 선택될 수 있다. 또한, 중간 생성물(예를 들어, 벤족사졸, 클로르족사존 및 족사졸아민) 및 소-전도 칼슘-활성 칼륨 채널 개방약들이 있다. K-ATP 채널을 개방하는 것으로 여겨지는 다른 화합물은 레보시멘단 및 황화수소 가스(H<sub>2</sub>S) 또는 H<sub>2</sub>S 도우너(예: 소듐 하이드로실파이드, NaHS)를 포함한다.

[0047] 아데노신 수용체 작용제는 N<sup>6</sup>-시클로펜틸아데노신(CPA), N-에틸카복스아미도 아데노신(NECA), 2-[p-2-카복시에틸]페닐에틸-아미노-5'-N-에틸카복스아미도 아데노신(CGS-21680), 2-클로로아데노신, N<sup>6</sup>-[2-(3,5-데메톡시페닐)-2-(2-메톡시페닐)]에틸아데노신, 2-클로로-N-6-시클로펜틸아데노신(CCPA), N-(4-아미노벤질)-9-[5-(메틸카보닐)-베타-D-로보푸라노실]-아데닌(AB-MECA), ([IS-[1a,2b,3b,4a(S<sup>\*</sup>)]]-4-[7-[[2-(3-클로로-2-티에닐)-1-메틸-프로필]아미노]-3H-이미다졸[4,5-b]페리딜-3-일]시클로펜탄 카복스아미드(AMP579), N<sup>6</sup>-(R)-페닐이소프로필아데노신(R-PLA), 아미노페닐에틸아데노신(APNEA) 및 시클로헥실아데노신(CHA)을 제한없이 포함한다.

[0048] 아데노신 A1 수용체 작용제는 N-[3-(R)-테트라하이드로푸라닐]-6-아미노푸린 리보사이드(CVT-510), 또는 CVC-2759와 같은 부분 작용제, 및 PD81723과 같은 알로스테릭 증강제를 제한없이 포함한다. 다른 작용제는 N<sup>6</sup>-시클로펜틸-2-(3 페닐아미노카보닐트리아젠-1-일) 아데노신(TCPA)을 포함할 수 있다.

[0049] 일부 실시형태에서, 항-염증제, 베타 차단제(즉, 베타-아드레날린 효능 차단제) 및/또는 칼슘 채널 차단제를 개체에 투여할 수 있다.

[0050] 항염증제는 알클로페낙; 알클로메타손 디프로피오네이트; 알제스톤 아세토니드; 알파 아밀라아제; 암시나필; 암시나피드; 암페낙 나트륨; 아미프릴로스 하이드로클로라이드; 아나킨라; 아니룰락; 아니트라자펜; 아파존; 발살라지드 디소듐; 벤다작; 베녹사프로펜; 벤지다민 하이드로클로라이드; 브로멜라인; 브로페라몰; 부테소니드; 카프로펜; 시클로프로펜; 신타존; 클리프로펜; 클로베타솔 프로피오네이트; 클로베타손 부티레이트; 클로피락; 클로티카손 프로피오네이트; 코르메타손 아세테이트; 코르토독손; 데프라자코르트; 데소니드; 데속시메타손; 텍사메타손 디프로피오네이트; 디클로페낙 칼륨; 디클로페낙 나트륨; 디플로라손 디아세테이트; 디플루미돈 나트륨; 디플루니살; 디플루프레드네이트; 디프타론; 디메틸 술폭시드; 드로시노니드; 엔드리손; 엔리모맙; 엔노리캄 나트륨; 에피리졸; 에토돌락; 에토페나메이트; 펠비낙; 페나몰; 펜부펜; 펜클로페낙; 펜클로락; 펜도살; 펜피팔론; 펜티아작; 플라자론; 플루아자코르트; 플루페나믹산; 플루미졸; 플루니솔리드 아세테이트; 플루닉신; 플루닉신 메글루민; 플루오코르틴 부틸; 플루오로메톨론 아세테이트; 플루쿠아존; 플루르비프로펜; 플루레토펜; 플루티카손 프로피오네이트; 푸라프로펜; 푸로부펜; 할시노니드; 할로베타솔 프로피오네이트; 할로프레돈 아세테이트; 이부페낙; 이부프로펜; 이부프로펜 알루미늄; 이부프로펜 피코놀; 일로니다프; 인도메타신; 인도메타신 나트륨; 인도프로펜; 인독솔; 인트라졸; 이소플루프레돈 아세테이트; 이속제파; 이속시캄; 케토프로펜; 로페미졸 하이드로클로라이드; 로르녹시캄; 로테프레드놀 에타보네이트; 메클로페나메이트 나트륨; 메클로페나믹산; 메클로리손 디부티레이트; 메페나믹산; 메살라민; 메세클라존; 메틸프레드니솔론 술렙타네이트; 모르니플루메이트; 나부메톤; 나프록센; 나프록센 나트륨; 나프록솔; 니마존; 올살라진 나트륨; 오르고테인; 오르파녹신; 옥사프로진; 옥시펜부타존; 파라닐린 하이드로클로라이드; 펜토산 폴리술레이트 나트륨; 펜부타존 나트륨 글리세레이트; 피르페니돈; 피록시캄; 피록시캄 신나메이트; 피록시캄 올아민; 피르프로펜; 프레드나제이트; 프리펠론; 프로돌릭산; 프로쿠아존; 프록사졸; 프록사졸 시트레이트; 리멕솔론; 로마자리트; 살코렉스; 살나세딘; 살살레이트; 살리실레이트; 상귀나리움 클로라이드; 세클라존; 세르메타신; 수독시캄; 술린다; 수프로펜; 탈메타신; 탈니플루메이트; 탈로살레이트; 테부페론; 테니답; 테니답 나트륨; 톤녹시캄; 테시캄; 테시미드; 테트리다민; 티오피낙; 턱소코르톨 피발레이트; 툴메틴; 툴메틴 나트륨; 트리클로니드; 트리플루미데이트; 지도메타신; 글루코코르티코이드; 조메피락 나트륨을 제한없이 포함한다. 하나의 바람직한 항염증제는 아스파린이다.

[0051] 칼슘 채널 차단제는 여러 가지 심혈관 장애, 예를 들어 고혈압, 협심증 및 심장 부정맥을 포함하는 다양한 질환의 제어에서 중요한 치료적 가치를 가지는 화합물의 화학적으로 다양한 부류이다(Fleckenstein, Cir. Res. v.

52, (suppl. 1), p.13-16 (1983); Fleckenstein, Experimental Facts and Therapeutic Prospects, John Wiley, New York (1983); McCall, D., Curr Pract Cardiol, v. 10, p. 1-11 (1985)). 칼슘 채널 차단제는 세포 칼슘 채널을 조절함으로써 세포로의 칼슘의 유입을 방지하거나 낮추는 약물의 이종(heterogeneous) 그룹이다. (Remington, The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Edition, Mack Publishing Company, Eaton, PA, p.963 (1995)). 대부분의 현재 이용가능하고 본 발명에 따라 유용한 칼슘 채널 차단제는 5가지 주요 약물의 화학적 그룹 중 하나에 속한다. 이들은 디하이드로페리딘(예를 들어, 니페디핀, 니카디핀 및 디노디핀), 페닐 알킬 아민(예를 들어, 베라파밀), 벤조티아제핀(예를 들어, 딜티아젬), 디아릴아미노프로필아민 에테르(예를 들어, 베프리딜), 및 벤지미다졸-치환 테트라린(예를 들어, 밀베프라딜)이다.

[0052] 본 발명에 따라 유용한 다른 칼슘 채널 차단제는 이에 제한되는 것은 아니지만 암리핀, 암로디핀, 벤시클란, 페로디핀, 웬디린, 플루나리진, 이스라디핀, 페르헥실렌, 갈로파밀, 티아파밀 및 티아파밀 유사체(예를 들어 1993R0-11-2933), 페니토인, 바르비투레이트, 및 웹티드 다이놀핀, 오메가-코노톡신, 및 오메가-아가톡신 등 및/또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다.

[0053] 베타-아드레날린 수용체 차단제는 협심증, 고혈압 및 심장 부정맥에서 카테콜아민의 심혈관 효과를 길항하는 약물의 부류이다. 베타-아드레날린 수용체 차단제는 이에 제한되는 것은 아니지만 아데놀롤, 아세부톨롤, 알프레놀롤, 베푸놀롤, 베팍솔롤, 부니트롤롤, 카르테올롤, 세리프롤롤, 헤드록살롤, 인데놀롤, 라베탈롤, 레보부놀롤, 메핀돌롤, 메티프라놀, 메틴돌, 메토프롤롤, 메트리조라놀롤, 옥스프레놀롤, 핀돌롤, 프로프라놀롤, 프락톨롤, 소타롤나돌롤, 티프레놀롤, 토마롤롤, 티몰롤, 부프라놀롤, 펜부톨롤, 트리메프라놀, 2-(3-(1,1-디메틸에틸)-아미노-2-하이드록시프로포록시)-3-피리덴카르보니트릴HCl, 1-부틸아미노-3-(2,5-디클로로페녹시)-2-프로판올, 1-이소프로필아미노-3-(4-(2-주기로프로필메톡시에틸)페녹시)-2-프로판올, 3-이소프로필아미노-1-(7-메틸인단-4-일옥시)-2-부탄올, 2-(3-t-부틸아미노-2-하이드록시-프로필티오)-4-(5-카르바모일-2-티에닐)티아졸, 7-(2-하이드록시-3-t-부틸아민프로포록시)프탈리드를 포함한다. 상기 확인된 화합물은 이성질체 혼합물로서, 또는 이를 각각의 좌선성 또는 우선성 형태로 사용될 수 있다.

[0054] 일부 실시형태에서, 항산화제를 개체에 투여할 수 있다.

[0055] 항산화제는 조직 또는 장기에서 산화와 관련된 손상을 감소시키거나 예방하는 제제이다. 항산화제는 알로푸리놀, 카르노신, 히시티딘, 코엔자임 Q 10, n-아세틸-시스테인, 슈퍼옥사이드 디스뮤타제(SOD), 글루타치온 리덕타제(GR), 글루타치온 페록시다제(GP) 변조물질 및 조절제, 카타라제 및 다른 메탈로엔자임, NADPH 및 AND(P)H 옥시다제 억제제, 글루타치온, U-74006F, 비타민 E, 트롤록스(비타민 E의 가용성 형태), 다른 토코페롤(감마 및 알파, 베타, 델타), 토코트리에놀, 아스코브산, 비타민 C, 베타-카로틴(비타민 A의 식물 형태), 셀레늄, 감마 리놀산(GLA), 알파-리놀산, 요산(요산염), 커큐민, 빌리루빈, 프로안토시아닌, 에피갈로카테친 갈레이트, 루테인, 리코펜, 바이오플라보노이드, 폴리페놀, 트롤록스(R), 디메틸테오우레아, 템풀(R), 카로티노이드, 코엔자임 Q, 멜라토닌, 플라보노이드, 폴리페놀, 아미노인돌, 프로부콜 및 니에카폰, 21-아미노스테로이드 또는 라자로이드, 설피드릴 함유 화합물(티아졸리딘, 앱셀렌, 디티올티온), 및 N-아세틸시스테인을 제한없이 포함한다.

[0056] 기타 항산화제는 아래에 더 상세히 기재된 ACE 억제제를 포함한다. 기타 항산화제는 베타-머캅토프로페오닐글리신, 0-페난트롤린, 디티오카바메이트, 셀레질리제, 테스페리옥사민(데스페랄), 5'-5-디메틸-1-피롤리돈-N-옥사이드(DMPO), 및 (a-4-피리딜-1-옥사이드)-N-t-부틸니트론(POBN)을 포함한다. 기타 항산화제는 니트론 라디칼 스캐빈저 알파-페닐-터트-N-부틸 니트론(PBN) 및 유도체 PBN(디설피 유도체 포함); N-2-머캅토프로페오닐 글리신(MPG), OH 프리 라디칼의 특이적 제거제; 리포옥시겐아제 억제제 노르디하이드로구아레트산(NDGA); 알파리포산; 콘트로틴 설페이트; L-시스테인; 옥시푸리놀 및 아연을 포함한다.

[0057] 안지오텐신계 억제제는 안지오텐신 II의 기능, 합성 또는 이화작용을 방해하는 제제이다. 이러한 제제는 이에 제한되는 것은 아니지만, 안지오텐신 전환 효소 (ACE) 억제제, 안지오텐신 II 길항제, 안지오텐신 II 수용체 길항제, 안지오텐신 II의 이화작용을 활성화하는 제제, 및 안지오텐신 II가 궁극적으로 유도되는 안지오텐신 I의 합성을 방지하는 제제를 포함한다. 레닌-안지오텐신계는 혈액동력학 및 물 및 전해질 균형의 조절에 관여한다. 혈액량, 신장 관류 압력, 또는 혈장 내  $Na^+$ 의 농도를 낮추는 인자는 상기 계를 활성화시키는 경향이 있는 반면, 이를 파라미터를 증가시키는 인자는 이의 기능을 억제하는 경향이 있다.

[0058] 안지오텐신 II 길항제는 안지오텐신 II 수용체에 결합하여 그의 활성을 방해함으로써 안지오텐신 II의 활성을 방해하는 화합물이다. 안지오텐신 II 길항제는 익히 공지되어 있으며 웹티드 화합물 및 비웹티드 화합물을 포함한다. 대부분의 안지오텐신 II 길항제는, 8번 위치에서 페닐알라닌이 일부 다른 아미노산으로 대체됨으로써 작

용제의 활성이 감쇠되는 약간 변형된 동질체(congener)이며, 안정성은 생체 내에서 변성을 늦추는 다른 대체에 의해 향상될 수 있다. 안지오텐신 II 길항제의 예는 켈티드 화합물(예컨대 사랄라신, [(San<sup>1</sup>)(Val<sup>5</sup>)(Ala<sup>8</sup>)] 안지오텐신-(1-8) 옥타펩티드 및 관련 유사체); N-치환된 이미다졸-2-온(미국 특허 제5,087,634호); 이미다졸 아세테이트 유도체, 예를 들어 2-N-부틸-4-클로로-1-(2-클로로벤질) 이미다졸-5-아세트산(문헌[Long et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 247(1), 1-7 (1988)] 참조); 4, 5, 6, 7-테트라하이드로-1H-이미다조 [4, 5-c] 피리딘-6-카르복시산 및 유사체 유도체(미국 특허 제4,816,463호); N2-테트라졸 베타-글루쿠로니드 유사체(미국 특허 제5,085,992호); 치환된 피롤, 피라졸 및 트리아졸(미국 특허 제5,081,127호); 폐놀 및 헤테로사이클릭 유도체, 예를 들어 1,3-이미다졸(미국 특허 제5,073,566호); 이미다조 용합 7원 고리 헤테로사이클(미국 특허 제5,064,825호); 켈티드(예컨대, 미국 특허 제4,772,684호); 안지오텐신 II에 대한 항체(예컨대, 미국 특허 제4,302,386호); 및 아랄킬 이미다졸 화합물, 예를 들어 비페닐-메틸 치환된 이미다졸(예컨대, EP 제253,310호, 1988년 1월 20일); ES8891(N-모르폴리노아세틸-(-1-나프틸)-L-알라닐-(4, 티아졸릴)-L-알라닐(35, 45)-4-아미노-3-하이드록시-5-사이클로-헥사펜타노일-N-헥실아미드, Sankyo Company, Ltd., Tokyo, Japan); SKF108566(E-알파-2-[2-부틸-1-(카르복시 폐닐)메틸] 1H-이미다졸-5-일[메틸란]-2-티오펜프로판산, Smith Kline Beecham Pharmaceuticals, PA); 로자탄(DUP753/MK954, DuPont Merck Pharmaceutical Company); 레미키린(R042-5892, F. Hoffman LaRoche AG); A<sub>2</sub> 작용제(Marion Merrill Dow) 및 특정 비펩티드 헤테로사이클(G.D.Searle and Company)을 포함한다.

[0059]

ACE 억제제는 ACE의 활성을 억제하고 이에 의하여 기능 촉진(pressor) 물질 안지오텐신 II의 형성을 감소시키거나 제거함으로써 레닌-안지오텐신계에 중재하는 아미노산 및 이의 유도체, 켈티드, 예를 들어 디- 및 트리-펩티드 및 ACE에 대한 항체를 포함한다. ACE 억제제는 고혈압, 울혈성 심부전, 심근경색증 및 신장 질환을 치료하는데 의학적으로 사용되어 왔다. ACE 억제제로서 유용하다고 공지된 화합물의 부류는 아실메르캅토 및 메르캅토알카노일 프롤린 예를 들어 캡토프릴(미국 특허 제4,105,776호) 및 조페노프릴(미국 특허 제4,316,906호), 카르복시알킬 디펩티드 예를 들어 에날라프릴(미국 특허 제4,374,829호), 리시노프릴(미국 특허 제4,374,829호), 퀴나프릴(미국 특허 제4,344,949호), 라미프릴(미국 특허 제4,587,258호), 및 폐린도프릴(미국 특허 제4,508,729호), 카르복시알킬 디펩티드 모방체 예를 들어 실라자프릴(미국 특허 제4,512,924호) 및 베나자프릴(미국 특허 제4,410,520호), 포스피닐알카노일 프롤린 예를 들어 포시노프릴(미국 특허 제4,337,201호) 및 트란돌로프릴을 포함한다.

[0060]

일부 실시형태에서, HMG-CoA 리덕타제 억제제를 개체에 투여한다. 예는 이에 제한되지는 않지만 심바스타틴(미국 특허 제4,444,784호), 로바스타틴(미국 특허 제4,231,938호), 프라바스타틴 소듐(미국 특허 제4,346,227호), 플루바스타틴(미국 특허 제4,739,073호), 아토바스타틴(미국 특허 제5,273,995호), 세리바스타틴, 및 미국 특허 제5,622,985호, 미국 특허 제5,135,935호, 미국 특허 제5,356,896호, 미국 특허 제4,920,109호, 미국 특허 제5,286,895호, 미국 특허 제5,262,435호, 미국 특허 제5,260,332호, 미국 특허 제5,317,031호, 미국 특허 제5,283,256호, 미국 특허 제5,256,689호, 미국 특허 제5,182,298호, 미국 특허 제5,369,125호, 미국 특허 제5,302,604호, 미국 특허 제5,166,171호, 미국 특허 제5,202,327호, 미국 특허 제5,276,021호, 미국 특허 제5,196,440호, 미국 특허 제5,091,386호, 미국 특허 제5,091,378호, 미국 특허 제4,904,646호, 미국 특허 제5,385,932호, 미국 특허 제5,250,435호, 미국 특허 제5,132,312호, 미국 특허 제5,130,306호, 미국 특허 제5,116,870호, 미국 특허 제5,112,857호, 미국 특허 제5,102,911호, 미국 특허 제5,098,931호, 미국 특허 제5,081,136호, 미국 특허 제5,025,000호, 미국 특허 제5,021,453호, 미국 특허 제5,017,716호, 미국 특허 제5,001,144호, 미국 특허 제5,001,128호, 미국 특허 제4,997,837호, 미국 특허 제4,996,234호, 미국 특허 제4,994,494호, 미국 특허 제4,992,429호, 미국 특허 제4,970,231호, 미국 특허 제4,968,693호, 미국 특허 제4,963,538호, 미국 특허 제4,957,940호, 미국 특허 제4,950,675호, 미국 특허 제4,946,864호, 미국 특허 제4,946,860호, 미국 특허 제4,940,800호, 미국 특허 제4,940,727호, 미국 특허 제4,939,143호, 미국 특허 제4,929,620호, 미국 특허 제4,923,861호, 미국 특허 제4,906,657호, 미국 특허 제4,906,624호 및 미국 특허 제4,897,402호에 기재된 수 많은 것들이고, 이들 특허의 개시는 본원에 참조로 포함되어 있다.

[0061]

본 발명이 본 발명의 RIC와 조합하여 상기한 제제들 중 하나 이상의 제제의 사용을 고려한다는 것을 이해할 것이다.

[0062]

**RIC**

[0063]

본원에서 사용된 바와 같이 RIC 요법은 유도된 일파성 허혈 사건 후 재관류 사건의 적어도 1회의 주기이다. 통

상적으로, 이러한 요법은 개체의 사지 또는 말초 조직에서 혈류를 제한한 다음 혈류 제한을 제거하고 혈액이 사지 또는 조직을 재관류하게 함으로써 실행된다. 요법은 단일 주기 또는 다회 주기, 예를 들어 2회, 3회, 4회, 5회 이상의 주기를 포함할 수 있다. 하나의 중요한 실시형태에서, 요법은 허혈 및 재관류의 주기를 4회 포함한다.

[0064] 혈류 제한은 통상적으로 혈류를 폐색하는, 사지 또는 조직에 대하여 적용되는 압력의 형태를 취한다. 사지 또는 조직에 대하여 적용되는 압력은 수축기 압력(즉, 초과-수축기 압력)을 초과할 수 있다. 이는 수축기 압력을 약 5mmHg, 약 10mmHg, 약 15mmHg, 또는 약 20mmHg 이상(또는 이를 초과)으로 초과할 수 있다. 수축기 압력은 개체마다 상이할 것이므로, 허혈을 유도하는데 필요한 절대 압력은 개체마다 다를 것이다. 다른 실시형태에서, 압력은 예를 들어 200mmHg로 미리 설정될 수 있다. 일부 실시형태에서, 혈류가 폐색되면, 적용된 압력은 수축기 압력 미만이다. 본원에서 사용된 것처럼, 혈류 폐색은 혈류의 중단을 말하는 것으로 이해하여야 한다. 본원에서 기재된 바와 같이, 이러한 혈류 폐색 또는 중단은 손상 부위 또는 이러한 손상으로부터 보호되는 하나 이상의 장기로부터 원거리에 있는 신체의 영역에서 일어난다. 예를 들어, 혈류 폐색 또는 중단은 하지 및/또는 상지에서 일어난다.

[0065] 본 발명이 이와 관련하여 제한되지 않는 것처럼, 혈류 제한 또는 폐색은 임의 방법을 사용하여 달성될 수 있다. 통상적으로, 지혈대 시스템도 적합하지만, 이는 공기주입식 커프로 달성될 수 있다. RIC를 실행하기 위한 자동화 장치의 추가적인 예가 아래에 기재되어 있다.

[0066] 유도된 허혈 사건은 일과성이다. 즉, 이는 약 1분, 약 2분, 약 3분, 약 4분, 약 5분 이상 지속될 수 있다. 유사하게, 재관류 사건은 약 1분, 약 2분, 약 3분, 약 4분, 약 5분 이상 지속될 수 있다.

[0067] 사지를 사용하여 실행되면, 상지 또는 하지가 사용될 수 있다. 일부 경우에, 상지가 바람직하다. 일부 경우에, 하지가 바람직하다. 일부 경우에, RIC는 중복 또는 동시 방식으로 신체 상의 2개의 상이한 부위 상에서 실행된다.

[0068] 수동으로든 자동으로든 일과성 허혈 및 재관류를 유도할 수 있다면, RIC는 임의의 장치를 사용하여 실행될 수 있다.

[0069] 가장 단순한 형태 중 하나에서, 방법은 혈압계(즉, 통상적으로 개체의 혈압을 측정하는데 사용되는 장비)를 사용하여 실행될 수 있다. 혈압계의 커프는 개체의 사지(예컨대, 팔 또는 다리)의 주위에 배치되고 사지를 통한 혈류를 막기에 충분히 큰 압력(즉, 개체의 수축시 혈압보다 큰 압력)으로 부풀려진다. 커프는 부풀려진 상태로 유지되어 명시된 기간(본원에서는 허혈 지속 기간으로 지칭됨)동안 사지를 통한 혈류를 방지한다. 허혈 지속 기간 후, 압력은 커프로부터 해제되어서 본원에서 재관류 지속 기간으로 지칭되는 기간 동안 사지를 통한 혈액의 재관류를 가능하게 한다. 그 다음 커프는 다시 부풀려지고, 처치는 즉시 수 회 반복된다.

[0070] 방법은 유사하게 수동 방식의 지혈대를 사용하여 실행될 수 있다. 공개된 PCT 출원 WO 제83/00995호 및 공개된 미국 출원 제20060058717호에 기술된 것과 같은 장치가 또한 사용될 수 있다.

[0071] 사용될 수 있는 다른 시스템은 공개된 미국 출원 제20080139949호에 기술되어 있다. 이러한 시스템의 이점은 의사와 독립적으로 사용될 수 있다는 것, 및 필요로 하는 RIC 요법을 자동적으로 유도한다는 것이다. 이러한 시스템은 도 1에 부분적으로 예시되어 있으며, 도 1은 커프(10), 액추에이터(12), 제어기(14) 및 사용자 인터페이스(16)를 예시한다. 커프는 개체의 사지(15), 예를 들어 개체의 팔 또는 다리 주위에 배치되도록 구성된다. 작동될 때 액추에이터는 커프가 사지 주위에서 수축하게 하여 사지를 통한 혈류를 막는다. 제어기는 1회 이상 주기를 반복하는 것을 포함하는 프로토콜을 실행한다. 주기 그 자체는 혈류를 방지하도록 커프를 작동시키는 것, 허혈 지속 기간 동안 작동된 상태로 커프를 유지하는 것, 커프를 해제하는 것, 및 완화된 상태로 커프를 유지하여 재관류를 가능하게 하는 것을 포함한다.

[0072] 도 2는 RIC를 실행하는데 사용될 수 있는 도식을 나타낸 블록도를 나타낸다. 도식은 개체의 사지 주위에 커프를 설치하는 것으로 시작한다. 그 다음 시스템은 활성화되고 프로토콜은 제어기를 통하여 개시된다. 하나의 실시형태에서, 시스템은 전문 의료진에 의해 활성화된다. 다른 실시형태에서, 시스템은 개체에 의해 활성화될 수 있다. 커프는 수축하여 개체의 사지에 수축기 압력보다 큰 초기 압력을 적용한다. 본원에서 논의된 바와 같이, 초기 압력은 시스템의 디폴트 값일 수 있거나 또는 특정 프로토콜로 프로그래밍될 수 있다. 그 다음 커프는 공기가 빠져서 개체의 수축기 압력을 확인한다. 이는 코로트코프음(Korotkoff sound) 또는 진동의 개시에 대하여 개체를 모니터링함으로써 이루어질 수 있다. 대안적으로 또는 추가적으로, 원위(distal) 원격 센서(예컨대, 혈류의 존재 또는 부재, 또는 혈류의 유지에 대하여 민감한 손가락 끝 상의 장치)가 사용될 수 있다. 일단 수축기

압력이 확인되면, 시스템은 프로토콜의 제1 주기를 개시한다. 일부 실시형태에서, 수축기 압력은 프로토콜의 개시 부분으로서 확인될 수 있다. 본원에서 사용된 용어 "프로토콜" 및 "요법"은 상호교환적으로 사용된다.

[0073] 커프가 수축하여 프로토콜에서 한정된 양으로 개체의 수축기 압력보다 큰 목표 압력을 개체의 사지에 적용하면서 주기는 시작한다. 이는 개체의 사지를 통한 혈류를 막는다. 개체의 사지에 대한 외부 압력은 프로토콜에서 한정된 허혈 지속 기간 동안 유지된다. 시스템은 압력 해제 기준에 대하여 허혈 지속 기간 동안 개체를 모니터링하며, 상기 기준은 시스템 정전, 시스템 전력 스파이크, 및 빠른 해제 장치의 수동 활성화를 포함할 수 있다. 시스템은 또한 개체의 사지를 통한 재관류의 임의의 징후에 대하여 허혈의 지속 기간 동안 개체를 모니터링하며, 따라서 커프에 의해 적용된 외부 압력을 증가시켜 이러한 재관류를 방지한다. 재관류의 징후는 코로트코프음(Korotkoff sound) 또는 진동의 개시를 포함할 수 있다. 허혈 지속 기간의 통과 후, 커프는 개체의 사지 주위로부터 압력을 해제하여 재관류를 가능하게 한다. 재관류는 주기에서 한정된 재관류 기간 동안 허용된다.

[0074] 통상적으로 처음 주기는 재관류 지속 기간 후에 끝난다. 이 때, 커프가 개체 사지의 주위에서 수축하도록 작동하여 다른 허혈 지속 기간 동안 사지를 통한 혈류를 막으면서 이후의 주기가 시작할 수 있다.

[0075] 도 1에 예시된 커프는 개체의 사지 주위에 배치되고 작동될 때 사지 주위에서 수축하도록 구성된다. 하나의 실시형태에서, 슬리브는 개체의 상박, 종아리, 또는 대퇴부 주위를 둘러싸며, 제자리에서 바싹 붙어서 고정된다. 커프의 부분은 개체의 사지 주위의 제자리에서 슬리브를 고정하는데 사용될 수 있는 후크 및 루프형 물질을 포함할 수 있다. 액추에이터는 커프를 부풀려서 개체의 사지를 통한 혈류를 막는 지점으로 사지가 수축되도록 한다.

[0076] 예시된 커프는 유체, 예를 들어 공기를 수용하여 개체의 사지 주위에서 커프가 팽창 및 수축하게 하는 공기 주입식 주머니(나타내지 않음)를 포함한다. 주머니는 공기 불투과성 물질, 예를 들어 가요성 플라스틱 또는 고무로 구성된다. 연결 포트(18)는 주머니의 한쪽 말단에 존재하여 공기가 팽창 동안 주머니로 들어갈 수 있게 하거나, 또는 수축 동안 주머니에서 나올 수 있게 한다. 포트는 예를 들어 공기 호스에 의해 액추에이터에 연결을 용이하게 하는 맷몰립 특징부를 포함할 수 있다. 이러한 특징부는 나사산, 클립 등을 포함할 수 있다. 예시된 실시형태가 커프 내에 배치된 단일 주머니를 포함하지만, 다른 실시형태가 또한 가능한 것으로 인지되어야 한다. 예로서, 일부 실시형태에 따라서, 섬유 슬리브는, 어떠한 분리된 주머니도 필요로 하지 않도록 그 자체가 공기 불투과성일 수 있다. 이러한 점으로 본 발명의 양태가 제한되는 것은 아니므로, 다른 실시형태에서는 복수의 분리된 팽창가능한 주머니가 공통의 슬리브 내로 포함될 수 있다.

[0077] 특히 방법이 적용될 수 있는 종의 범위를 고려하여, RIC를 받는 개체의 일반적인 크기는 매우 다양할 수 있다. 이러한 변이성을 고려하여, 커프의 일부 실시형태는 예상될 수 있는 개체 사지 둘레 치수의 다양성을 수용하도록 넓은 범위에 걸쳐서 조정될 수 있는 것이 바람직할 수 있다. 일부 실시형태에 따라서, 커프는, 3피트까지의 둘레 치수가 수용될 수 있도록 3피트 초과의 길이를 가지는 팽창가능한 섬유 슬리브를 포함한다. 커프의 실시형태는, 훨씬 더 작은 개체, 예를 들어 신생아의 상박 또는 상부 하지를 수용하도록, 2인치, 1인치만큼 작은 폭 또는 훨씬 더 작은 폭을 포함할 수 있다. 그러나 본 발명의 양태가 이러한 점으로 제한되는 것은 아니므로, 다른 실시형태는 훨씬 더 작은 범위의 사지 크기를 둘러싸도록 구성될 수 있음이 인지되어야 한다.

[0078] 다양한 장치가 개체의 사지 주위에서 커프를 수축하거나 또는 커프를 해제하는 액추에이터로서 사용될 수 있다. 도 1의 실시형태에 예시된 바와 같이, 액추에이터는 공압식 펌프를 포함하여 공기 호스를 통하여 팽창식 커프로 가압 공기를 제공한다. 액추에이터는 또한 작동될 때 팽창식 커프 및 외부 환경 사이의 통로를 개방하여 가압 공기가 커프로부터 빠져나가서 커프가 개체의 사지 주위에서 느슨해지도록 하는 방출 밸브(20)를 포함한다.

[0079] 공기 펌프는 압축된 공기를 전달할 수 있는 임의의 장치를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에 따르면 공기 펌프는 피스톤형 압축기를 포함하지만, 원심 펌프 및 스크롤압축기와 같은 기타 다른 유형의 펌프가 또한 사용될 수 있다. 펌프는, 일부 실시형태에 따라서 헤드 압력이 50psi까지이고 분 당 0.1cfm(cubic feet per minute) 내지 20cfm의 속도로 공기 유속을 제공하도록 구성될 수 있다. 그러나, 이러한 점으로 본 발명의 양태가 제한되는 것은 아니므로, 다른 유속 및/또는 압력이 가능하다.

[0080] 따라서, 이 장치는 압축된 공기 용기 또는 카트리지를 포함할 수 있고 혹은 이를 이용한 사용에 적합할 수 있다. 이후 압축 가스(예를 들어, 공기)는 밴드를 부풀려서 사지를 조이기 위해 사용될 수 있다. 외상성 손상이 흔하거나 있음직한(예를 들어, 전쟁터) 상황을 포함하는 어떤 상황에서, 압축 가스의 사용은 여타 부풀리기 또는 수축 장치보다 더 적합할 수 있다. 예로서, 압축 가스 용기 또는 카트리지는 마주칠 수 있는 잔해(예를

들어, 전쟁터 환경에 존재하는 진흙, 먼저, 물 등)에 의해 덜 막히던지 아니면 덜 더럽혀질 것으로 예상된다.

[0081] 상기 논의된 바와 같이, 액추에이터는 또한 개체의 사지 주위로부터 커프를 해제하는 해제 장치를 포함할 수 있다. 예시된 실시형태에서, 해제는 제어기 하우징 내에 배치된 방출 밸브(20)를 포함한다. 나타낸 바와 같이 방출 밸브는 커프로부터 공기를 빠르게 제거하여, 결국 개체로부터 커프를 빠르게 해제하는 완전히 폐쇄된 위치와 완전히 개방된 위치 사이에서 빠르게 이동하는 솔레노이드일 수 있다. 일부 실시형태에 따라서, 동일한 방출 밸브 또는 다른 방출 밸브는 또한 천천히 개방하도록, 예를 들어 커프의 압력을 조정 또는 개체의 혈압이 측정될 때 필요로 할 수 있는 바와 같이 압력의 보다 제어된 해제가 가능하도록 작동될 수 있다.

[0082] 시스템의 실시형태는 개체의 사지로부터 커프의 빠른 해제를 가능하게 하는 안전 장치 특징부를 포함할 수 있다. 게다가, 이러한 실시형태 중 일부는, 개체가 불쾌한 증상을 느낄 때와 같이 개체에 의해 용이하게 활성화될 수 있다. 하나의 실시형태에서, 안전 장치 해제부(22)는 커프 상 또는 커프 근처에 배치된 큰 버튼을 포함한다. 이러한 점에서, 안전 장치 해제부는 개체의 손이 미치는 범위 이내에 있다. 다른 실시형태에서, 안전 장치 해제부는 개체의 자유로운 손에 잡힐 수 있는 것과 같이 분리된 액추에이터를 포함할 수 있다. 안전 장치 해제부를 활성화시키는 것은 공압식 커프의 방출 밸브가 개방되게 하여 커프로부터 공기의 빠른 제거를 가능하게 할 수 있다.

[0083] 시스템은 또한 연속적으로 커프 해제 장치를 작동하는 것을 포함할 수 있다. 예로서, 서방형 밸브(slow release valve)가 공압식 커프에 포함되어 커프로부터 가압 공기의 연속적인 서방을 제공할 수 있다. 연속적인 서방 장치는, 심지어 정전 또는 여분의 안전 장치 특징부가 적절하게 작동하는 것을 방지할 수 있는 기타 다른 사건에 직면할 경우에도 개체의 사지에서 안전한 해제를 제공할 수 있다. 연속적인 서방 장치가 공압식 커프에 제한되지 않으므로, 유사한 유형의 장치가 공압식 압박대를 이용하지 않는 실시형태에 포함될 수 있다.

[0084] 시스템의 실시형태는 프로토콜로부터 정보를 수용하는 제어기 및 차례로 액추에이터를 제어하여 RIC를 실행하는 시스템 내 임의의 기타 다른 센서를 포함한다. 제어기 및 프로토콜 조합은 다수의 방식 중 임의의 것으로 구현될 수 있다. 예를 들어, 하나의 실시형태에서, 제어기 및 프로토콜 조합은 하드웨어, 소프트웨어 또는 이의 조합을 사용하여 구현될 수 있다. 소프트웨어로 구현될 때, 단일 컴퓨터로 제공되든지 또는 복수의 컴퓨터 중으로 분배되든지, 소프트웨어 코드는 임의의 적당한 프로세서 또는 프로세서의 집합 상에서 실행될 수 있다. 본원에 기술된 기능을 실행하는 임의의 요소 또는 요소의 집합은 일반적으로 본원에 논의된 기능을 제어하는 하나 이상의 제어기로서 고려될 수 있음이 인지되어야 한다. 하나 이상의 제어기는 다수의 방식으로, 예를 들어 상기 언급된 기능을 실행하는 마이크로코드 또는 소프트웨어를 사용하여 프로그래밍되는 전용 하드웨어를 이용, 또는 일반적인 목적의 하드웨어(예컨대, 하나 이상의 프로세서)를 이용하여 구현될 수 있다. 하나 이상의 제어기는 하나 이상의 호스트 컴퓨터, 하나 이상의 저장 시스템, 또는 하나 이상의 제어기에 연결된 하나 이상의 저장 장치를 포함할 수 있는 임의의 다른 유형의 컴퓨터로 포함될 수 있다. 하나의 실시형태에서, 제어기는 통신 회선을 포함하여 무선으로, 또는 전기 또는 광학 케이블을 통하여 원격 위치와 통신한다.

[0085] 이러한 점에서, 본 발명의 실시형태의 하나의 구현은, 컴퓨터 프로그램의 형태(즉, 복수의 명령)로 프로토콜로 암호화된 적어도 하나의 컴퓨터로 관독 가능한 매체(예컨대, 컴퓨터 메모리, 플로피 디스크, 컴팩트 디스크, 테이프 등)를 포함하며, 이는 제어기에 의해 실행될 때, 본 발명의 실시형태의 본원에 논의된 기능을 실행한다. 컴퓨터로 관독 가능한 매체는 이동 가능할 수 있어, 이에 저장된 프로토콜은 임의의 컴퓨터 시스템 수단 상으로 로딩되어 본원에 논의된 본 발명의 양태를 구현할 수 있다. 이에 더하여, 실행될 때 본원에 논의된 기능을 실행하는 프로토콜 또는 제어기에 대한 언급은 호스트 컴퓨터 상에서 응용 프로그램 실행에 제한되지 않음이 인식되어야 한다. 오히려, 용어 "프로토콜"은 프로세서를 프로그래밍하여 본 발명의 본원에 논의된 양태를 구현하는데 이용될 수 있는 컴퓨터 코드(예컨대, 소프트웨어 또는 마이크로코드)의 임의의 유형을 언급하는 일반적인 의미로 본원에서 사용된다.

[0086] 시스템은 또한 개체 및/또는 시스템 그 자체의 부분으로부터 정보를 수용하는 하나 이상의 센서(26)를 포함할 수 있다. 이러한 센서는 개체의 임의의 부분, 예를 들어 치료될 사지에서 혈류에 관한 정보를 수용할 수 있다. 이러한 센서는 또한 시스템의 다른 작동 파라미터, 예를 들어 공압식 커프 내 기압, 커프에 의해 적용된 압력의 직접 관독, 또는 인장 밴드의 부분 내 장력에 관한 정보를 수용할 수 있다.

[0087] 공압식 퍼프는 커프 내 압력을 측정하는 센서를 포함할 수 있다. 커프 압력은 종종 커프 아래 사지의 혈관 내에 존재하는 압력을 직접적으로 나타낸다. 시스템의 제어기는 종종 본원에 논의된 바와 같이 주기의 허혈 지속 기간 동안 유지되어야 하는 특정 커프 압력을 표적화하도록 프로그래밍된다. 공압식 커프를 포함하는 실시형태에서, 압력 센서는 커프의 가압 공간, 공기 호스 내, 또는 심지어 액추에이터 자체 내의 임의의 곳에 배치될 수

있다. 압력 센서는 또한 개체의 사지의 외부 표면과 커프 사이의 압력을 직접적으로 측정하기 위하여 커프의 내부 표면 상에 배치될 수 있다. 사용에 있어서, 커프는, 압력 센서가 개체의 동맥 위에 직접적으로 배치되어 관심의 혈관에서 압력의 보다 직접적인 측정을 제공하도록 배향될 수 있다.

[0088] 하나의 실시형태에서, 시스템은 또한 코로트코프음을 확인하는 하나 이상의 진동 및/또는 초음파 센서(28)를 포함할 수 있다. 수축기 및 확장기 사이의 압력이 개체의 동맥에 외부에서 적용될 때 일반적으로 코로트코프음이 존재하는 것으로 이해된다. 수축기 압력은 개체의 혈관을 통한 혈류를 완전히 막는 압력 값과 연관되고, 이러한 점에서 시스템 내 압력이 혈류를 가능하게 하기에 충분히 낮거나 또는 혈류를 막기에 충분히 높을 때를 확인하기 위한 피드백으로서 시스템에 의해 사용될 수 있다.

[0089] 하나 이상의 센서가 포함되어 커프를 수용하는 사지 내 혈류 또는 재관류의 정지를 확인할 수 있다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 산소포화도측정기(30)는 커프를 수용하는 사지의 원위 부분 상, 예를 들어 사지의 손가락 또는 발가락 상에 배치될 수 있다. 산소포화도측정기는 개체의 혈관을 통하여 맥동하는 혈액에 관한 정보 및 산소로 포화된 헤모글로빈의 백분율을 제공할 수 있다. 사지를 통한 혈류가 일어나지 않을 때 산소포화도측정기는 맥박의 부재를 탐지하여 혈류의 폐색을 확인할 것이다. 게다가, 산소포화도측정기는 또한 산소로 포화된 헤모글로빈의 백분율을 탐지할 수 있으며, 사지를 통한 혈류가 정지하면서 상기 산소로 포화된 헤모글로빈의 백분율은 떨어질 것이다. 본 발명의 양태가 이러한 점으로 제한되는 것은 아니므로, 기타 다른 센서, 예를 들어 광맥파계 변환기(photoplethysmographic transducer), 초음파 혈류 변환기(ultrasonic flow transducer), 온도 변환기, 적외선 검출기, 및 근적외선 변환기가 또한 혈류의 정지를 확인하는데 사용될 수 있음이 인지되어야 한다.

[0090] 상기 언급된 바와 같이, 시스템은 제어기를 통하여 시스템의 작동을 지시하는 프로토콜을 포함한다. 프로토콜의 실시형태는 커프 작동, 허혈 지속 기간, 커프 해제, 및 재관류 지속 기간을 포함하는 주기를 포함한다. 프로토콜의 다수의 실시형태에서, 주기는 다수 회 반복될 수 있다. 추가적으로, 프로토콜의 일부 실시형태는 수축기 압력을 확인을 포함한다.

[0091] 주기의 커프 작동 부분은 사지를 통한 혈류를 막는 개체의 사지 주위에서 커프를 수축시키는 것을 포함한다. 커프의 수축은 제어기에 의해 프로토콜로부터 명령, 예를 들어 커프 압력에 대한 목표 설정점을 관독하고, 그 다음 제어기를 개시하여 커프를 목표 설정점으로 가져감으로써 이루어진다. 목표 설정점의 달성을 본원에 기술된 센서 및 기술 중 임의의 것을 통하여 감지될 수 있다.

[0092] 주기의 허혈기 동안에, 압력은 개체의 사지 주위에서 유지되어 사지를 통한 혈류의 재관류를 방지한다. 허혈 지속 기간으로 불리는 허혈기의 길이는 통상적으로 의사, 또는 다른 전문 의료진에 의해 한정되고, 프로토콜로 프로그래밍된다. 본 발명의 양태가 이러한 점으로 제한되는 것은 아니므로, 허혈 지속 기간은 수 초만큼 짧거나 20분만큼 길거나, 또는 훨씬 더 길 수 있다. 일부 실시형태에서 허혈 지속 기간은 동일한 프로토콜 동안 주기마다 다르지만, 다른 실시형태에서 허혈 지속 기간이 일정하게 유지된다.

[0093] 제어기는 개체의 수축기 압력을 초과하여 설정점에서 커프에 의해 적용되는 압력을 유지하도록 작동한다. 커프의 실시형태는 시간의 경과에 따라서 개체의 사지에 대하여 완화하여 압력을 감소시키고 궁극적으로 재관류를 가능하게 할 수 있다. 이는 다양한 인자, 예를 들어 개체의 사지에서 근육의 이완, 사지 주위 커프의 늘어남, 공기 누설(의도적 또는 무의식적) 등에 의해 야기될 수 있다. 이를 위하여, 센서는 제어기에 대한 피드백으로서 압력 관독을 제공할 수 있다. 제어기는 설정점과 실제 압력 관독 사이의 임의의 차이점을 측정할 수 있고, 액추에이터에 대한 임의의 필요한 명령을 제공하여 오차에 대하여 보상할 수 있다.

[0094] 다양한 접근법은 허혈 지속 기간 동안 제어기에 대하여 적절한 설정점을 한정하는데 사용할 수 있다. 하나의 실시형태에 따라서, 설정점은 의사(또는 다른 전문 의료진)에 의해 프로토콜로 수동으로 입력된다. 대안적으로, 의사는 개체의 수축기 혈압의 관점에서 설정점을 선택할 수 있다. 하나의 실시형태에서, 설정점은 개체의 수축기 혈압 초과로 고정된 압력양, 예를 들어 개체의 수축기 압력을 5mmHg, 10mmHg, 15mmHg, 20mmHg, 25mmHg, 30mmHg 초과 또는 임의의 다른 고정된 양으로서 선택될 수 있다. 이러한 점으로 본 발명의 양태가 제한되는 것은 아니므로, 다른 실시형태에서, 설정점은 개체의 수축기 혈압의 백분율, 예를 들어 수축기 압력의 102%, 105%, 110%, 115%, 및 다른 백분율로서 한정될 수 있다. 수축기 압력을 초과하는 지점은 전문 의료진에 의해 설정될 수 있고 여러 가지 인자, 예를 들어 이에 제한되는 것은 아니지만 개체의 크기, 개체 사지의 크기, 개체의 혈압, 혈류 정지의 확인 등에 의존적일 수 있다. 또 다른 실시형태에서, 커프 파라미터들을 변화시킴으로써 달성될 수 있기 때문에, 혈류가 이러한 압력에서 막히면, 압력은 수축기 압력 미만, 예를 들어 이에 제한되는 것은 아니지만, 95, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 수축기 압력으로 설정될 수 있다.

[0095] 일부 실시형태에 따라서 프로토콜은 개체의 수축기 혈압을 확인하는 단계를 포함한다. 센서가 코로트코프음 또는 진동의 개시에 대하여 사지를 모니터링하면서 커프는, 수축기 압력을 초과하는 것으로 여겨지는 지점에서부터 개체의 사지 주위에서 체계적인 방법으로 느슨하게 될 수 있다. 일단 수축기 압력이 확인되면, 프로토콜은 정상적인 과정에서 계속될 수 있다.

[0096] 수축기 압력의 확인은 프로토콜 동안 임의의 시간에서 선택적으로 일어날 수 있거나, 또는 전혀 일어나지 않을 수 있다. 일부 실시형태에 따라서, 각각의 주기는 개체의 수축기 혈압의 확인으로 시작한다. 다른 실시형태에서, 수축기 압력은 프로토콜의 개시 부분 동안 단 1회 확인될 수 있다. 또 다른 실시형태에서, 각각의 주기의 커프 해제 부분 동안 커프가 해제됨에 따라, 수축기 압력이 확인될 수 있다. 또한, 본 발명의 양태가 이러한 점으로 제한되는 것은 아니므로, 본원에서 논의된 바와 같이, 수축기 압력은 프로토콜 동안 전혀 확인되지 않을 수 있다.

[0097] 시스템은 허혈 지속 기간 동안 압력 설정점을 조정하도록 구성될 수 있다. 본원에서 논의된 바와 같이, 시스템은 재관류의 개시를 탐지하는 센서를 포함할 수 있다. 예로서, 이는 코로트코프음 또는 진동의 존재를 탐지함으로써 이루어질 수 있다. 허혈 지속 기간 동안 코로트코프음의 존재는 커프 압력이 수축기 압력 미만으로 떨어지거나 또는 수축기 압력이 이전에 수축기 압력을 초과한 설정점을 초과하여 상승함을 나타낼 수 있다. 예를 들어 유량의 존재 또는 부재를 탐지하는 디지털 장치를 포함하여 기타 다른 장치가 추가적으로 또는 대안적으로 사용될 수 있다. 이러한 상황에서, 제어기는 새로이 확인된 수축기 압력 및/또는 기타 다른 정보에 기초하여 설정점을 조정할 수 있고, 이와 관련하여 다르게 일어날 수 있는 원치 않는 재관류를 확인하고 방지할 수 있다.

[0098] 주기의 커프 해제 부분은 허혈 지속 기간의 마지막에 일어나며, 확장기 혈압 미만의 지점으로 커프의 해제를 포함한다. 일부 실시형태에 따라서, 커프 해제는 커프의 압력 또는 장력을 해제하는 것을 포함한다. 공압식 커프를 이용하는 실시형태에서, 이는 커프 압력에서 빠른 감소 및 개체의 사지 주위에서 상응하는 커프의 빠른 완화를 가능하게 하는 완전한 개방 위치로 공기 방출 밸브를 이동시키는 것과 단순히 연관될 수 있다. 그러나, 본 발명의 양태가 이러한 점으로 제한되는 것은 아니므로, 다른 실시형태에서 커프 완화는 더 천천히 더 제어된 방식으로 일어날 수 있음이 인식되어야 한다. 추가적으로, 본원에서 논의된 바와 같이, 커프 해제는 코로트코프음 또는 진동의 개시에 대하여 모니터링하여 개체의 수축기 압력을 식별 또는 확인함으로써 이루어질 수 있다.

[0099] 재관류 지속 기간은 주기의 실시형태에서 커프 해제 후에 일어난다. 사지를 통한 재관류는 재관류 지속 시간이라 불리는 시간 동안 가능하다. 허혈 지속 기간과 매우 유사하게, 재관류는 5초만큼 짧은, 1분 이상, 20분만큼 긴, 또는 훨씬 더 긴, 다양한 길이의 시간 동안 가능하다. 이러한 점으로 본 발명의 양태가 제한되는 것은 아니므로, 재관류 지속 기간은 일반적인 프로토콜 동안 주기마다 일정하게 유지될 수 있거나, 또는 각각의 주기마다 다를 수 있다.

[0100] 프로토콜은 임의의 수의 주기를 포함할 수 있다. 본원에서 논의된 바와 같이, 공통적인 주기는 단순히 다수 회, 예를 들어 2회, 3회, 4회 이상 반복되어 프로토콜을 완료할 수 있다. 대안적으로, 프로토콜의 주기는 상이한 파라미터, 예를 들어 상이한 허혈 지속 기간, 재관류 지속 기간, 허혈 지속 기간 동안 압력 설정점 등으로 프로그래밍될 수 있다.

[0101] 일부 실시형태에서, 시스템은 프로토콜의 모든 단계 동안 시스템 파라미터, 예를 들어 커프 압력 또는 장력을 기록하는 데이터 기록(data logging) 특징부를 포함할 수 있다. 또한 작동 시간의 날짜도 기록될 수 있다. 기타 다른 특징, 예를 들어 개체를 식별하는 개인 정보도 또한 시스템에 의해 기록될 수 있다.

[0102] 시스템의 실시형태는 프로토콜의 진행에 대하여 개체 또는 전문 의료진에게 정보를 주는 다양한 특징부를 포함할 수 있다. 음향식 또는 시각적 표시기가 프로토콜의 임의의 단계를 수반할 수 있다. 예로서, 시계는 프로토콜의 특정 부분 또는 전체 프로토콜에 있어서 경과한 시간의 양 또는 남아 있는 시간의 양을 나타낸다. 이러한 점으로 본 발명의 양태가 제한되는 것은 아니므로, 실시형태는 또한 개체 및/또는 전문 의료진에게 계속 정보를 제공하는 기타 다른 특징부를 포함할 수 있다.

[0103] 일부 실시형태에 따라서, 시스템은 개체에 의한 부당 변경(tampering) 또는 돌발적인 재프로그래밍을 방지하는 특징부를 포함한다. 예로서, 일부 실시형태에서 재프로그래밍 할 수 있는 특징부는 암호를 입력한 후에만 접속할 수 있다. 이는 개체가 실수로 프로토콜을 재프로그래밍하거나 또는 그 외에 시스템의 작동을 방해하는 것을 방지할 수 있다. 전자키, 기계적 자물쇠 등과 같은 기타 다른 장치가 또한 돌발적인 재프로그래밍을 방지하는데 사용될 수 있다.

[0104] 시스템은 다양한 환경에서 사용될 수 있도록 구성될 수 있다. 예로서, 시스템은 이동용 바퀴가 있는 휴대용 스

탠드 상에 장착되어 이동을 용이하게 할 수 있다. 스탠드는 개체에 대하여 알맞은 높이에서, 제어기, 사용자 인터페이스 및 연결부를 커프에 대하여 배치할 수 있다. 다른 실시형태에서, 시스템은 휴대용 용도로 구성된다. 이러한 실시형태에서, 시스템은 용이한 운반을 위하여 가방 내에 쉽게 설치되도록 구성될 수 있다.

[0105] 시스템은 또한 도 1의 실시형태에 예시한 요소로 제한되지 않는다. 예로서, 다른 실시형태에 따라서, 도 3에 예시한 것과 같이 커프는 대안적인 장치를 통하여 개체의 사지를 수축하도록 구성될 수 있다. 예시된 실시형태에서, 커프는 한쪽 말단에 래칫 기구(ratcheting mechanism)가 배치되어 있는 밴드로서 구성된다. 사용에 있어서, 밴드는 래칫 기구를 통하여 밴드의 자유 말단으로 개체의 사지 주위를 감싼다. 이러한 실시형태에서, 액추에이터는 래칫 기구를 통하여 밴드의 자유 말단을 더 당겨서 사지 주위에서 커프를 수축하거나, 또는 래칫 기구를 해제하여 밴드를 풀고, 결국 사지로부터 밴드를 해제하는 장치를 포함할 수 있다. 이러한 점으로 본 발명의 양태가 제한되는 것은 아니므로, 또 다른 장치, 예를 들어 지혈대가 사용 가능하다.

[0106] 도 3을 참조하여 상기 기술된 바와 같이, 일부 실시형태는 팽창하지 않지만, 오히려 다른 장치에 의해 개체의 사지 주위를 단단히 죄는 밴드를 포함하는 커프를 포함할 수 있다. 이러한 실시형태에서, 액추에이터는 팽팽한 상태로 밴드를 댈 수 있도록 밴드의 한쪽 말단을 밴드의 다른 부분에 대하여 움직일 수 있게 구성된 인장 장치(tensioning mechanism)를 포함할 수 있다. 나타낸 바와 같이, 상기 장치는 하우징 내에서 서로 아주 근접하여 수용된 대향 롤러를 포함한다. 상기 하우징은 밴드의 자유 말단을 수용하기 위한 홈 및 밴드의 반대편 말단에 고정 부착을 위한 고정점을 포함한다. 밴드의 자유 말단은 홈 내부와 롤러 사이를 통과한다. 상기 롤러는 예를 들어 전동기에 의해 기계적으로 작동하여 서로에 대하여 회전하고, 자유 말단은 하우징을 통하여 당겨지며, 따라서 개체 사지 주위에 밴드를 단단히 조일 수 있다.

[0107] 인장 장치는 래칫 장치 상에 장착된 대향 롤러, 즉 프리 휠 장치(free wheel mechanism)를 포함할 수 있다. 프리 휠 장치는 밴드가 최소한의 저항력으로 홈을 통해 한 방향으로 당겨질 수 있게 하여 밴드가 개체의 사지 주위의 꼭 맞는 위치로 빠르게 당겨질 수 있게 한다. 프리 휠 장치가 해제되지 않거나 대향 롤러가 작동되지 않는다면, 상기 장치는 또한 밴드가 홈을 통해 느슨한 방향으로 이동하는 것을 방지한다. 이러한 점으로 본 발명의 양태가 제한되는 것은 아니므로, 모든 실시형태가 프리 휠 장치를 포함하지는 않는다는 점이 인지되어야 한다.

[0108] 대향 롤러는 사용하는 동안 밴드를 단단하게 죄고 느슨하게 하기 위하여 한 방향으로 회전한다. 필요하다면, 상기 롤러는 밴드가 특정 장력을 획득할 때까지 빠르게 회전할 수 있다. 상기 롤러는 사용하는 동안 밴드의 장력에 맞춰서 작은 조정을 하도록 추가로 작동될 수 있다. 커프가 개체의 사지로부터 해제될 때, 래칫 장치 또는 클러치가 해제되어 대향 롤러가 자유롭게 움직일 수 있게 되며, 따라서 빠르게 장력을 해제할 수 있다.

[0109] 본 발명은 이에 제한되지는 않지만 군복을 포함하는 의복 내에 커프 또는 커프 포함 장치, 예를 들어 본원에서 기재된 장치들의 배치를 고려한다. 커프는 의복의 바지 또는 다리 부분 또는 소매 또는 팔 부분에 배치될 수 있다. 의복은 착용자가 혈류 폐색 및 재관류의 주기를 1회 이상 시작할 수 있도록 설계될 수 있다. 착용자가 폐색/재관류 주기를 시작할 수 있는 경우 장치는 원격 동작될 수 있다.

[0110] 본 발명의 양태는 본원에 예시된 커프의 실시형태로 제한되지 않는다.

[0111] 실시예

[0112] 외상 후 소생된 출혈성 쇼크는 초기 외상 손상에서 생존한 자들에서 후기 장기 기능장애의 발생에 원인이 되는 것으로 알려져 있고, 따라서 이러한 환자 집단에서 이환율 및 사망률의 한 원인이 된다. 많은 기전들이 이 과정에 관련되어 있지만 세포자살 경로를 통해 직접 또는 대안적으로 선천적 면역세포계의 프라이밍을 통해 세포 죽음에 이르는 염증촉진 신호전달과정의 활성화가 원인인 것으로 나타났다. 이들 경로의 시작 방지에 초점을 둔 전략은 장기 손상과 관련된 부대적인 병적상태 및 사망률의 감소에 잠재적 이점을 분명히 가질 것이다.

[0113] 원격 허혈 처치(RIC), 즉 면 혈관상이 일시적으로 허혈이 되는 과정은 허혈/재관류(I/R) 손상의 영향으로부터 장기를 보호한다. 예를 들어, 일시적 원격 혈관 폐색은 심장, 간, 폐, 장, 및 신장에서 I/R 손상을 보호하는 것으로 나타났다. 실시예는 종말기관 손상, 특히 출혈성 쇼크 후 폐 및 간에서 RIC의 영향을 나타낸다.

[0114] 재료 및 방법

[0115] 출혈성 쇼크(HS)의 동물 모델. 캐나다 동물관리협의회가 제정한 지침에 따라 동물들을 관리하였다. 20 내지 30g

무게의 C57B1/6 마우스(퀘벡주, 세인트 콘스탄트, 찰스 리버)를 복강내 케타민(200mg/kg) 및 자일라진(10mg/kg)으로 마취시켰다. 출혈성 쇼크 및 소생술을 위해 우측 고동맥에 캐뉼라를 삽입하였다. 앞서 보고된 바와 같이, 15분 동안 20%의 혈액량(kg당 22.5 mL의 혈액)에 해당하는 혈액의 회수로 출혈성 쇼크가 시작되었다. 응고를 방지하려고 3.8% 구연산나트륨의 존재 하에서 흘린 피를 수집하였다. 1~10분 또는 60분의 저혈압 기간 후, 시한 전달 펌프 시스템을 사용하여 흘린 피+같은 양의 링거 락테이트의 수혈로 동물을 소생시켰다. 총 소생 시간은 2시간까지 표준화되었다. 모의 동물(sham animal)에 출혈 없이 기구를 장착하였다. 마지막으로, 소생 기간의 마지막에 진정제 과다투여로 동물을 희생시켰다.

[0116] 소생 기간의 마지막( $t=0$ )에 그리고  $t=2$ , 4 및 6시간 후, 기관을 절개하였고 폐포세포를 기관지 세척(BAL)으로 회복시켰다. 일부 시험에서, 김자 염색(Giemsa staining) 후 세포 수를 세어 차이를 확인하였고, 다른 시험에서 조직병리학 목적으로 폐를 채취하였고 폐 손상의 척도로서 습식/건식 비를 판단하였다. 소생 기간의 마지막에 BAL로부터 회복된 세포들은 준비된 표현형을 나타내는 것으로 보고되었다(Rizoli et al. J Immunol 61(11):6288-6296, 1998). 소생된 HS 후  $t=0$ 에서 회복된 세포들을 플레이트 위에 놓은 다음 시험관 내에서 LPS(100 ng/ml)로 자극하였다. TNF- $\alpha$ 의 측정을 위해 상청액을 ELISA로 회수하였다. 일부 실험에서, 펠릿화된 세포들을 혈청이 없는 DMEM에 재현탁하였고 면역형광검사 염색 또는 유동세포 분석을 위해 처리하였다. 초회항원자극을 받은 세포들은 그들의 원형질 막 상에 프라이밍의 척도로서 증진된 톨(Toll)-유사 수용체 4를 나타내는 것으로 또한 보고되었다(Powers et al. J Exp Med 203(8):1951-1961, 2006).

[0117] 간세포 손상의 지표인 혈청 알라닌 아미노트란스페라제(ALT) 레벨을 소생 기간의 마지막 이후 다른 시간에서 얻은 혈액 시료에서 측정하였다. BIOTRON 진단 키트로 ALT를 측정하였다. 간 조직을 포름알데히드에 침지하여 고정시켰고, 파라믹 액스로 포매 후, 5  $\mu$ m 슬라이스로 절단하였다. 헤마톡시린 및 이오신으로 염색 후 광학현미경으로 단면을 평가하였다. DeadEnd 형광 TUNEL 키트(Promega Corp)를 사용하여 자살세포 핵에 대한 TUNEL 염색을 액스가 제거된 단면에서 검출하였다.

[0118] RIC 프로토콜. 가변 시간 동안 넓적다리 둘레에 탄성 밴드를 사용하여 한쪽 후지 허혈(또는 모의 시술)을 동물에게 실행하였고, 이후 출혈성 쇼크의 개시 전에 동일 시간 동안 이완시켰다. 동물은 10분의 허혈 후 10분의 재관류를 받았다.

[0119] 통계적 분석. 도면 설명에 나타낸 바와 같이, 데이터는 평균  $\pm$  n 결정의 표준 오차로 제시된다. 변수의 일방적 분석 및 프리즘 소프트웨어(GraphPad, San Diego, CA)를 사용한 Newman-Keuls 다중 비교 시험 사후 검증으로 데이터를 분석하였다.  $p \leq 0.05$ 일 때, 결과는 유의하다고 간주된다. 유의수준은 별표로 표시되어 있다.

#### [0120] 결과:

[0121] 도 4는 치료된 개체들에서 ALT 레벨로 나타낸 것처럼 쇼크-소생 유도된 간 손상에 대한 RIC의 영향을 나타낸다. 도 4a는 개별적 개체로부터의 결과를 나타내고, 반면에 도 4b는 결과를 평균 $\pm$  표준 오차로 나타낸다. 동물들을 다음과 같이 5개의 군으로 분류하였다.

[0122] (i) 기저: 모의에 대해 위에서 기재된 바와 같이 치료된 동물

[0123] (ii) S/R-0': 쇼크(15분의 혈액 회수)를 받았고 이후 0~10분 이내에 소생된 동물;

[0124] (iii) S/R-0' + 후지: 쇼크 전에 허혈 처치를 받았고, 이후 쇼크 처리된 후, 0~10분 이내에 소생된 동물;

[0125] (iv) S/R-1 HR: 쇼크를 받았고 이후 60분 후에 소생된 동물; 및

[0126] (v) S/R-1 HR + 후지: 쇼크에 앞서 허혈 처치를 받았고, 이후 쇼크 처리된 후, 60분 후에 소생된 동물.

[0127] 도 4는 출혈성 쇼크를 받은 개체들에서 ALT 레벨로 측정된 것처럼 RIC가 간 손상을 평균적으로 예방한다는 것을 나타낸다. RIC는 쇼크 후 즉시 소생 치료를 받은 개체 및 지연된 소생 치료를 받은 개체에서 간 손상을 감소 및/또는 예방한다.

[0128] 도 5는 쇼크-소생 유도된 TNF-알파 혈청 레벨에 대한 RIC의 영향을 나타낸다. TNF-알파는 전신 염증의 매개체로서 간 손상의 지표로 사용될 수 있다. 도 5a는 개별적 개체로부터의 결과를 나타내고, 반면에 도 5b는 결과를 평균 $\pm$  표준 오차로 나타낸다. 도 4에 대해 위에서 기재된 바와 같이, 동물들을 5개의 군으로 분류하였다.

[0129] 도 5는 RIC가 쇼크 및 소생 후 TNF-알파 혈청 레벨의 유도를 예방한다는 것을 나타낸다. RIC를 받지 않은 개체

들이 6.9 pg/ml의 평균 레벨을 갖는 것에 비해, RIC를 받았고 쇼크 0~10분 이내에 소생되었던 개체들에서는 혈청 TNF-알파를 검출할 수 없었다. RIC를 받지 않은 개체들에 비해, RIC를 받았고 쇼크 후 60분에 소생되었던 개체들에서는, 혈청 TNF-알파 레벨은 평균적으로 거의 25배 감소되었다. RIC를 받았고 소생을 지연시킨 개체들에서 혈청 TNF-알파의 레벨은 모의(치료되지 않은) 개체들의 레벨과 더욱 더 유사하였다.

[0130] 따라서, 데이터는 개체들이 즉시 또는 지연된 소생 치료를 받든 받지 않은 RIC가 쇼크로부터 생기는 손상을 감소 또는 예방한다는 것을 나타낸다.

#### [0131] 결론:

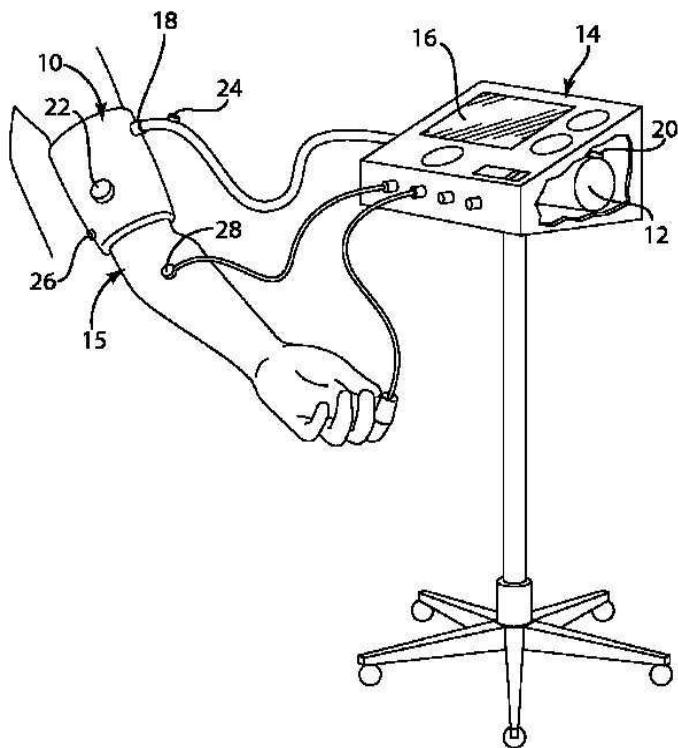
[0132] RIC는 출혈성 쇼크에 대한 위협이 있는 개체들에서 장기 손상을 최소화하는 안전하고 효과적인 접근임을 나타낸다. 이러한 발견은 민간인 및 군인의 외상성 손상뿐만 수술전 외과적 환경과 관련성을 가진다.

[0133] 상기 기재된 명세서는 당업자가 본 발명을 실시할 수 있게 하는데 충분한 것으로 여겨진다. 실시예는 본 발명의 하나 이상의 양태의 단지 예시에 불과한 것으로 의도되므로, 본 발명은 제공된 실시예에 의하여 제한되어서는 안 된다. 기타 다른 기능적으로 균등한 실시형태는 본 발명의 범주 내인 것으로 여겨진다. 본원에 나타내어지고 기술된 것에 더하여 본 발명의 다양한 변형은 상기 설명으로부터 당업자에게 명백하게 될 것이다. 본 발명의 각각의 제한은 본 발명의 다양한 실시형태를 포함할 수 있다. 그러므로, 임의의 하나의 요소 또는 요소의 조합을 수반하는 본 발명의 각각의 제한은 본 발명의 각각의 양태에 포함될 수 있음이 예상된다. 본 발명은 도면에 제시 또는 예시된 구성 및 요소의 배열의 상세 내용에 대한 적용으로 제한되지 않는다. 본 발명은 기타 다른 실시 형태가 가능하며, 다양한 방식으로 실시 또는 실행될 수 있다.

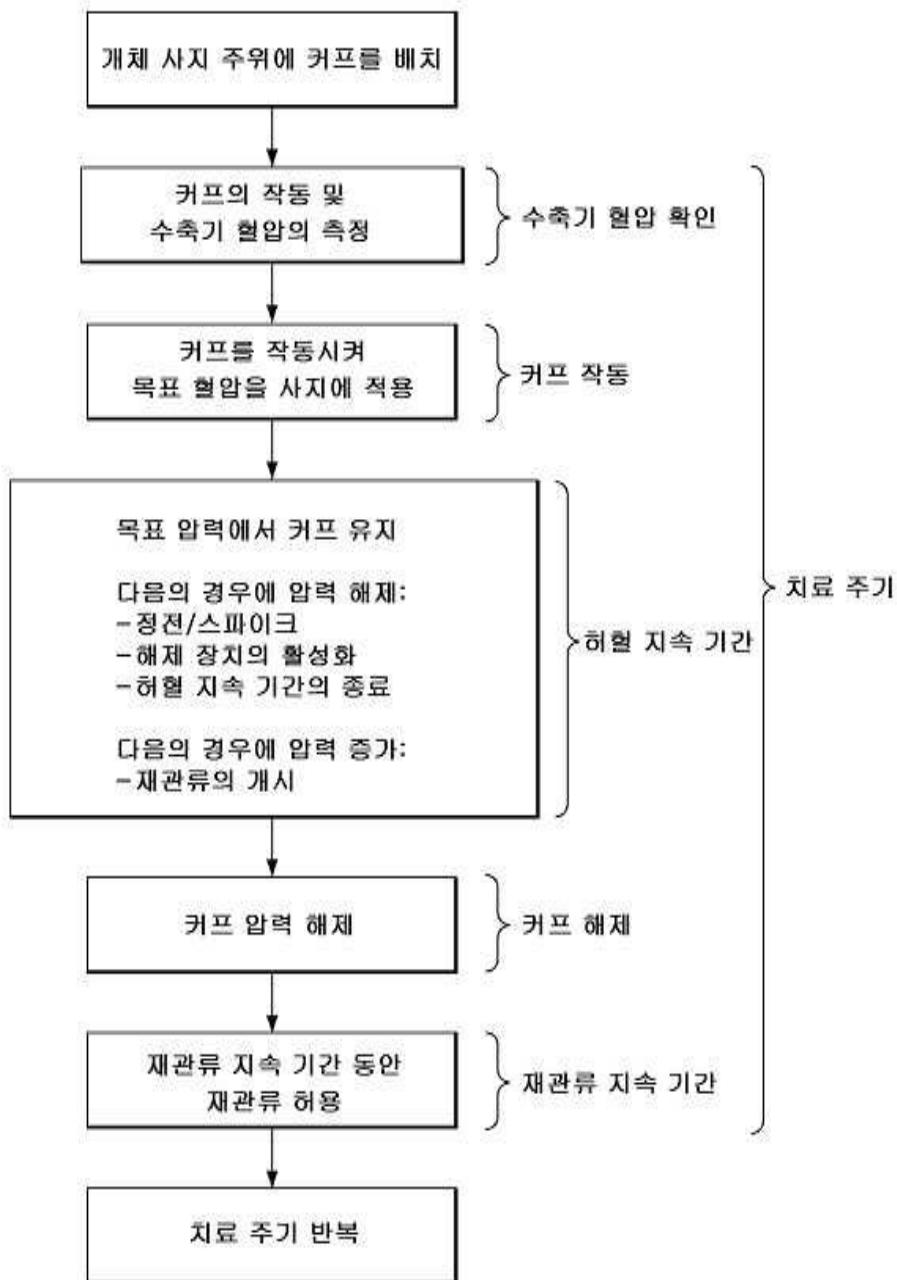
[0134] 또한, 본원에서 사용된 어구 및 용어는 설명의 목적으로 사용된 것이며, 제한으로서 여겨져서는 안된다. 본원에서 "포함하는(including, comprising)", 또는 "가지는", "함유하는", "수반하는"과, 이의 변형어의 사용은 이후에 열거된 사항 및 이의 균등물뿐만 아니라, 추가적인 사항을 포함하는 것을 의미한다.

#### 도면

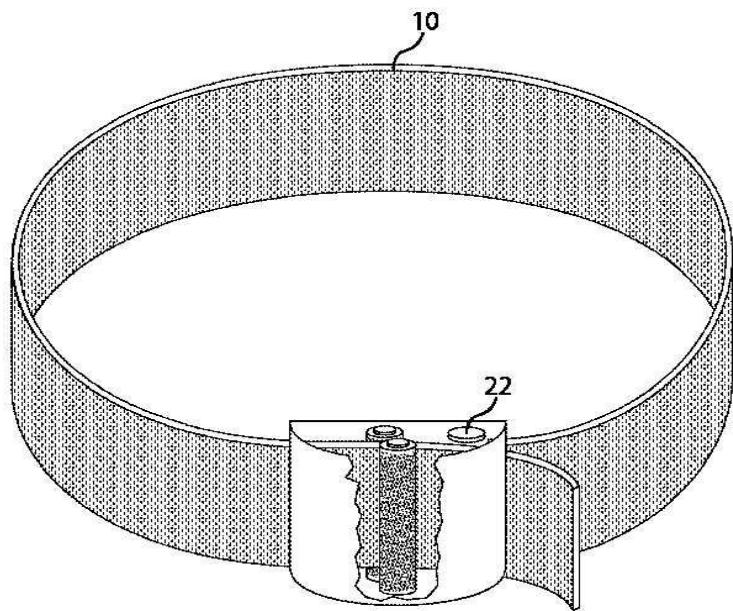
##### 도면1



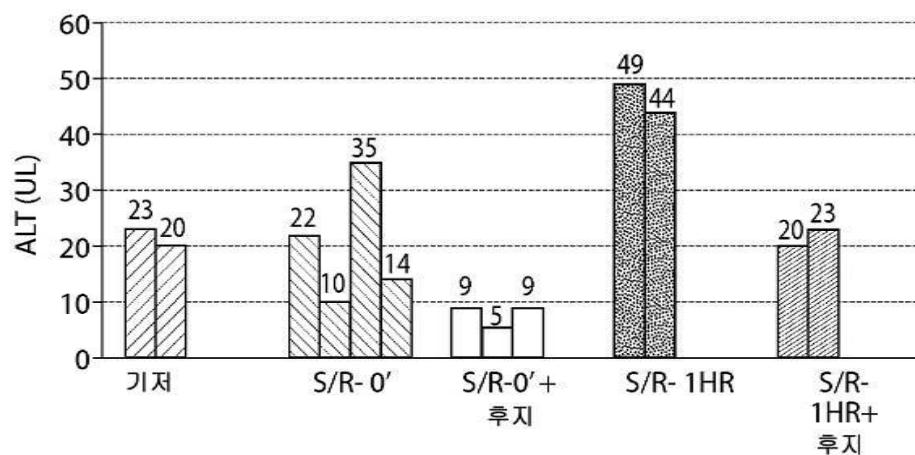
## 도면2



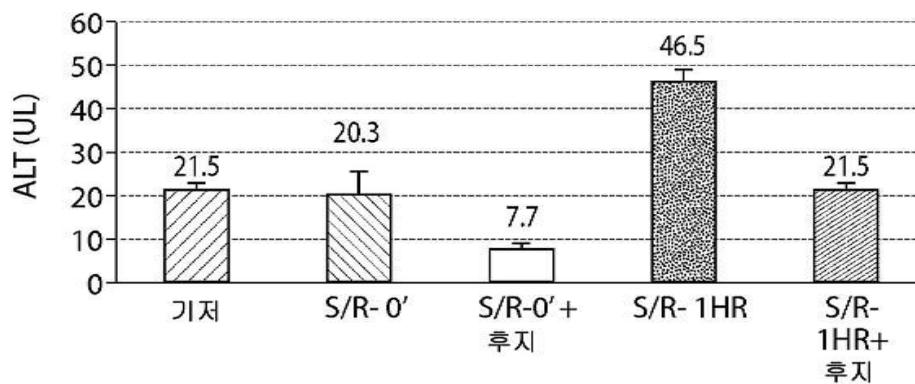
도면3



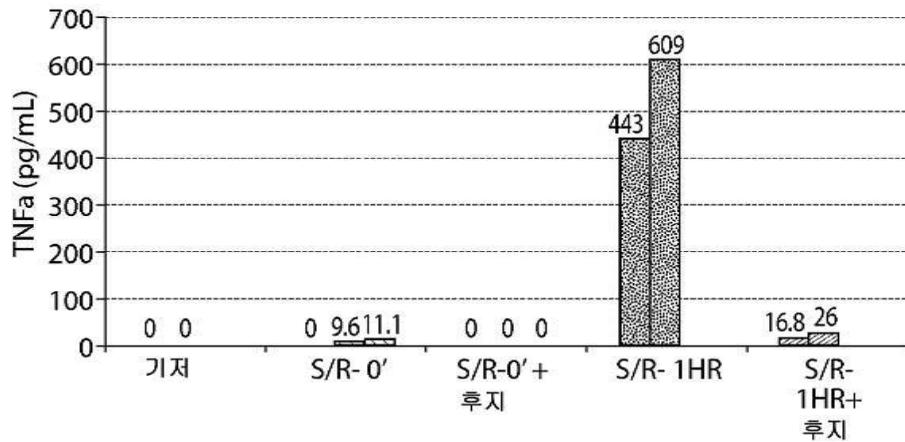
도면4a



도면4b



도면5a



도면5b

