(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 107206049 B
(45)授权公告日 2021.12.07

(21)申请号 201580062745.3
(22)申请日 2015.10.22
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 107206049 A
(43)申请公布日 2017.09.26
(30)优先权数据
62/068,357 2014.10.24 US
62/151,384 2015.04.22 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2017.05.18
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2015/056861 2015.10.22
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2016/065117 EN 2016.04.28

(73)专利权人 马林克罗特医疗产品知识产权公司
地址 爱尔兰都柏林
(72)发明人 K·雅米尔 S·C·帕帕斯 J·波滕齐亚诺
(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
代理人 封新琴

(51)Int.Cl.
A61K 38/095(2019.01)
A61P 1/16(2006.01)
A61P 13/12(2006.01)
A61B 5/024(2006.01)
G01N 15/10(2006.01)
G01N 33/49(2006.01)

审查员 李杏

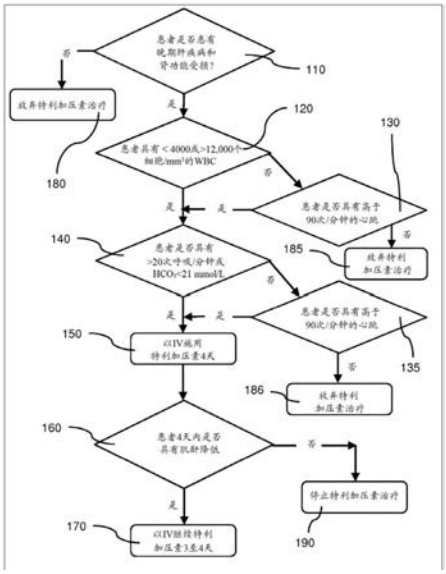
权利要求书2页 说明书16页 附图3页

(54)发明名称

治疗患1型肝肾综合征的患者的方法

(57)摘要

本公开的原理和实施方案涉及使用特利加压素治疗患与肝疾病相关的肾功能受损的患者的方法。对鉴定为患HRS-1的患者进行测试以确定所述患者是否满足三个标准中的至少两个，其中所述三个标准包括WBC<4或>12个细胞/μL;HR>90bpm;HCO3<21mmol/L或PaCO2<32mmHg或>20次呼吸/分钟中的任意一者。如果所述患者满足所述标准中的至少两个，则向他或她施用有效产生至少1.0mg/dL血清肌酐降低的量的特利加压素。



CN 107206049 B

1.特利加压素在制备药物中的用途,所述药物用于治疗患有1型肝肾综合征(HRS-1)的患者,

其中所述患者表现出全身性炎性反应综合征(SIRS)的以下三个标准中的至少两个:

(i)白细胞计数(WBC)小于4,000个细胞/mm^3或大于12,000个细胞/mm^3,

(ii)大于90次/分钟(BPM)的心率,和

(iii)血液中二氧化碳的分压($PaCO_2$)<32mmHg或血液碳酸氢盐(HCO_3)水平<23mmol/L,且

其中所述治疗包括确定所述患者是否患显性败血症、脓毒性休克或不受控制的感染,并且如果所述患者患显性败血症、脓毒性休克或不受控制的感染,排除用特利加压素治疗所述患者。

2.根据权利要求1所述的用途,其中标准(iii)是HCO_3水平<23mmol/L。

3.根据权利要求1所述的用途,其中标准(iii)是HCO_3水平<21mmol/L。

4.特利加压素在制备药物中的用途,所述药物用于治疗患有与晚期肝疾病相关的肾功能受损的患者,

其中所述患者满足全身性炎性反应综合征(SIRS)的以下三个标准(i)-(iii)中的至少两个:

(i)白细胞计数小于4,000个细胞/mm^3或大于12,000个细胞/mm^3,

(ii)大于90次/分钟的心率,和

(iii)(a)血液中二氧化碳的分压($PaCO_2$)<32mmHg或(b)血液碳酸氢盐(HCO_3)水平<23mmol/L或(c)多于20次呼吸/分钟的呼吸急促,且

其中所述治疗包括确定所述患者是否患显性败血症、脓毒性休克或不受控制的感染,并且如果所述患者患显性败血症、脓毒性休克或不受控制的感染,排除用特利加压素治疗所述患者。

5.根据权利要求4所述的用途,其中标准(iii)是HCO_3水平<23mmol/L。

6.根据权利要求4所述的用途,其中标准(iii)是HCO_3水平<21mmol/L。

7.根据权利要求4所述的用途,其中以连续性IV滴注向所述患者施用所述特利加压素。

8.特利加压素在制备药物中的用途,所述药物用于治疗患HRS-1且未患显性败血症、脓毒性休克或不受控制的感染的患者,

其中所述患者满足全身性炎性反应综合征(SIRS)的以下三个标准(i)-(iii)中的至少两个:

(i)白细胞计数小于4,000个细胞/mm^3或大于12,000个细胞/mm^3,

(ii)大于90次/分钟的心率,和

(iii)(a)血液中二氧化碳的分压($PaCO_2$)<32mmHg或(b)血液碳酸氢盐(HCO_3)水平<23mmol/L或(c)多于20次呼吸/分钟的呼吸急促;

其中所述治疗包括确定所述患者是否患显性败血症、脓毒性休克或不受控制的感染,并且如果所述患者患显性败血症、脓毒性休克或不受控制的感染,排除用特利加压素治疗所述患者;

且其中所述治疗包括在确定所述患者满足所述三个标准中的至少两个之后的两天内开始向所述患者施用特利加压素,其中通过IV以将所述患者的血清肌酐水平有效降低至少

1.0mg/dL的量施用所述特利加压素。

9.根据权利要求8所述的用途，其中标准(iii)是HCO_3水平<23mmol/L。

10.根据权利要求8所述的用途，其中标准(iii)是HCO_3水平<21mmol/L。

11.根据权利要求8所述的用途，其中每4至6小时以IV向所述患者施用特利加压素，持续4天。

12.特利加压素在制备药物中的用途，所述药物用于治疗患1型肝肾综合征并且未患显性败血症、脓毒性休克或不受控制的感染的患者，

其中所述患者满足全身性炎性反应综合征(SIRS)的以下三个标准(i)-(iii)中的至少两个：

(i)白细胞计数小于4,000个细胞/mm^3或大于12,000个细胞/mm^3，

(ii)大于90次/分钟的心率，和

(iii)HCO_3水平<23mmol/L或$PaCO_2$<32mmHg或>20次呼吸/分钟；且

其中所述治疗包括确定所述患者是否患显性败血症、脓毒性休克或不受控制的感染，并且如果所述患者患显性败血症、脓毒性休克或不受控制的感染，排除用特利加压素治疗所述患者。

13.根据权利要求12所述的用途，其中标准(iii)是HCO_3水平<23mmol/L。

14.根据权利要求12所述的用途，其中标准(iii)是HCO_3水平<21mmol/L。

15.特利加压素在制备药物中的用途，所述药物用于在满足全身性炎性反应综合征(SIRS)的以下三个标准(i)-(iii)中的两个或多个的患者中治疗HRS-1：

(i)白细胞计数小于4,000个细胞/mm^3或大于12,000个细胞/mm^3，

(ii)大于90次/分钟的心率，和

(iii)HCO_3水平<23mmol/L或$PaCO_2$<32mmHg或>20次呼吸/分钟，且

其中所述治疗包括确定所述患者是否患显性败血症、脓毒性休克或不受控制的感染，并且如果所述患者患显性败血症、脓毒性休克或不受控制的感染，排除用特利加压素治疗所述患者，

其中所用特利加压素的量有效产生血清肌酐相对于基线降低至少25％的降低、HRS逆转和/或确认的HRS逆转。

治疗患1型肝肾综合征的患者的方法

[0001] 优先权要求

[0002] 根据35USC§119(e),本申请要求2015年4月22日提交的序列号为62/151,384的美国专利申请和2014年10月24日提交的序列号为62/068,357的美国专利申请的优先权,其全部内容通过引用并入本文。

技术领域

[0003] 本公开的原理和实施方案一般涉及治疗患1型肝肾综合征的患者的方法。

[0004] 背景

[0005] 1型肝肾综合征(1型HRS或HRS-1)是不存在任何其他诱因的晚期肝硬化患者发生急性肾衰竭。其特征是肾衰竭迅速发作,在三个月内的高死亡率超过80%。肾衰竭是肝硬化的确定并发症;已知急性肾衰竭对于肝硬化患者而言预后差。在各种情况下,肾衰竭可能由血容量不足、没有持续感染的肝肾综合征或具有持续感染的肝肾综合征引起。遗憾的是,1型HRS患者在等待肝移植的同时可能会死于肾衰竭。目前,没有办法确定哪些患者可以最大限度地受益于特利加压素治疗来逆转1型HRS。

[0006] 肝肾综合征(HRS)由于肾血管收缩、内脏和外周动脉血管舒张产生血管阻力降低以及门静脉高压引起的低肾小球滤过率表示。HRS由以下表示:腹水肝硬化、血清肌酐水平>133μmol/l(1.5mg/dL)、在取出利尿剂并用白蛋白体积膨胀至少2天后血清肌酐水平无明显改善(降至≤133μmol/l的水平)、不存在休克和肝细胞性肾疾病。1型HRS通过在<2周内将肌酐的初始血清水平加倍至>226μmol/l(2.56mg/dL)来表示。

[0007] 男性正常肌酐水平为0.7至1.3mg/dL,女性为0.6至1.1mg/dL。1mg/dl的肌酐等于88.4μmol/l。

[0008] 然而,工作以维持有效动脉血容量和肝硬化患者的相对正常的动脉压力的某些机制影响肾功能,例如无钠和溶质的保水性,其可引起腹水和水肿,并通过致使肾内血管收缩和灌注不足引起肾衰竭。腹水可以由门静脉高压和内脏动脉血管舒张的组合导致,其改变肠毛细血管压力和渗透性,这有助于保留的流体在腹腔中的积聚。

[0009] 导致腹水形成的一个因素是内脏血管舒张,导致有效动脉血容量的降低。门静脉高压也是肝硬化肝门静脉血流阻力升高的结果,并且可能诱导内脏血管舒张。无溶质肾水排泄和肾血管收缩可能有明显的损害,导致HRS。

[0010] 在各种情况下,可能出现肝代偿失调的迹象,包括INR>1.5、腹水和脑病。低钠血症也是与发病率增加相关的肝硬化和腹水患者的常见并发症。

[0011] 全身性炎性反应综合征(SIRS)是一种炎性反应,其不一定与感染相关,而可能是由于最初产生局部细胞因子的非特异性损伤(nonspecific insults)。SIRS通常以四个标准为特征,包括(1)核心体温低于36℃(96.8)或高于38℃(100.4),(2)心率大于90次/分钟,(3)呼吸急促(高呼吸频率),呼吸次数/分钟超过20次;或者二氧化碳(CO2)的动脉分压小于4.3kPa(32mmHg),和(4)白细胞计数小于4000个细胞/mm^3(4×109个细胞/L)或大于12,000个细胞/mm^3(12×109个细胞/L);或将存在大于10%的不成熟嗜中性粒细胞(带状)带状大

于3％称为贫血或“左移”。当存在这些标准中的两个或多个时，可以诊断SIRS。

[0012] 将败血症定义为对感染的全身性炎性响应，脓毒性休克是由对于流体复苏而言难治的低血压或高乳酸症复杂化的败血症。

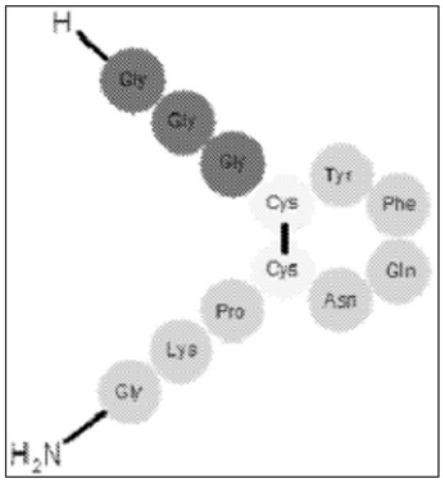
[0013] 患HRS和SIRS的患者的死亡率可能相当高，接近70％。

[0014] 已经对患晚期肝病和全身炎性反应的患者进行了许多研究。Thabut等人描述的这样一项研究，公开于HEPATOLOGY，第46卷，第6期，2007题为“Model for End-Stage Liver Disease Score and Systemic Inflammatory Response Are Major Prognostic Factors in Patients with Cirrhosis and Acute Functional Renal Failure”中，其全部内容通过引用并入本文，所述研究得出结论：SIRS标准(有或没有感染)的存在是肝硬化和急性功能性肾衰竭患者的主要独立预后因素。

[0015] HRS和SIRS的存在通常表明如果在短寿命时间内没有用适当的药物有效地治疗，则寿命短。因此，至关重要的是对具有特定症状的患者进行最有效的治疗，并尽可能快地开始适当的治疗方案。

[0016] 特利加压素是具有延长作用的加压素的合成类似物，其作为肽加压素VIa受体激动剂起作用。特利加压素是通过将N-末端延伸三个氨基酸残基制备的催产加压素的衍生物，并用作血管活性药物来管理低血压。可以通过用肽合成仪将氨基酸在液相或固相中彼此逐步偶联来合成特利加压素。特利加压素是一种前药，其缓慢代谢为赖氨酸加压素，以此方式提供延长的生物效应。特利加压素的半衰期为6小时(作用持续时间为2至10小时)，相比之下，加压素的半衰期短，只有6分钟(作用时间为30至60分钟)。

[0017] 可注射制剂中特利加压素的化学结构如下所示。

[0018] 

[0019] 分子式：$C_{52}H_{74}N_{16}O_{15}S_2$

[0020] 分子量：1227.4道尔顿

[0021] 外观：均匀的冻干白色至灰白色固体

[0022] 溶解性：澄清、无色的盐溶液

[0023] 小瓶：无色玻璃小瓶，含有11mg白色至灰白色固体，1mg活性成分和10mg甘露醇。

[0024] 活性成分N-[N-(N-甘氨酰基甘氨酰基)甘氨酰基]-8-L-赖氨酸加压素是合成制造的8-赖氨酸加压素的激素原，由12个氨基酸构成，具有环状九肽的特征环结构，其具有第四和第九氨基酸之间的二硫键。三个甘氨酰基-氨基酸在8-赖氨酸-加压素的1位(半胱氨酸)被取代。通过8-赖氨酸-加压素的N-末端延伸，活性成分的代谢降解速率显著降低，因为甘

氨酰基分子抑制快速N-末端酶促降解。

[0025] 概述

[0026] 本发明避免了对危重病患者的不必要的药物施用,这是因为出乎意料地发现特利加压素在表现出某些标准的患者中非常有效,但在不满足所述标准的患者中无效。与大多数药物一样,副作用和并发症可能是一个问题。与特利加压素相关的可能的警告和预防措施包括缺血。缺血事件(心脏、胃肠道和皮肤)可能在施用特利加压素后发生,并且可能需要暂时中断、减少剂量或永久停药。表现可包括心绞痛、ECG变化、伴随GI出血的严重腹痛、周围性发绀和肢端疼痛。此外,由于其对平滑肌的收缩作用,严重哮喘或慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者应谨慎使用特利加压素。应密切监测接受特利加压素的患这些病症的患者,任何支气管痉挛均应进行对症治疗。此外,当施用于孕妇时,特利加压素可能引起胎儿的危害,因为它会引起子宫活动的显著增加和子宫内膜血流的减少。由于HRS-1患者病情危重,特利加压素可能具有副作用,因此确定患者是否有可能响应于特利加压素和只治疗那些患者可非常有益甚至挽救生命,因为已知特利加压素在33-60%的HRS-1患者中有效。(参见Krag等人Adv Ther.2008;25(11):1105-1140)。超过10%患者的不良反应包括呕吐、腹痛、恶心、腹泻、肠缺血、呼吸困难、打喷嚏、肺水肿和液体超负荷。所有这些病况都可能严重损害已经脆弱的HRS-1患者。

[0027] 本公开的原理和实施方案一般涉及通过向患者施用特利加压素以获得HRS-1的逆转来治疗患HRS-1的患者的方法。在一个或多个实施方案中,响应标准提供了新的和有用的功能,指示患者对特利加压素的施用的响应改善的可能性。

[0028] 本公开的一些方面涉及治疗HRS-1的方法,其中所述方法包括鉴定多个患HRS-1的患者;确定多个中的第一患者表现出以下三个标准中的至少两个:

[0029] (i)白细胞计数(WBC)小于4,000个细胞/mm^3或大于12,000个细胞/mm^3,

[0030] (ii)大于90次/分钟(BPM)的心率,和

[0031] (iii)血液中二氧化碳的分压(PaCO2)<32mmHg或血液碳酸氢盐(HCO3)水平<23mmol/L;

[0032] 确定由于第一患者表现出所述三个标准中的至少两个,所述第一患者的HRS-1可能响应于用特利加压素治疗;向所述第一患者施用在所述第一患者中有效治疗HRS-1的量的特利加压素;确定所述多个中的第二患者表现出所述三个标准中的仅一个或者零个;确定由于所述第二患者未表现出所述三个标准中的至少两个,所述第二患者的HRS-1不太可能响应于用特利加压素治疗;和将所述第二患者排除用特利加压素治疗。

[0033] 在各种实施方案中,向所述第二患者施用除了特利加压素之外的治疗。

[0034] 在各种实施方案中,标准(iii)是HCO3水平<23mmol/L;或者其可以是HCO3水平<21mmol/L。

[0035] 在各种实施方案中,在第1至28天特利加压素的剂量在2.0mg/天至12.0mg/天范围内;所述方法还可包括确定所述第一患者在特利加压素施用的第1至28天期间是否具有血清肌酐(SCr)水平降低。

[0036] 在各种实施方案中,施用于所述第一患者的特利加压素的量在每4至6小时约0.5mg至约2.0mg范围内。在一些实施方案中,特利加压素每4至6小时作为单一剂量施用。

[0037] 在各种实施方案中,在患者中治疗HRS-1的方法还包括确定所述第一患者在施用

特利加压素的开始1至4天期间是否具有血清肌酐(SCr)水平降低。

[0038] 在各种实施方案中,所述在患者中治疗HRS-1的方法还包括如果所述第一患者未示出在施用特利加压素的开始1至4天期间SCr水平降低,则停止向所述第一患者施用特利加压素。

[0039] 在各种实施方案中,所述在患者中治疗HRS-1的方法还包括如果所述第一患者示出在施用特利加压素的开始1至4天期间SCr水平降低,则继续再向所述第一患者施用特利加压素3至12天。

[0040] 在各种实施方案中,向所述第一患者施用特利加压素产生HRS-1的逆转,定义为SCr水平≤1.5mg/dl的降低。

[0041] 在各种实施方案中,所述在患者中治疗RS-1的方法还包括在向所述患者施用特利加压素的时间段中的每一天用多至最大100g白蛋白/天治疗所限定的患者。

[0042] 在各种实施方案中,可以用一种或多种其它药理学试剂例如去甲肾上腺素、加压素或米多君和奥曲肽的组合来治疗被排除在用特利加压素治疗之外或停用了特利加压素治疗的HRS-1患者。许多实验药剂对改善HRS患者的肾功能示出一些效果。这些包括N-乙酰半胱氨酸、米索前列醇(前列腺素E1的合成类似物和肾血管扩张剂)和(ET)内皮素受体拮抗剂BQ123,其是由以下序列的五个氨基酸组成的环肽:D-色胺-D-天冬氨酸-L-脯氨酸-D-缬氨酸-L-亮氨酸。另一种选择是经颈静脉肝内门体分流术(TIPS),一种插入肝血管以转移血流从而降低门静脉压的自扩张金属支架。透析形式的肾脏支持通常用于管理HRS-1患者的急性液体超负荷,特别是在药物治疗失败的情况下。晚期肝硬化和HRS的唯一有效和永久性治疗是肝移植。

[0043] 本公开的一些方面涉及一种增加特利加压素对于治疗与肝疾病相关的肾功能受损的有效性的方法,所述方法包括:鉴定多个具有晚期肝疾病和肾功能受损的患者;对所述多个患者进行测试以确定每个患者是否满足以下三个标准(i)-(iii)中的每一个:

[0044] (i)白细胞计数小于4,000个细胞/mm^3或大于12,000个细胞/mm^3,

[0045] (ii)大于90次/分钟的心率,和

[0046] (iii)(a)PaCO2<32mmHg或(b)HCO3水平<23mmol/L或(c)多于20次呼吸/分钟的呼吸急促;

[0047] 确定所述多个中的第一患者满足所述三个标准中的至少两个;确定由于所述第一患者满足所述三个标准中的至少两个,所述第一患者的肾功能与表现出所述三个标准中的仅一个或零个的所述第一患者相比更可能在用特利加压素治疗后改善;向所述第一患者施用有效改善所述第一患者的肾功能的量的特利加压素;确定所述多个中的第二患者满足所述三个标准中的仅一个或者零个;确定由于所述第二患者不满足所述三个标准中的至少两个,所述第二患者的肾功能与表现出所述三个标准中的至少两个的所述第二患者相比不那么可能响应于用特利加压素治疗;和将所述第二患者排除用特利加压素治疗。

[0048] 在各种实施方案中,将多个患者鉴定为患肝硬化;在那些实施方案中的一些中,还将所述患者鉴定为具有B或C Child-Pugh评分。

[0049] 在各种实施方案中,在用特利加压素治疗期间,对所述第一患者进行测试以确定与用特利加压素治疗之前相比所述第一患者的肾功能是否得到改善。

[0050] 在各种实施方案中,标准(iii)是HCO3水平<23mmol/L;或者其可以是HCO3水平<

21mmol/L。

[0051] 在各种实施方案中,提高特利加压素有效性的方法包括确定所述多个中的第三患者患显性败血症、脓毒性休克或不受控制的感染,并且由于存在显性败血症、脓毒性休克或不受控制的感染而排除对所述第三患者施用特利加压素。

[0052] 在各种实施方案中,所述方法包括确定所述多个患者患具有B或C Child-Pugh评分的肝硬化。

[0053] 在各种实施方案中,经4小时至6小时的时间施用于所述第一患者的特利加压素的剂量在约0.5mg至约2.0mg范围内。

[0054] 在各种实施方案中,以连续性IV滴注向所述第一患者施用特利加压素。

[0055] 在各种实施方案中,施用于所述第一患者的特利加压素的剂量经每24小时施用时间后不超过4.0mg。

[0056] 在各种实施方案中,所述提高特利加压素效力的方法还包括在开始向所述第一患者施用特利加压素之前2天内测定所述第一患者的基线血清肌酐水平,并在开始施用特利加压素四天内对所述患者测试至少一次以确定所述第一患者的血浆肌酐水平是否与基线水平相比有所下降。

[0057] 在各种实施方案中,如果在开始施用特利加压素后测试所述第一患者的血清肌酐水平示出所述第一患者的血清肌酐水平与基线水平相比降低则继续向所述第一患者施用特利加压素,并且如果所述第一患者的血清肌酐水平与基线水平相比未降低,则停止施用。

[0058] 在各种实施方案中,所述第一患者的血清肌酐水平示出与基线水平相比降低,则再继续向所述患者施用特利加压素3天至12天(例如,3至8天)。在各种实施方案中,测试血清肌酐水平,示出降低至<1.5mg/dL。在各种实施方案中,可以继续向所述患者施用特利加压素直到获得至少一个SCr值<1.5mg/dL。在各种实施方案中,如果分别在第13天或第14天首次实现HRS逆转,则治疗的持续时间可以延长至最多15天或16天。

[0059] 本公开的一些方面涉及一种用于治疗HRS-1的方法,所述方法包括:诊断多个患者为患HRS-1;确定所述多个中的第一患者和第二患者未患显性败血症、脓毒性休克或不受控制的感染;测试所述第一患者和所述第二患者以确定每个患者是否满足以下三个标准(i)-(iii)中的每一个:

[0060] (i)白细胞计数小于4,000个细胞/mm^3或大于12,000个细胞/mm^3,

[0061] (ii)大于90次/分钟的心率,和

[0062] (iii)(a)血液中二氧化碳的分压(PaCO2)<32mmHg或(b)血液碳酸氢盐(HCO3)水平<23mmol/L或(c)多于20次呼吸/分钟的呼吸急促;

[0063] 确定所述第一患者是否满足所述三个标准中的至少两个;确定由于所述第一患者满足所述三个标准中的至少两个,所述第一患者的肾功能与表现出所述三个标准中的仅一个或零个的所述第一患者相比更可能在用特利加压素治疗后改善;在确定所述第一患者满足所述三个标准中的至少两个之后的两天内开始向所述第一患者施用特利加压素,其中通过IV以将所述第一患者的血清肌酐水平有效降低至少1.0mg/dL的量施用特利加压素;确定所述第二患者满足所述三个标准中的仅一个或者零个;确定由于所述第二患者不满足所述三个标准中的至少两个,所述第二患者的肾功能与表现出所述三个标准中的至少两个的所述第二患者相比不那么可能响应于用特利加压素治疗;和将所述第二患者排除用特利加压

素治疗。

[0064] 在各种实施方案中，向所述第二患者施用除了特利加压素之外的治疗。所述第二患者可以用例如去甲肾上腺素、加压素或米多君和奥曲肽的组合中的一种或多种治疗，和/或可以给予经颈静脉肝内门体分流术。可选地或另外地，在一些实施方案中肾透析治疗所述第二患者。

[0065] 在各种实施方案中，标准(iii)是HCO3水平<23mmol/L；或者其可以是HCO3水平<21mmol/L。

[0066] 在各种实施方案中，每4至6小时以IV向所述第一患者施用特利加压素，持续16天。

[0067] 在各种实施方案中，施用特利加压素可以是推注或缓慢IV注射。在一个实施方案中，所公开发明的治疗患有1型HRS的患者的方法可以重复一次或多次或根据需要。在一个方面，如果在停止初次治疗后1型HRS复发，则可以使用相同的给药方案再次施用特利加压素多至另外1天、2天、3天、4天、5天、6天、一周、两周或三周。另一方面，在HRS-1逆转后2天或当血清肌酐水平首次达到≤1.5mg/dL时，可以停用特利加压素。

[0068] 本公开的一些方面涉及一种鉴定与其他HRS-1患者相比具有增加的响应于用特利加压素治疗的可能性的HRS-1患者子集的方法，所述方法包括：鉴定多个患HRS-1型肝肾综合征并且未患显性败血症、脓毒性休克或不受控制的感染的患者；对于多个中的每个患者，测量以下三个变量(a)-(c)中的至少两个：

[0069] 变量(a)：白细胞计数；

[0070] 变量(b)：心跳次数/分钟；

[0071] 变量(c)：血液HCO3水平或PaCO2水平或呼吸/分钟；

[0072] 在所述多个患者内，鉴定包括一个或多个患者的子集，所有患者都满足以下三个标准(i)-(iii)中的至少两个：

[0073] (i)白细胞计数小于4,000个细胞/mm^3或大于12,000个细胞/mm^3，

[0074] (ii)大于90次/分钟的心率，和

[0075] (iii)HCO3水平<23mmol/L或PaCO2<32mmHg或>20次呼吸/分钟，

[0076] 其中所述多个其他患者满足所述三个标准中的仅一个或都不满足，因此不在所述子集中；和确定所述子集中的一个或多个患者与不在所述子集中的所述多个其它患者相比具有增加的响应于用特利加压素治疗的可能性。

[0077] 在各种实施方案中，所述鉴定具有增加的响应于于特利加压素的可能性的HRS-1患者的方法还包括用特利加压素治疗所述子集的至少一个患者；测量治疗开始后所述至少一个患者的血清肌酐水平；观察所述至少一个患者的血液中的血清肌酐水平在用特利加压素治疗后降低。

[0078] 在各种实施方案中，满足所述三个标准中的仅一个或都不满足的多个患者不在所述子集中并且从特利加压素治疗中排除。

[0079] 在各种实施方案中，标准(iii)是HCO3水平<23mmol/L；或者其可以是HCO3水平<21mmol/L。

[0080] 本公开的另一方面还涉及特利加压素在满足以下三个标准(i)-(iii)中的两个或多个患者中治疗HRS-1的用途：

[0081] (i)白细胞计数小于4,000个细胞/mm^3或大于12,000个细胞/mm^3，

[0082] (ii)大于90次/分钟的心率,和

[0083] (iii)HCO3水平<23mmol/L或PaCO2<32mmHg或>20次呼吸/分钟,其中所用特利加压素的量有效产生血清肌酐相对于基线降低至少25%、逆转HRS和/或确认的HRS逆转。

[0084] 本公开的另一方面涉及一种分配药物产品的方法,所述方法包括:向负责治疗患1型肝肾综合征的患者的医药提供者供应特利加压素;为所述医药提供者提供建议以治疗(a)患有1型肝肾综合征的患者,(b)未患显性败血症、脓毒性休克或不受控制的感染的患者,和(c)满足以下三个标准(i)-(iii)中的两个或多个的患者:

[0085] (i)白细胞计数小于4,000个细胞/mm^3或大于12,000个细胞/mm^3,

[0086] (ii)大于90次/分钟的心率,和

[0087] (iii)HCO3水平<23mmol/L或PaCO2<32mmHg或>20次呼吸/分钟,其中特利加压素的量有效降低所述患者的血清肌酐水平。

[0088] 附图简述

[0089] 结合附图考虑以下详细描述,本公开的实施方案的其他特征及其性质和各种优点将变得更加显而易见,这些附图也是申请人考虑的最佳模式的说明,其中通篇相同的附图标记是指相同的部分,在附图中:

[0090] 图1示出了特利加压素治疗方案的示例性实施方案;

[0091] 图2示出了特利加压素治疗方案的示例性实施方案;

[0092] 图3示出了来自特利加压素治疗方案的示例性实施方案的一组出乎意料的结果。

[0093] 详述

[0094] 本公开的原理和实施方案涉及改善患者肾脏状况的方法,所述方法涉及包含特利加压素的治疗方案。因此,本公开的各种实施方案提供了用特利加压素或特利加压素和白蛋白治疗患者的方法。

[0095] 在本公开的一些实施方案中,评估患者以确定他或她可能患有的特定疾病和/或综合征,并且对将受益于施用特利加压素的患者开始治疗方案。

[0096] 在各种实施方案中,患者患与急性肾衰竭(例如HRS)并发的晚期肝脏疾病,并且用特利加压素治疗。

[0097] 在各种实施方案中,晚期肝疾病可能是肝硬化或暴发性肝衰竭。在各种实施方案中,晚期肝疾病并发肾功能受损。

[0098] 本公开的一个方面涉及一种诊断患者的方法,所述方法示出对特利加压素治疗改善的响应,如HRS逆转的可能性增加所示。

[0099] 在一个或多个实施方案中,鉴定具有增加的响应于特利加压素治疗方案的可能性的HRS-1患者的方法包括将患者鉴定为患有晚期肝疾病和肾功能受损,确定患者是否还表现出SIRS的三个标准中的至少两个,其中所述三个响应标准包括(1)白细胞计数(WBC)小于4,000个细胞/mm^3或大于12,000个细胞/mm^3,(2)大于90次/分钟(BPM)的心率,和(3)HCO3水平<21mmol/L,其中认为HCO3是近似二氧化碳的动脉分压(PaCO2)<32mmHg的反应标准的替代测量。在各种实施方案中,可应用心率>85BPM和/或HCO3<23mmol/L作为响应标准。

[0100] 本公开的一个方面涉及用于治疗受试者的HRS-1的特利加压素,其还表现出以下三个响应标准中的至少两个:

[0101] (a)白细胞计数(WBC)小于4,000个细胞/mm^3或大于12,000个细胞/mm^3,

[0102] (b)大于90次/分钟(BPM)的心率,和

[0103] (c)HCO3水平<21mmol/L,其中认为HCO3是近似二氧化碳的动脉分压(PaCO2)<32mmHg的反应标准的替代测量。在各种实施方案中,将一种或多种单剂量的特利加压素施用于受试者,从而治疗HRS-1。

[0104] 在各种实施方案中,作为一系列单次剂量,将特利加压素的剂量以每4至6小时约0.5mg至约2.0mg的范围施用于患者,使得患者接受约0.5mg至约2.0mg特利加压素随后4至6小时后再次单一剂量的特利加压素。在各种实施方案中,患者可以在24小时内接受4至6个剂量,其中每个剂量在约0.5mg至约2.0mg范围内。在各种实施方案中,总剂量在24小时内不超过4.0mg。

[0105] 如图1所示,通过特利加压素治疗方案的实施方案治疗患者的方法的示例性实施方案。

[0106] 在各种实施方案中,测试最初被鉴定为患晚期肝疾病的患者,其用血管扩张剂治疗可提供肾功能的改善,以确定患者的肝硬化和肾衰竭程度。

[0107] 在110,患者最初被鉴定为患晚期肝疾病和肾功能受损。在各种实施方案中,患者可能患肝硬化或暴发性肝衰竭,其中鉴定为肝硬化的患者可具有A、B或C的Child-Pugh评分。在各种实施方案中,认为鉴定为患Child-Pugh评分为B或C的肝硬化的患者是特利加压素治疗的可行候选者。在各种实施方案中,认为鉴定为患Child-Pugh评分为C的肝硬化的患者是特利加压素治疗的可行候选者。晚期肝疾病,特别是肝硬化的各种并发症被认识到并且具有显著差的预后。

[0108] 在一个或多个实施方案中,包含特里加压素剂量的治疗方案出乎意料地提供一种或多种复杂因素的逆转,例如血管舒张,并在从治疗开始的90天窗口内降低相关并发症的死亡率。

[0109] 在一个或多个实施方案中,特利加压素治疗方案包括鉴定具有晚期肝疾病和肾功能受损的患者,其中所鉴定的患者可受益于包括施用特利加压素的治疗,确定患者是否还表现出三个响应标准中的至少两个,并且通过以有效产生肾功能改善的量向患者施用日剂量的特利加压素来开始特利加压素治疗,其中肾功能的改善由SCr相对于基线降低至少25%、HRS逆转(定义为SCr水平降低至≤1.5mg/dl)和/或确认的HRS逆转(定义为两个血清肌酐值≤1.5mg/dL,间隔至少48小时)来表示。

[0110] 在一个或多个实施方案中,特利加压素每单次施用的剂量可以在约mg至约10mg,或0.5mg至约5.0mg,或0.5mg至约2.0mg,或0.5mg至约mg,或约1.0mg至约2.0mg范围内。在各种实施方案中,可以经2分钟缓慢推注静脉内施用注射,其中剂量可以每四至六小时重复一次。如果在治疗的第4天(至少10次剂量后),SCr已降低,但相对于基线值降低小于30%,则可以每6小时(±30分钟)将剂量增加至2mg(8mg/天)。如果受试者患有冠状动脉疾病,剂量可能不会增加,或者在循环过载、肺水肿或治疗难治性支气管痉挛的临床情形下。在各种实施方案中,如果由于非缺血性不良事件而中断给药,则可以以相同或较低剂量(即,0.5至1mg q6h)重新开始特利加压素。

[0111] 在180,未被诊断患有晚期肝脏疾病和肾功能受损的患者被排除在特利加压素治疗之外。

[0112] 在一个或多个实施方案中,测试患者的三个特定响应标准,其中所述标准包括确

定(1)白细胞计数(WBC)是否小于4,000个细胞/mm^3或大于12,000个细胞/mm^3,(2)患者的心率是否大于90次/分钟(BPM),和/或(3)患者是否具有大于20次呼吸/分钟或HCO3水平<21mmol/L的呼吸急促,其中认为HCO3是近似二氧化碳的动脉分压(PaCO2)<32mmHg的反应标准的替代测量。在各种实施方案中,在确定患者是否具有两个或更多个响应标准时,不测量或考虑患者的核心体温低于36℃(96.8)或高于38℃(100.4)的响应标准。在各种实施方案中,可以以任何顺序测试标准。

[0113] 在120,测试患者以确定患者的WBC是否<4,000或>12,000个细胞/mm3。在各种实施方案中,测试具体涉及确定患者的白细胞是否小于4000个细胞/mm^3(4×109细胞/L)或大于12,000个细胞/mm^3(12×109个细胞/L)。在各种实施方案中,如果患者的WBC<5,000或>12,000个细胞/mm3,则将认为患者满足响应标准。在各种实施方案中,不测试患者是否存在大于10%的未成熟嗜中性粒细胞(带状)。在各种实施方案中,用于确定WBC的测试方法可以是本领域已知的任何方法。

[0114] 如果发现患者的WBC在4,000至12,000个细胞/mm3的范围之外,如果患者满足两个其他响应标准的话,患者仍可能被诊断为患SIRS。

[0115] 在各种实施方案中,认为WBC<4000或>12,000个细胞/mm3的患者符合所述响应标准。

[0116] 在130,测试不具有4,000至12,000个细胞/mm3范围之外的WBC的患者,以确定患者的心率是否>90BPM。如果患者的心率>90BPM,则认为患者满足所述响应标准。在各种实施方案中,认为心率>85BPM的患者满足所述响应标准。用于确定患者心率的测试方法可以是本领域已知的任何方法。

[0117] 在各种实施方案中,测试具有在5,000至12,000个细胞/mm3范围之外的WBC的患者,以确定患者的心率是否>90BPM。如果患者的心率>90BPM,则认为患者满足所述响应标准。在各种实施方案中,认为心率>85BPM的患者满足所述响应标准。

[0118] 在185,认为未表现出WBC<4000或>12,000个细胞/mm3和心率>90BPM的患者不符合所述三个响应标准中的两个,因此不满足用特利加压素治疗的要求。不满足三个响应标准中至少两个的患者排除在特利加压素治疗之外。可以用一种或多种其它药理学试剂例如去甲肾上腺素、加压素或米多君和奥曲肽的组合来治疗这样的患者。可选地或另外地,可以使用以下中的任何一种:N-乙酰半胱氨酸、米索前列醇和/或BQ123。另一种选择是经颈静脉肝内门体分流术(TIPS)。透析形式的肾脏支持通常用于管理HRS-1患者的急性液体超负荷,特别是在药物治疗失败的情况下。晚期肝硬化和HRS的唯一有效和永久性治疗是肝移植。

[0119] 在140,测试具有在4,000至12,000个细胞/mm3范围之外的WBC或>90BPM的心率的WBC的患者,以确定患者是否具有>20次呼吸/分钟或HCO3<21mmol/L。如果患者>20次呼吸/分钟或HCO3<21mmol/L,则将认为该患者满足响应标准。在各种实施方案中,将考虑HCO3<23mmol/L的患者满足所述响应标准。用于确定患者呼吸频率或HCO3的测试方法可以是本领域已知的任何方法。

[0120] 在各种实施方案中,测试具有在5,000至12,000个细胞/mm3范围之外的WBC的患者,以确定患者是否具有>20呼吸/分钟的呼吸频率或HCO3<21mmol/L。如果患者的呼吸频率>20次/分钟或HCO3<21mmol/L,则将认为患者满足所述响应标准。在各种实施方案中,将考虑HCO3<23mmol/L的患者满足所述响应标准。

[0121] 在一个或多个实施方案中，如果患者具有在4,000至12,000个细胞/mm3范围之外的WBC，并且患者具有>20次呼吸/分钟或HCO3<21mmol/L，则认为该患者符合三个响应标准中的两个，因此除非另有排除，否则满足用特利加压素治疗的要求。

[0122] 在一个或多个实施方案中，如果患者的心率>90BPM并且患者的呼吸频率>20次/分钟或HCO3<21mmol/L，则认为该患者符合三个响应标准中的两个，因此，除非另有排除，否则满足用特利加压素治疗的要求。

[0123] 在135，测试具有在4,000至12,000个细胞/mm3范围之外但不具有20次/分钟或HCO3<21mmol/L的WBC的患者，以确定患者的心率是否>90BPM。如果患者的心率>90BPM，则认为患者满足所述响应标准。在各种实施方案中，认为心率>85BPM的患者满足所述响应标准。

[0124] 在一个或多个实施方案中，其中患者具有在5,000至12,000个细胞/mm3范围之外的WBC，但患者没有>20次呼吸/分钟或HCO3<21mmol/L，测试患者以确定患者的心率是否>90BPM。如果患者的心率>90BPM，则认为患者满足所述响应标准。在各种实施方案中，认为心率>85BPM的患者满足所述响应标准。

[0125] 在一个或多个实施方案中，如果患者的呼吸频率>20次呼吸/分钟或HCO3<21mmol/L，心率>90BPM且患者的呼吸频率>20次呼吸/分钟或HCO3<21mmol/L，则该认为所述患者符合三个响应标准中的两个，因此，除非另有排除，否则满足用特利加压素治疗的要求。

[0126] 在186，认为未表现出(1)>20次呼吸/分钟的呼吸频率或HCO3<21mmol/L并且未表现出(2)认为>90BPM的心率不符合对于三个响应标准中的至少两个，因此不满足用特利加压素治疗的要求。不满足三个响应标准中至少两个的患者排除在特利加压素治疗之外。对于这样的患者而言可选替代治疗如上所述。

[0127] 虽然对于示例性实施方案已经以特定顺序讨论响应标准的测试，但是可以以任何特定顺序来进行测试。

[0128] 在一个或多个实施方案中，温度不是响应标准，因为患者温度可能不提供患者对特利加压素的响应的准确指示。在各种实施方案中，患者温度被排除在响应标准组之外。

[0129] 在150，患晚期肝疾病的具有肾功能受损的末期肝疾病并且符合三个响应标准中的至少两个的患者在特利加压素上开始。在各种实施方案中，将特利加压素施用于患者一至四天。在各种实施方案中，除非患者经历不良事件，否则向患者施用特利加压素四天。在各种实施方案中，将特利加压素作为IV滴注施用于患者。

[0130] 在一个或多个实施方案中，特利加压素治疗方案包括经约4小时至约6小时以IV滴注向所述患者施用约0.1mg至约10mg，或0.5mg至约5.0mg，或0.5mg至约2.0mg，或约0.5mg至约1.0mg，或约1.0mg至约2.0mg范围内的剂量的特利加压素。

[0131] 在一个或多个实施方案中，约每4至6小时向患者IV施用特利加压素约1至4天。在各种实施方案中，可以施用特利加压素至少4天。

[0132] 在一个或多个实施方案中，约每4至6小时向患者经约2分钟缓慢推注施用特利加压素1至4天。在各种实施方案中，可以施用特利加压素至少4天。

[0133] 在160，在施用一至四天的时间段期间测试正在施用特利加压素的患者至少一次，以确定患者是否响应于特利加压素。在各种实施方案中，可以在开始施用特利加压素之前测试患者一次以建立基线，并且在施用特利加压素的一至四天期间一次，或在开始施用特利加压素之前一次以建立基线和在施用特利加压素四天结束时一次。在各种实施方案中，

测量患者的肌酐水平以确定患者血清肌酐是否下降，其中血清肌酐水平降低约1.0mg/dL或更大，或在约1.0mg/dL至约2.0mg/dL范围内，或相对于患者的初始基线值降低约1.7mg/dL表示肾功能的改善，并且患者响应于特利加压素。

[0134] 在各种实施方案中，在接受特利加压素的患者中，通过血清肌酐水平约25％的降低来指示肾功能的改善。

[0135] 在一个或多个实施方案中，对于已经开始施用特利加压素四天周期的每一个而言，患者可以每天测量一次或每隔一天测量他或她的血清肌酐水平，其中可以记录在施用特利加压素的第一天进行的测量，并将其用作基线肌酐水平。

[0136] 在各种实施方案中，该方法可以包括在施用特利加压素的1至4天期间测试患者的SCr水平，并确定患者在施用特利加压素的1至4天结束时是否具有SCr水平的降低。

[0137] 可以通过本领域已知的任何方法测量血清肌酐水平，例如使用碱性苦味酸的Jaffe反应。

[0138] GFR可以直接通过外源性标志物例如菊糖、碘海醇、伊洛沙坦和Cr51-EDTA的清除研究或使用肌酐测试方法评估肾小球滤过率(eGFR)来进行测量，所述方法可追溯到基于同位素稀释-质谱(IDMS)的参考方法。

[0139] 在170，对患者血清肌酐水平降低证实的对特利加压素施用呈阳性响应的患者在约0.1mg至约10mg，或0.5mg至约5.0mg，或0.5mg至约2.0mg，或约0.5mg至约1.0mg，或约1.0mg至约2.0mg范围内的剂量下继续特利加压素。在各种实施方案中，施用于患者的剂量可以基于测量的血清肌酐水平进行调整。在各种实施方案中，施用特利加压素的患者可以在患者接受特利加压素的整个时间段内监测其血清肌酐水平。在一个或多个实施方案中，可以每天或每隔一天，或每三天或每四天测试患者的血清肌酐水平，以确认患者仍然对特利加压素治疗有积极响应。

[0140] 在各种实施方案中，如果在治疗的前2至3天期间SCr降低<1.5mg/dL，则在向患者施用特利加压素2至3天后，患者的特利加压素剂量可以从约0.5mg增加至约1.0mg至约1.0mg至约2.0mg。

[0141] 在各种实施方案中，剂量可以每四到六个小时重复一天或多天的时间，直到患者显示恢复，或直到患者不再显示改善。特利加压素可以在约2天至约16天范围的时间段内或在约4天至约8天范围的时间段内施用于患者。在各种实施方案中，时间段在约7天的范围内。在各种实施方案中，特利加压素治疗可以继续进行直到有完全的响应。在各种实施方案中，用特利加压素治疗患者的治疗持续时间可为1至28天。

[0142] 在190，在四天结束时没有显示任何改善的患者可能会停用特利加压素，其中改善通过施用特利加压素一至四天的血清肌酐水平降低来指示。在各种实施方案中，可以在用特利加压素开始治疗后的第三天或第四天测试患者，以确定血清肌酐水平是否下降，表明对治疗的响应。

[0143] 在一个或多个实施方案中，如果疑似感染，则在开始施用特利加压素之前，向患者提供2天的针对确认或疑似感染的抗感染治疗。在各种实施方案中，患者可以在患者施用抗感染治疗之后，以特利加压素治疗方案开始。

[0144] 图2示出了特利加压素治疗方案的示例性实施方案。

[0145] 本公开的原理和实施方案还涉及向鉴定为患HRS-1的患者和三个特定响应标准中

的两个或更多个的患者每四至六小时以提供IV提供特利加压素。

[0146] 在一个或多个实施方案中，测试患者(1)白细胞计数(WBC)<4或>12个细胞/μL；(2)心率(HR)>90次/分钟(bpm)，和(3)HCO3<21mmol/L。

[0147] 将非SIRS患者定义为上述响应标准<2的受试者。

[0148] 在各种实施方案中，温度不用作响应标准。

[0149] 在本公开的一个或多个实施方案中，将特利加压素施用于呈现特定症状集合的患者以减轻肾脏中的血管收缩，并改善肾功能，如相对于初始基线约1.7mg/dL血清肌酐水平降低所示。

[0150] 在210，测试可能呈现晚期肝疾病的一个或多个患者以确定他们是否患有腹水肝硬化，血清肌酐水平>133μmol/l。进一步测试确定为患HRS的患者和/或检查其病史以确定肌酐的初始血清水平是否在不足2周的时间内翻倍至大于226μmol/l，表明1型HRS。

[0151] 患有HRS-1且具有三个响应标准中的至少两个的患者出乎意料地示出与非SIRS HRS-1患者相比，改善的对特利加压素治疗的响应，如HRS适应症逆转所示。HRS适应症可包括血清肌酐水平。

[0152] 在220，一旦患者被鉴定为患HRS-1，则测试患者以确定是否相同的患者表现出指示SIRS的三个标准中的至少两个，其中所述三个标准包括(1)WBC<4或>12个细胞/μL；(2)HR>90bpm，(3)HCO3<21mmol/L。

[0153] 在各种实施方案中，未被鉴定为表现出除HRS-1以外的三个响应标准中的至少两个的患者被排除在特利加压素治疗方案之外。患有HRS-1并且表现出三个响应标准中的至少两个的患者出乎意料地示出与非SIRS HRS-1患者相比改善的对特利加压素治疗的响应，如HRS适应症反转所示，如图3所示。

[0154] 在230，对已被鉴定为患有HRS-1并且表现出至少两个响应标准的患者进行测试以确定他们是否也可具有不受控制的感染、败血症或脓毒性休克，其中鉴定为表现出不受控制的感染、败血症，或脓毒性休克的患者排除在特利加压素治疗方案之外。

[0155] 在240，患有HRS-1、具有三个响应标准中的至少两个并且没有不受控的感染、败血症或脓毒性休克的患者开始特利加压素治疗。在一个或多个实施方案中，特利加压素治疗在初始诊断的48小时内开始，患者患有HRS-1且具有三个响应标准中的至少两个。在各种实施方案中，其中在HRS-1和响应标准两者的初始诊断48小时后，确定患者具有或不具有不受控制的感染、败血症或脓毒性休克，治疗方案在初步诊断的48小时内开始，一旦不受控制的感染、败血症或脓毒性休克表现或确定，治疗可以终止。

[0156] 在各种实施方案中，可以在开始向患者施用特利加压素之前为患者确定基线血清肌酐水平；并且在确定基线血清肌酐水平后的2天或3天内或4天内开始施用特利加压素。在各种实施方案中，可以在开始施用特利加压素后的四天内每天对患者进行至少一次测试以确定与此前确定的基线血清肌酐水平相比患者是否表现出血清肌酐水平降低。

[0157] 在250，患者的特利加压素治疗开始并且患者接受特利加压素剂量。在一个或多个实施方案中，特利加压素可以经24小时以缓慢输注施用于患者，其中经24小时时间的剂量可以在约2.0mg至约12mg范围内。在各种实施方案中，经24小时时间的剂量可以在约2.0mg至约4.0mg范围内。在各种实施方案中，以连续静脉内(IV)滴注施用特利加压素，持续约4小时至约6小时，并且包含约0.5mg至约2.0mg的剂量。

[0158] 在一个或多个实施方案中，特利加压素的剂量可以是每4至6小时以推注经2分钟静脉内施用约0.5mg至约2.0mg的剂量。

[0159] 在一个或多个实施方案中，使用特利加压素来治疗表现出HRS-1和三个响应标准中的至少两个的患者。在各种实施方案中，还测试患者以确定患者在使用特利加压素治疗HRS-1患者之前不具有不受控制的感染、败血症或脓毒性休克。

[0160] 在各种实施方案中，特利加压素剂量以连续IV进料给予。

[0161] 在一个或多个实施方案中，特利加压素的剂量为1mg，每6小时经2分钟缓慢推注静脉内施用。

[0162] 在各种实施方案中，特利加压素剂量不是以推注给予。

[0163] 特利加压素可以施用于患者长达4天，其中可以在四天的每一天测试患者以确定患者是否响应于特利加压素治疗。在各种实施方案中，响应于特利加压素治疗可以通过患者血清肌酐水平的变化来指示，其中指示可以是相对于基线至少25％的SCr降低。在各种实施方案中，可以施用特利加压素至少4天。

[0164] 在260，用特利加压素治疗4天后测定血清肌酐变化量，如果血清肌酐水平提高的话，则继续用特利加压素治疗。在各种实施方案中，治疗4天后血清肌酐水平的充分提高通过血清肌酐水平降低至少1.0mg/dL，或血清肌酐水平降低约1.7mg/dL来表示。

[0165] 在各种实施方案中，如果在以前的1至4天内表现出改善，则患者再接受特利加压素3天至8天。在各种实施方案中，如果在以前的1至4天内表现出改善，则患者再接受特利加压素3天至4天。

[0166] 在各种实施方案中，如果患者表现出血清肌酐水平降低，则再向患者施用特利加压素持续3天至12天，超过初始的4天。在各种实施方案中，可以继续向患者施用特利加压素直到获得至少一个SCr值<1.5mg/dL。在各种实施方案中，如果分别在第13天或第14天首次实现HRS逆转，则治疗的持续时间可以延长至最多15天或16天。在各种实施方案中，用特利加压素治疗患者的治疗持续时间可为1至28天。在各种实施方案中，血清肌酐水平的降低可以由SCr相对于基线降低至少1％或至少5％或至少10％或至少15％或至少20％或至少25％来表示。在一个或多个实施方案中，患者可能在开始特利加压素治疗方案之前和/或在确定患者患有HRS-1、具有三个响应标准中的至少两个之前已施用白蛋白。在各种实施方案中，可以在开始向患者施用特利加压素之前7天至2天向患者施用白蛋白。在各种实施方案中，白蛋白处理包括每1kg患者体重每天向患者施用1g白蛋白最多100g。在各种实施方案中，可以施用约20g/天至约50g/天范围内的白蛋白，其中可以在患者施用特利加压素的时间段内施用白蛋白。

[0167] 用特利加压素治疗表现出三个响应标准中的至少两个的HRS-1患者的方法的非限制性实施方案包括向此治疗需要的患者施用剂量在2.0mg至12.0mg/天范围内的特利加压素1至28天，或2.0mg/天至4.0mg/天持续1至7天，其中所述剂量可以连续IV给药或缓慢推注施用。

[0168] 本公开的实施方案还涉及治疗患有HRS-1的患者并且每6小时用一剂量的特利加压素满足两次或更多次响应标准，其中剂量在约0.5mg至2.0mg范围内，持续3至8天以实现HRS-1逆转。

[0169] 本公开的实施方案还涉及在确定患者呈现HRS-1和三个响应标准中的至少两个但

没有败血症、脓毒性休克或不受控制的感染的48小时内启动特利加压素治疗。

[0170] 本公开的另一方面涉及一种分配药物产品的方法。

[0171] 在一个或多个实施方案中，分配方法包括向医疗提供者提供特利加压素，其中医疗提供者可负责治疗患有1型肝肾综合征的患者。在各种实施方案中，患者不具有显性败血症、脓毒性休克或不受控制的感染。在各种实施方案中，该方法包括向医疗提供者提供建议以治疗患有不具有显性败血症、脓毒性休克或不受控制的感染的1型肝肾综合征并且具有以下中的至少两个的患者：(1)白细胞计数(WBC)小于4,000个细胞/mm^3或大于12,000个细胞/mm^3，(2)心率大于90次/分钟(BPM)，或(3)HCO3<21mmol/L，特利加压素的量有效降低SCr。在一个或多个实施方案中，医疗提供者遵循所述建议并向患HRS-1但未患显性败血症、脓毒性休克或不受控制的感染并且具有以下中的至少两者的患者实施治疗：(1)白细胞计数(WBC)小于4,000个细胞/mm^3或大于12,000个细胞/mm^3，(2)心率大于90次/分钟(BPM)，或(3)HCO3<21mmol/L，特利加压素的量有效降低SCr。

[0172] 图3示出由示例性治疗方案产生的意想不到的结果。

[0173] 进行随机、安慰剂对照、双盲研究以评估特利加压素在1型HRS中的效力。本研究的目的是确定与安慰剂相比静脉内特利加压素在治疗接受静脉内白蛋白的成人1型HRS患者的效力和安全性。基于2007年国际腹水协会(IAC)诊断标准(Salerno F,Gerbes A,Gines P,Wong F,Arroyo V.,Diagnosis,prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis,Gut.2007;56:1310-1318)年龄在18岁以上的患有肝硬化、腹水和1型HRS诊断的男性和女性有资格参与。招募了SCr水平>2.5mg/dL的患者、SCr在2周内加倍，或SCr水平随时间的变化(表明斜率等于或大于2周内加倍的轨迹)的患者。

[0174] 排除标准是为了产生限于具有继发于肝硬化和腹水的功能性肾损伤的个体的患者样品，其可以安全地施用特利加压素，并且通过主动研究期可以预期其存活。原始的排除标准是全身炎症反应综合征(SIRS)患者的排除标准，定义为存在2个或更多个以下发现：(1)温度>38℃或<36℃；(2)心率>90/min；(3)呼吸频率>20/min或PaCO2<32mmHg；(4)白细胞计数>12,000个细胞/μL或<4,000/μL。这是基于关注招募具有不受控制的感染的患者。然而，还认识到，在没有不受控制的感染或败血症的情况下，失代偿性肝病患者经常具有SIRS标准，并且存在2个或更多SIRS标准与不良预后相关(Thabut等人，“Model for End-Stage Liver Disease Score and Systemic Inflammatory Response Are Major Prognostic Factors in Patients with Cirrhosis and Acute Functional Renal Failure，“HEPATOLOGY”，第46卷，第6期，2007年12月，第1872-1882页)。此外，用于定义1型HRS的IAC标准允许持续细菌感染但不是败血症或不受控制的感染的患者被认为患1型HRS(与感染相关的肾功能障碍相反)(Salerno F,Gerbes A,Gines P,Wong F,Arroyo V.,Diagnosis,prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis,Gut.2007;56:1310-1318)。试验方案需要针对记载的或可疑的感染进行2天的抗感染治疗染，允许登记，其中感觉任何SIRS标准最有可能通过潜在的肝代偿失调或其他非感染临床情况来解释。感觉到这种方法尽量减少严重感染高风险患者的机会，同时不要过分限制1型HRS患者的受试者登记。

[0175] 选择用于临床治疗的患者满足1型HRS标准，其中1型HRS的IAC标准允许具有持续细菌感染但不是败血症的患者被认为患1型HRS，而不是与感染相关的肾功能障碍。尽管采

用抗生素治疗，在患者仍然存在不受控制的感染的明显表现的情况下，未进行HRS的诊断。

[0176] 在积极研究期间，用盲法研究药物治疗持续直至至少两个SCr值<1.5mg/dL，间隔至少48小时，或长达14天。如果在第13天或14天首次实现HRS逆转，则允许治疗时间延长至最多15或16天。积极治疗组患者每6小时静脉内接受特利加压素1mg，缓慢推注2分钟。为主动研究期间提供剂量增加标准、研究停止、治疗恢复和治疗完成。安慰剂(6mL冻干甘露醇溶液)组患者的给药方案与特利加压素方案相同。随访期在研究治疗结束后开始，研究治疗开始后90天结束。评估存活、肾脏替代治疗和移植。

[0177] 本研究中SIRS亚组患者被定义为具有可从研究数据库获得的3项标准中≥2项的任何受试者，其中包括：(1)WBC<4或>12个细胞/μL；(2)HR>90bpm和(3)HCO3<21mmol/L。后一标准表示SIRS标准PaCO2<32mm Hg的近似值。该近似值来自观察到的患有HRS的受试者的HCO3，其中PaCO2值可用，并且在失代偿性肝病和PaCO2<32mm Hg的受试者中计算的HCO3。非SIRS亚组被定义为具有上述<2标准的受试者。在SIRS和非SIRS亚组中分析了特利加压素反应，以确定SIRS状态是否对特利加压素效力有任何影响。

[0178] 总计196名患者参加了研究。在196名入选患者中，58例最初被确定为具有≥2SIRS标准，包括WBC<4或>12个细胞/μL、HR>90bpm和HCO3<21mmol/L，其中该群体被鉴定为SIRS亚组。基于定义SIRS亚组的标准，与非SIRS和总体研究人群相比，SIRS亚组的基线WBC和心率略高，碳酸氢盐稍低。分析结果如图3所示。

[0179] 还认识到，失代偿性肝病患者在不存在不受控制的感染或败血症的情况下通常具有SIRS标准，并且两个或更多SIRS标准的存在与不良预后相关。

[0180] 在一个或多个实施方案中，HRS的逆转由SCr水平降低至≤1.5mg/dl，并且定义确认的HRS的逆转为相隔至少48小时的两个SCr值≤1.5mg/dL。

[0181] 如图3所示，与安慰剂相比，被鉴定为患有HRS-1且具有在特利加压素治疗方案中的三个SIRS标准中的至少两个的患者表现出确认的HRS逆转的统计学显著性增加(32.1％相比3.3％，p<0.005)、HRS逆转(42.9％相比6.7％，p<0.002)和肾功能(SCr基线变化，mg/dL，-1.7相比-0.5，p<0.0001)。相比之下，在患有HRS-1且具有不足两个SIRS标准的患者组中，确认的HRS逆转比率为14.5％相比17.4％，HRS逆转相比安慰剂为15.9％相比18.8％；肾功能改变与安慰剂相比为-0.8相比-0.7mg/dL。这些结果表明，存在两个或更多个SIRS标准表明患者更可能对用特利加压素治疗具有阳性反应。

[0182] 此外，在治疗组中，患有HRS-1且具有两个或更多SIRS标准的患者总体存活率与患有HRS-1的患者相当，但SIRS的三个标准中没有至少两个(57.1％相比58％)。

[0183] 虽然已经参考特定实施方案描述了本文的公开内容，但是应当理解，这些实施方案仅仅是本公开的原理和应用的说明。对于本领域技术人员显而易见的是，在不脱离本公开的精神和范围的情况下，可以对本公开的装置，系统和方法进行所种修改和变化。因此，意图是本公开包括在所附权利要求及其等同形式的范围内的修改和变化。

[0184] 在本说明书通篇中，“一个实施方案”、“某些实施方案”、“一个或多个实施方案”或“实施方案”是指结合该实施方案描述的特定特征、结构、材料或特性包括本公开的至少一个实施方案。因此，在整个说明书中的各个地方，例如“在一个或多个实施方案中”，“在某些实施方案中”，“在一个实施例”或“在一个实施方案中”)的短语的出现不一定指代本公开的相同的实施方案，在一个或多个实施方案中，特定特征、结构、材料或特性可以以任何合适

的方式组合。

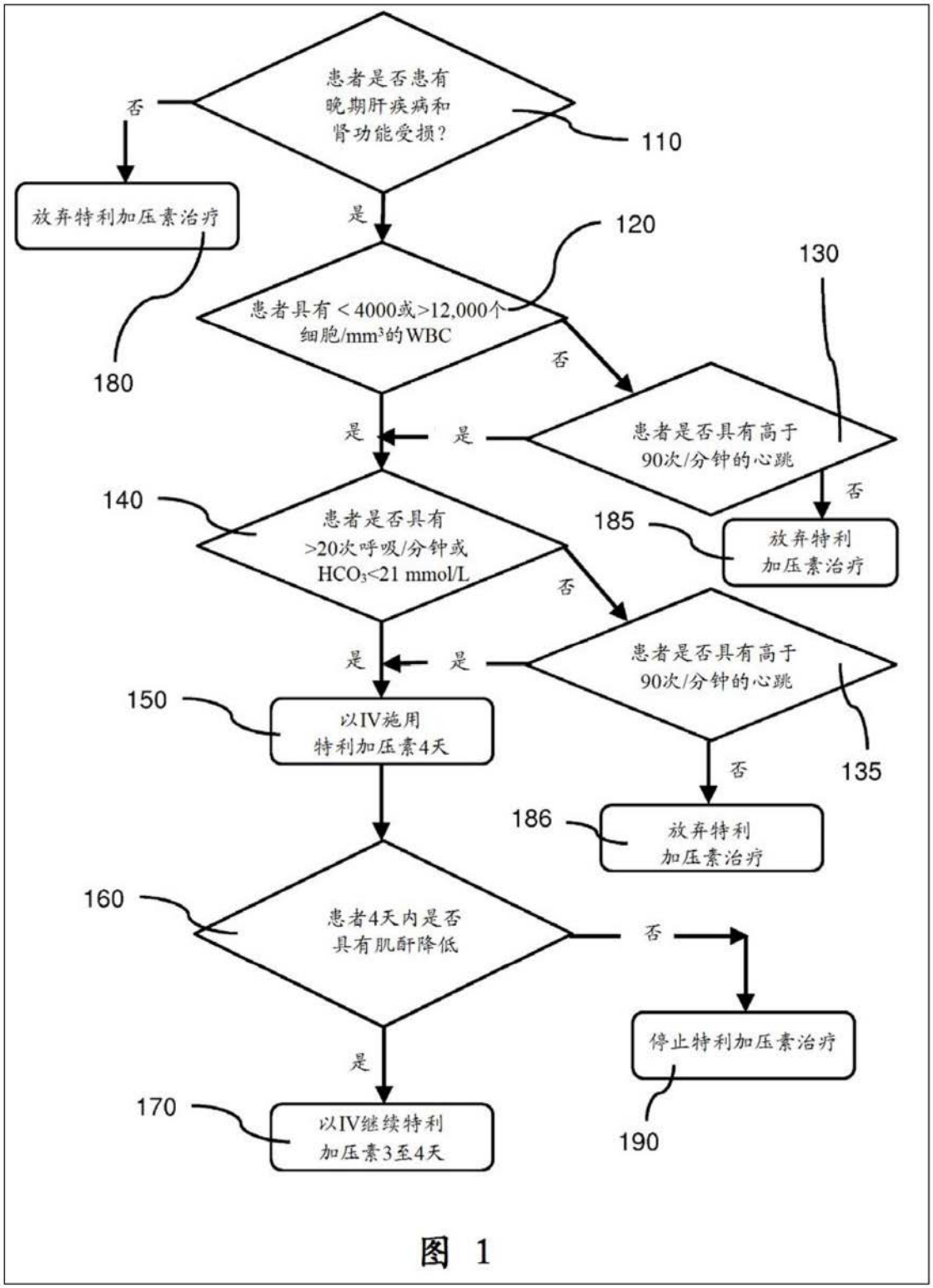

患者是否患有晚期肝疾病和肾功能受损?
110
否
放弃特利加压素治疗
180
是
患者具有＜4000或>12,000个细胞/mm³的WBC
120
否
是
患者是否具有高于90次/分钟的心跳
130
否
185
放弃特利加压素治疗
是
患者是否具有>20次呼吸/分钟或HCO_3<21 mmol/L
140
否
是
患者是否具有高于90次/分钟的心跳
135
否
150
以IV施用特利加压素4天
186
放弃特利加压素治疗
患者4天内是否具有肌酐降低
160
否
停止特利加压素治疗
190
是
以IV继续特利加压素3至4天
170

图 1

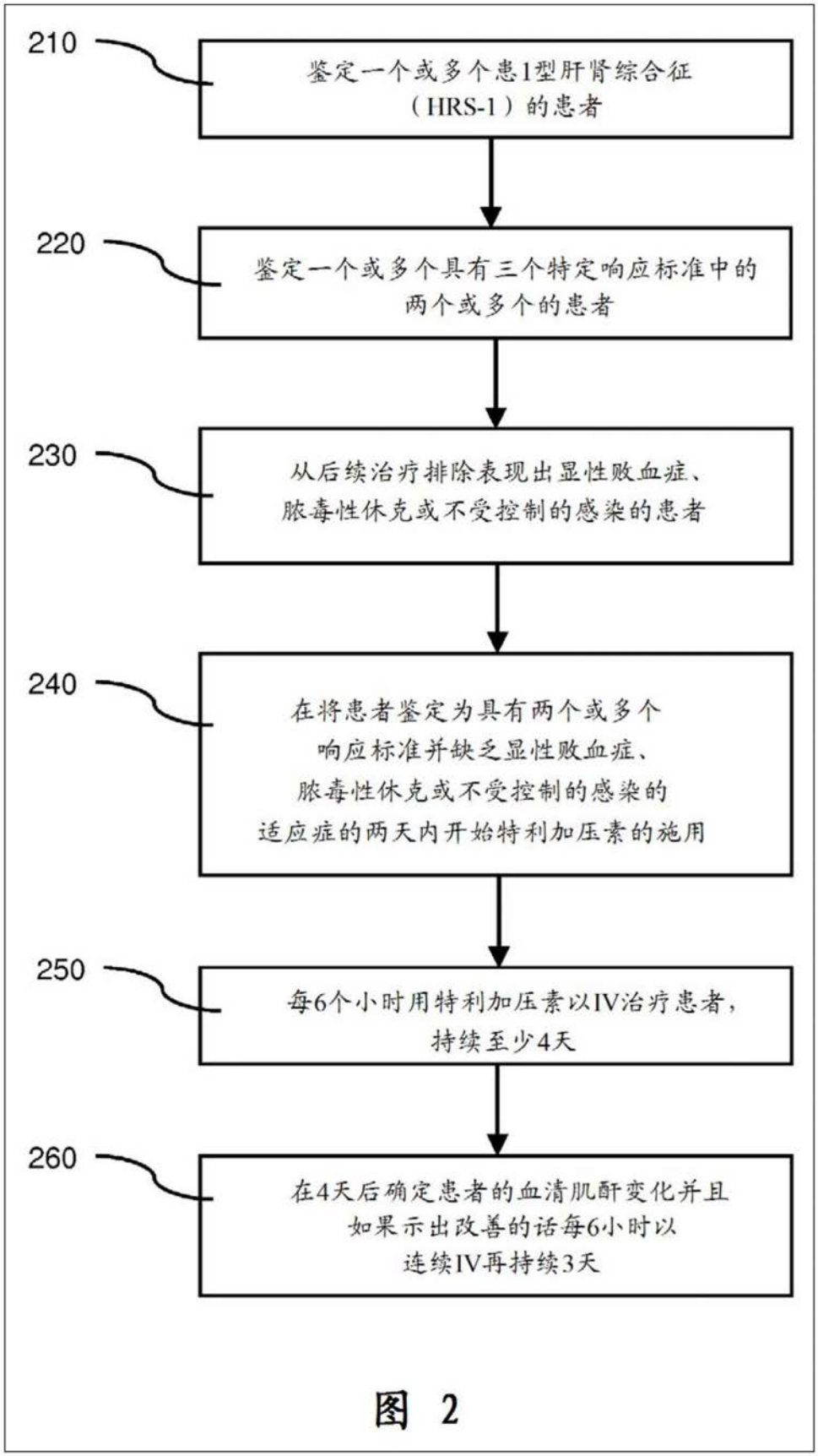

210
鉴定一个或多个患1型肝肾综合征（HRS-1）的患者
220
鉴定一个或多个具有三个特定响应标准中的两个或多个的患者
230
从后续治疗排除表现出显性败血症、脓毒性休克或不受控制的感染的患者
240
在将患者鉴定为具有两个或多个响应标准并缺乏显性败血症、脓毒性休克或不受控制的感染的适应症的两天内开始特利加压素的施用
250
每6个小时用特利加压素以IV治疗患者，持续至少4天
260
在4天后确定患者的血清肌酐变化并且如果示出改善的话每6小时以连续IV再持续3天

图 2

SIRS亚组（≥2 SIRS标准）相比非SIRS亚组（<2 SIRS 标准）

	特利加压素	安慰剂	P值
确认的HRS逆转，n / N (%)			
SIRS	**9 / 28 (32.1)**	**1 / 30 (3.3)**	**0.0048**
非SIRS	10 / 69 (14.5)	12 / 69 (17.4)	0.8166
HRS逆转，n / N (%)			
SIRS	**12 / 28 (42.9)**	**2 / 30 (6.7)**	**0.0018**
非SIRS	11 / 69 (15.9	13 / 69 (18.8)	0.8227
从基线到治疗结束时SCr的变化，mg/dL，相互作用			
SIRS	**-1.7**	**-0.5**	**<0.0001 (T vs. P, -1.3)**
非SIRS (w/o 相互作用)	N/C -0.8	N/C -0.7	N/C 0.4403 (T vs. P, -0.1)
总体存活（存活估计）在第90天存活，n / N (%)			
SIRS	**0.571 16 / 28 (57.1)**	**0.467 14 / 30 (46.7)**	**0.5386**
非SIRS	0.580 40 / 69 (58.0)	0.569 40 / 69 (58.0)	0.8581
不含移植物存活（存活估计）在第90天存活和无移植物，n / N (%)			
SIRS	**0.464 13 / 28 (46.4)**	**0.233 7 / 30 (23.3)**	**0.0760**
非SIRS	0.245 17 / 69 (24.6)	0.255 19 / 69 (27.5)	0.5762

图 3