

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **037823**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.05.25

(21) Номер заявки
201691258

(22) Дата подачи заявки
2014.12.18

(51) Int. Cl. **A61K 38/08** (2006.01)
A61K 31/137 (2006.01)
A61P 9/02 (2006.01)

(54) **СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ СУБЪЕКТА, ИСПЫТЫВАЮЩЕГО ИНТЕНСИВНЫЙ ШОК И ПОЛУЧАЮЩЕГО ЛЕЧЕНИЕ КАТЕХОЛАМИНОМ ИЛИ ВАЗОПРЕССИНОМ**

(31) **61/917,576; 61/955,706**

(32) **2013.12.18; 2014.03.19**

(33) **US**

(43) **2016.11.30**

(86) **PCT/US2014/071186**

(87) **WO 2015/095535 2015.06.25**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ДЗЕ ДЖОРДЖ ВАШИНГТОН
ЮНИВЕРСИТИ, Э
КОНГРЕССИОНЭЛ ЧАРТЕРЕД НОН-
ФОР-ПРОФИТ КОРПОРЕЙШН (US)**

(72) Изобретатель:
Чавла Лакхмир (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) THOMAS V.L. et al., "Administration of angiotensin II in refractory septic shock", *Critical Care Medicine*, August 1991, Volume 19, Number 8, Pages 1084-1086, Whole document; Figure 1

WRAY G.M. et al., "Severe septic shock unresponsive to noradrenaline", *The Lancet*, December 1995, Volume 346, Number 8990, Page 1604, Whole document; Figure

YUNGE M. et al., "Angiotensin for septic shock unresponsive to noradrenaline", *Archives of Disease in Childhood*, May 2000, Volume 82, Issue 5, Pages 388-389, Whole document; Figures 1-2

NIU C.Y. et al., "Lymphatic hyporeactivity and calcium desensitization following hemorrhagic shock", *Shock*, April 2012, Volume 37, Number 4, Pages 415-423, Whole document; Figure 8

LI T. et al., "Changes in sensitivity of vascular smooth muscle to calcium and its role in the biphasic change in vascular reactivity following hemorrhagic shock in rats", *Chinese Critical Care Medicine*, November 2005, Volume 17, Number 11, Pages 647-650, Whole document; Tables 1-2; Figures 1 and 3

CHAWLA L.S. et al., "Intravenous angiotensin II for the treatment of high-output shock (ATHOS trial): a pilot study", *Critical Care*, published online on 6 October 2014, Volume 18, Issue 5, Article No. 534, Whole document

(57) Изобретение относится к способу лечения субъекта, испытывающего интенсивный шок и получающего лечение катехоламином или вазопрессином, где способ включает введение композиции, содержащей ангиотензин II, субъекту со скоростью 2-10 нг/кг/мин или 20 нг/кг/мин и снижение скорости, с которой вводят указанные катехоламин или вазопрессин, где лечение катехоламином или вазопрессином и композицию, содержащую ангиотензин II, проводят (вводят) посредством инфузии, и при этом способ эффективен для повышения и поддержания среднего артериального давления (САД) субъекта выше примерно 65 мм рт.ст. Изобретение позволяет увеличить кровяное давление до нормального уровня (например, уровня среднего артериального давления (САД), составляющего примерно 65 мм рт.ст. или выше) и поддерживать его на этом уровне даже в отсутствие или при низких дозах других средств, таких как вазопрессин или катехоламины (например, норадреналин), которые обычно вводят таким субъектам в качестве стандартного лечения.

B1**037823****037823****B1**

По данной заявке испрашивается приоритет в соответствии с датой подачи предварительной заявки США 61/917576, поданной 18 декабря 2013 г., и предварительной заявки США 61/955706, поданной 19 марта 2014 г., полное содержание которых включено в настоящий документ посредством ссылки.

Список последовательностей

Настоящая заявка содержит список последовательностей, который подан в электронном виде в формате ASCII и включен в настоящий документ в полном объеме посредством ссылки. Указанный файл в формате ASCII, созданный 18 декабря 2014 г., имеет название 123585_375383_SL.txt и размер 2166 байтов.

Уровень техники

Тяжелобольные пациенты, испытывающие шок, при котором необходимы вазопрессоры, имеют высокий риск смертельного исхода. Интенсивный шок (также известный как дистрибутивный шок) является наиболее распространенной формой шока и часто бывает вызван сепсисом [1]. Когда шок лечат вазопрессорами, в набор лечебных средств врача-реаниматолога входят два основных класса вазопрессоров: катехоламины и пептиды типа вазопрессина [1]. В настоящее время ни один конкретный вид вазопрессора (например, норадrenalин, вазопрессин, дофамин), как показано, не приводит к лучшему исходу в сравнении с другим вазопрессором [2]. Все вазопрессоры имеют ограничения и потенциальные побочные эффекты. У пациентов, получавших катехоламины против шока, часто развивается тахифилаксия, что ограничивает возможность использования этих средств, и высокие дозы катехоламинов могут являться непосредственной причиной кардиотоксичности [3]. Токсический потенциал катехоламинов недавно был продемонстрирован в рандомизированном клиническом исследовании с участием пациентов, перенесших септический шок и получавших лечение норадrenalином [4]. В этом исследовании показано, что β -блокада при помощи эсмолола улучшает показатели выживаемости у таких пациентов за счет уменьшения частоты сердечных сокращений. Таким образом, вазопрессоры, не являющиеся инотропами или хронотропами, могут быть полезны для пациентов в случае шока. Одним таким вазопрессором является вазопрессин, который чаще всего используют в качестве вспомогательного средства в сочетании с катехоламинами. Показано, что вазопрессин улучшает результаты лечения у пациентов с менее тяжелым септическим шоком, однако обладает токсичностью (например, вызывая сердечную и брыжеечную ишемию) в высоких дозах и взаимодействует с гидрокортизоном [5]. В случае интенсивного шока пациенты тяжело больны, и среднее артериальное давление невозможно поддерживать без вазопрессоров. Интенсивный шок определяют как состояние, соответствующее по шкале Оценки последовательной органной недостаточности (Sequential Organ Function Assessment (SOFA)) для сердечно-сосудистой системы количеству баллов, превышающему или равному 3 или 4, а также как соответствующее сердечному индексу $>2,4$ л/мин/ППТ $1,73$ м² [10]. При интенсивном шоке невозможность поддержания кровяного давления неизбежно приводит к смертельному исходу. Для пациентов, у которых не может поддерживаться кровяное давление, добавление "спасительного" вазопрессора в этом случае могло бы быть полезным.

Часть пациентов, испытывающих шок (включая интенсивный шок и другие виды шока), невосприимчивы к катехоламинам. Т.е. они не отвечают (не демонстрируют соответствующего возрастания кровяного давления) на лечение дозой катехоламина, эквивалентной дозе по меньшей мере $0,2$ мкг/кг/мин норадrenalина.

Ангиотензин II (иногда называемый в настоящем документе АТII) представляет собой природный пептидный гормон с эндокринными, аутокринными, паракринными и интракринными гормональными эффектами. Это мощное сосудосуживающее средство прямого действия, суживающее как артерии, так и вены, и повышающее кровяное давление [6]. Он имеет период полувыведения в системе циркуляции примерно 30 с, но при нахождении в тканях его период полувыведения может достигать 15-30 мин. АТII приводит к увеличению секреции АДН и АСТН, и может потенцировать симпатические эффекты путем прямого воздействия на постганглионарные симпатические волокна. Он также воздействует на кору надпочечников, стимулируя высвобождение ею альдостерона [6, 7]. Сообщалось, что высокие дозы ангиотензина II вызывают неблагоприятные побочные эффекты, включая, например, брыжеечную ишемию и бронхоспазм.

Описание чертежей

- Фиг. 1 представляет протокол титрования исследуемого препарата;
- фиг. 2 изображает диаграмму последовательности операций для пациента;
- фиг. 3 демонстрирует изменения в дозе норадrenalина при совместном использовании с ангиотензином II;
- фиг. 4 представляет квинтили титрования доз ангиотензина II.

Описание

Изобретение относится, в частности, к неожиданному открытию, сделанному авторами настоящего изобретения, что в ответ на введение очень низких доз ангиотензина II субъектам, страдающим гипотензией, например, проявляющим признаки дистрибутивного шока (интенсивного шока), кровяное давление может увеличиваться до нормального уровня (например, уровня среднего артериального давления (САД), составляющего примерно 65 мм рт.ст. или выше) и может поддерживаться на этом уровне даже в отсутствие или при низких дозах других средств, таких как вазопрессин или катехоламины (например,

норадреналин), которые обычно вводят таким субъектам в качестве стандартного лечения. Уменьшение или устранение необходимости введения катехоламина (например, норадреналина) иногда называют в настоящем документе эффектом экономии катехоламина (экономии норадреналина). Введение низких доз ангиотензина II и катехоламина, такого как норадреналин, приводит к уменьшению нежелательных побочных эффектов, вызываемых этими лекарственными средствами. Катехоламины в высоких дозах могут быть токсичными, и ослабление этих токсических эффектов связано с улучшением показателей выживаемости у пациентов в состоянии шока. Поддержание кровяного давления во время шока имеет решающее значение для выживания. В дополнение к возрастанию кровяного давления после введения низких доз ангиотензина II улучшаются или сохраняются стабильными частота сердечных сокращений и гемодинамика.

Определения.

При использовании в настоящем документе форма единственного числа включает и соответствующую форму множественного числа, если из контекста явно не следует обратное. Например, лечение катехоламином, описанное выше, включает лечение одним или более видами катехоламинов.

Используемый в настоящем документе термин "примерно" означает в пределах 10% от указанного значения, предпочтительно плюс или минус 5% от указанного значения.

Термин "ангиотензин II" может относиться к Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe [SEQ ID NO: 1], также называемому 5-изолейцин-ангиотензином II. SEQ ID NO: 1 представляет собой октапептид, естественным образом присутствующий в организме человека и других видов, таких как лошади, свиньи и так далее. Изолейцин может быть заменен на валин, с получением 5-валин-ангиотензина II, Asp-Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-Phe [SEQ ID NO: 2]. Также можно использовать другие аналоги ангиотензина II, такие как [Asn¹Phe⁴]-ангиотензин II [SEQ ID NO: 3], гексапептид Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe [SEQ ID NO: 4], нонапептид Asn-Arg-Val-Tyr-Tyr-Val-His-Pro-Phe [SEQ ID NO: 5], [Asn¹-Ileu⁵-Ileu⁸]-ангиотензин II [SEQ ID NO: 6], [Asn¹-Ileu⁵-Ala⁸]-ангиотензин II [SEQ ID NO: 7] и [Asn¹-дийодоТур⁴-Ileu⁵]-ангиотензин II [SEQ ID NO: 8].

Ангиотензин II можно синтезировать, например, методом твердофазного пептидного синтеза для внесения модификаций, таких как С-концевое амидирование. Также можно добавлять С-концевые ацетатные группы. Термин "ангиотензин II" без дополнительного уточнения должен означать любую из этих разных форм, а также их сочетание.

Используемый в настоящем документе термин "катехоламин" относится к дофамину, норадреналину, адреналину, фенилэфрину, эфедрину, а также их пролекарствам, структурным аналогам или производным, которые вызывают аналогичные физиологические эффекты у человека, например, повышают среднее артериальное давление у здоровых людей. В конкретных вариантах осуществления катехоламин может представлять собой дофамин, норадреналин, адреналин, эфедрин или фенилэфрин.

Используемый в настоящем документе термин "катехоламин-устойчивая гипотензия" относится к пациентам, которым требуется более чем 15 мкг/кг/мин дофамина, 0,1 мкг/кг/мин норадреналина или 0,1 мкг/кг/мин адреналина в качестве вазопрессора. Дофамин, норадреналин и адреналин можно вводить в дозах, превышающих 15, 0,1 или 0,1 мкг/кг/мин соответственно, однако, повышение дозы коррелирует с увеличением смертности.

В тексте данной спецификации слово "включать" или его вариации, такие как "включает" или "включающие", следует понимать, как означающие включение указанного целого числа (или компонентов) или группы целых чисел (или компонентов), но не исключение любого другого целого числа (или компонентов) или группы целых чисел (или компонентов).

Термин "включая" используют в смысле "включая, но без ограничения". "Включая" и "включая, но без ограничения" используют взаимозаменяемо.

Термин "среднее артериальное давление" или "САД" означает среднее артериальное давление в течение одного сердечного цикла.

При использовании в настоящем документе "субъект" или "пациент" означает любое животное (например, млекопитающее), включая человека, приматов кроме человека, грызунов и так далее, получающее конкретное лечение. Как правило, термины "субъект" и "пациент" в настоящем документе используются взаимозаменяемо для обозначения субъекта-человека.

Терапевтические препараты ангиотензина II.

Ангиотензин II представляет собой пептидный гормон, естественным образом вырабатываемый организмом, который регулирует кровяное давление за счет вазоконстрикции и реабсорбции натрия. Гемодинамические эффекты введения ангиотензина II были изучены в многочисленных клинических исследованиях, в которых были продемонстрированы значительные эффекты на системный и почечный кровоток (Harrison-Bernard L.M., The renal renin-angiotensin system. Adv. Physiol. Educ., (2009) 33(4): p. 270-74). Ангиотензин II представляет собой гормон, вырабатываемый ренин-ангиотензин-альдостероновой системой (RAAS), которая изменяет кровяное давление путем регулирования тонуса гладкой мускулатуры сосудов и гомеостаза внеклеточных жидкостей. Ангиотензин II опосредует ее влияние на сосудистую систему, вызывая вазоконстрикцию и удержание натрия. В дополнение к его системным эффектам ангиотензин II оказывает выраженное влияние на эфферентные артериолы почки, поддерживая клубочковую фильтрацию, когда поток крови уменьшается. Ангиотензин II также регулирует реабсорбцию натрия

в почках за счет стимуляции обмена Na^+/H^+ в проксимальных канальцах и индукции высвобождения альдостерона и вазопрессина (Harrison-Bernard L.M., The renal renin-angiotensin system. Adv. Physiol. Educ., 2009. 33(4): p. 270-4).

Последовательность ангиотензина II, используемого в композициях и способах, раскрытых в настоящем документе, может быть гомологичной последовательностям ангиотензина II, описанным выше. В конкретных аспектах изобретение включает выделенные, синтетические или рекомбинантные аминокислотные последовательности, которые по меньшей мере на 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99 или 100% идентичны SEQ ID NO: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и/или 8. Любые такие варианты последовательности можно использовать вместо ангиотензина II, как описано в предшествующем параграфе.

В некоторых аспектах ангиотензин II можно выбирать из 5-валин-ангиотензина II, амида 5-валин-ангиотензина II, 5-L-изолейцин-ангиотензина II и амида 5-L-изолейцин-ангиотензина II, либо их фармацевтически приемлемых солей, предпочтительно произведенных в условиях современной надлежащей производственной практики (сGMP). В некоторых аспектах композиция может содержать разные формы ангиотензина II в разных процентных долях, например смесь гексапептида и нонапептида ангиотензина. Композиция, содержащая ангиотензин II, может быть подходящей для парентерального введения, например для инъекции или внутривенной инфузии.

Аналогично, терапевтический препарат ангиотензина II можно использовать в форме любой подходящей соли, лишенной защиты форме, ацетилированной форме, деацетилированной форме и/или форме пролекарства вышеупомянутых пептидов, включая пегилированные формы пептидов или конъюгаты, раскрытые в патенте США № 7666408 (включенном посредством ссылки). Термин "пролекарство" относится к любому соединению-предшественнику, способному создавать или высвобождать вышеуказанный пептид в физиологических условиях. Такие пролекарства могут представлять собой пептиды большего размера, которые избирательно расщепляются, с образованием пептида по изобретению. Например, в некоторых аспектах пролекарство может представлять собой ангиотензин I или его гомологи, которые могут образовывать ангиотензин II в результате действия определенных эндогенных или экзогенных ферментов. Другие пролекарства включают пептиды с защищенными аминокислотами, например, имеющими защитные группы на одной или более карбоксильных и/или аминогрупп. Подходящими защитными группами для аминогрупп являются бензилоксикарбонил, трет-бутилоксикарбонил (BOC), флуоренилметилоксикарбонил (FMOC), формил, а также ацетильная или ацильная группа. Подходящими защитными группами для карбоксильной группы являются сложные эфиры, такие как бензильные сложные эфиры или трет-бутильные сложные эфиры. По настоящему изобретению также предусмотрено использование ангиотензина II и/или пептидов-предшественников, имеющих аминокислотные замены, делеции, добавления, замены и добавления, включая стандартные D- и L-аминокислоты и модифицированные аминокислоты, такие как, например, амидированные и ацетилированные аминокислоты, при этом терапевтическая активность базовой пептидной последовательности сохраняется на фармакологически полезном уровне.

Предписания.

Способы по изобретению можно использовать для лечения субъекта, испытывающего шок разных типов, такой как, например, интенсивный шок, септический шок, или шок от остановки сердца, или кардиогенный шок. Другие состояния, которые можно лечить указанными низкими дозами ангиотензина II, включают острое поражение почек (AKI), печеночно-почечный синдром (HRS) и кровотечение из варикозных узлов.

Дозы терапевтически эффективного вещества.

Как правило, ангиотензин II повышает кровяное давление, и пациентам с гипотензией могут потребоваться более высокие дозы для достижения эффекта сжатия сосудов, аналогичного тому, который наблюдается у пациентов в норме. Композицию, содержащую терапевтический препарат ангиотензина (например, ангиотензин II) можно вводить в количестве, достаточном для достижения намеченного уровня кровяного давления. Например, пациент может быть связан с монитором, который обеспечивает постоянное, периодическое или эпизодическое измерение САД.

Точное количество лекарственного средства, вводимое млекопитающему с целью лечения гипотензии и шока, зависит от множества факторов, известных специалисту в данной области, таких как средство, которое предстоит вводить, общее состояние здоровья пациента, патологическое состояние, которое подвергают лечению, желательная продолжительность использования, вид млекопитающего, способ введения и так далее.

Дозу ангиотензина II можно вводить со скоростью от примерно 0,25 нг/кг/мин до примерно 100 нг/кг/мин, например от примерно 10 нг/кг/мин до примерно 50 нг/кг/мин, от примерно 20 нг/кг/мин до примерно 40 нг/кг/мин, от примерно 0,25 нг/кг/мин до примерно 20 нг/кг/мин, от примерно 0,25 нг/кг/мин до примерно 10 нг/кг/мин, от примерно 0,25 нг/кг/мин до примерно 5 нг/кг/мин, от примерно 1,25 нг/кг/мин до примерно 20 нг/кг/мин, от примерно 1,25 нг/кг/мин до примерно 10 нг/кг/мин или от примерно 1,25 нг/кг/мин до примерно 5 нг/кг/мин. В вариантах осуществления изобретения доза составляет примерно 0,25 нг/кг/мин, примерно 0,5 нг/кг/мин, примерно 1 нг/кг/мин, примерно 1,25 нг/кг/мин, примерно 1,5 нг/кг/мин, примерно 2 нг/кг/мин, примерно 2,5 нг/кг/мин, примерно 3 нг/кг/мин, примерно

3,5 нг/кг/мин, примерно 4 нг/кг/мин, примерно 4,5 нг/кг/мин, примерно 5 нг/кг/мин, примерно 5,5 нг/кг/мин, примерно 6 нг/кг/мин, примерно 7,5 нг/кг/мин или примерно 10 нг/кг/мин.

Фиг. 4 и примеры свидетельствуют о том, что у субъектов, испытывающих интенсивный шок и нуждающихся в высоких дозах катехоламина (в иллюстративном случае, норадреналина), которым вводили всего 1 или 2,5 нг/кг/мин ангиотензина II, происходило возрастание кровяного давления и поддержание достигнутого уровня даже в отсутствие или при очень низких дозах норадреналина. В исследовании, проиллюстрированном на фиг. 4, субъекты, нуждающиеся в высоких дозах норадреналина (>0,2 мкг/кг/мин), реагировали на низкую дозу ангиотензина II, так что введение норадреналина было прекращено, и эффект ангиотензина II превращал этих пациентов из гипотензивных в гипертензивных.

Введение дозы может продолжаться от примерно 0,25 ч до примерно 120 ч, например от примерно 1 ч до примерно 7 ч, от примерно 2 ч до примерно 6 ч или от примерно 3 ч до примерно 5 ч.

Режим лечения можно начинать в пределах, например, 1, 2, 4, 6, 12, 24, 48 или 72 ч после начала острых симптомов.

Препараты.

Подходящие препараты (фармацевтические композиции) для введения лекарственного средства будут зависеть от способа введения. Например, препараты, приспособленные для парентерального введения, могут представлять собой стерильный водный препарат, предпочтительно изотонический с кровью реципиента. Этот водный препарат можно формулировать известными методами с использованием соответствующих диспергирующих или увлажняющих средств и суспендирующих средств. Примером препарата, полученного таким общепринятым методом, является водный препарат реместип (терлипрессин). Препарат также может представлять собой стерильный инъекционный раствор или суспензию в разбавителе или растворителе, например раствор в 1,3-бутандиоле, воде, растворе Рингера и изотоническом растворе хлорида натрия, которые являются иллюстративными приемлемыми разбавителями. В качестве растворителя или суспензионной среды можно использовать стерильные нелетучие масла. Также можно использовать легкие нелетучие масла, включая синтетические моно-или диглицериды, а также жирные кислоты, такие как олеиновая кислота. Большинство средств, описанных в настоящем документе, коммерчески доступны и легко могут быть получены из коммерческих источников.

Экспципенты.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению также могут содержать разбавители, наполнители, соли, буферы, стабилизаторы, солюбилизаторы и другие материалы, хорошо известные в данной области. Термин "фармацевтически приемлемый носитель" означает нетоксичный носитель, который можно вводить пациенту совместно с терапевтически эффективным веществом (таким как ангиотензин II) по данному изобретению и который не нарушает фармакологическую активность терапевтически эффективного вещества. Термин "фармацевтически приемлемый" относится к материалу, который не снижает биологическую активность активного ингредиента(ов). Характеристики носителя будут зависеть от пути введения. Термин "экспципент" означает добавку в препарате или композиции, не являющуюся фармацевтически активным ингредиентом.

Специалист в данной области понимает, что выбор любого одного экспципента может влиять на выбор любого другого экспципента. Например, выбор конкретного экспципента может исключать использование одного или более дополнительных экспципентов, поскольку сочетание экспципентов вызовет нежелательные эффекты. Специалист в данной области сможет эмпирически определять, какие экспципенты включать, если включать, в композиции по изобретению. Экспципенты по изобретению могут включать, но без ограничения, соразтворители, солюбилизующие средства, буферы, регулирующие pH средства, объемообразующие средства, сурфактанты, инкапсулирующие средства, регулирующие тоничность средства, стабилизаторы, защитные средства и модификаторы вязкости. В некоторых аспектах в композиции по изобретению может быть полезно включать фармацевтически приемлемый носитель.

Солюбилизующие средства.

В некоторых аспектах может быть полезно включать солюбилизующее средство в композиции по изобретению. Солюбилизующие средства могут быть полезны для повышения растворимости какого-либо из компонентов препарата или композиции, включая терапевтически эффективное вещество (например, ангиотензин II) или экспципент. Солюбилизующие средства, описанные в настоящем документе, не следует воспринимать как исчерпывающий перечень, они приведены лишь в качестве иллюстративных солюбилизующих средств, которые можно использовать в композициях по изобретению. В конкретных аспектах солюбилизующие средства включают, но не ограничиваются ими, этиловый спирт, трет-бутиловый спирт, полиэтиленгликоль, глицерин, метилпарабен, пропилпарабен, полиэтиленгликоль, поливинилпирролидон, а также любые их фармацевтически приемлемые соли и/или сочетания.

Регулирующие pH средства.

В некоторых аспектах может быть полезно регулировать pH композиций за счет включения регулирующего pH средства в композиции по изобретению. Изменение pH препарата или композиции может оказывать положительное влияние, например, на стабильность или растворимость терапевтически эффективного вещества, или может быть полезно при получении препарата или композиции, подходящих для парентерального введения. Регулирующие pH средства хорошо известны в данной области. Соответ-

ственно, регулирующие рН средства, описанные в настоящем документе, не следует воспринимать как исчерпывающий перечень, они приведены лишь в качестве иллюстративных регулирующих рН средств, которые можно использовать в композициях по изобретению. Регулирующие рН средства могут включать, например, кислоты и основания. В некоторых аспектах регулирующее рН средство включает, но не ограничивается ими, уксусную кислоту, соляную кислоту, фосфорную кислоту, гидроксид натрия, карбонат натрия, а также их сочетания.

рН композиций по изобретению может соответствовать любому значению рН, которое обеспечивает желательные свойства препарата или композиции. Желательные свойства могут включать, например, стабильность терапевтически эффективного вещества (например, ангиотензина II), более длительное удержание терапевтически эффективного вещества по сравнению с композициями при других значениях рН, а также повышенную эффективность фильтрации. В некоторых аспектах значение рН композиций по изобретению может составлять от примерно 3,0 до примерно 9,0, например от примерно 5,0 до примерно 7,0. В конкретных аспектах значение рН композиций по изобретению может составлять $5,5 \pm 0,1$, $5,6 \pm 0,1$, $5,7 \pm 0,1$, $5,8 \pm 0,1$, $5,9 \pm 0,1$, $6,0 \pm 0,1$, $6,1 \pm 0,1$, $6,2 \pm 0,1$, $6,3 \pm 0,1$, $6,4 \pm 0,1$ или $6,5 \pm 0,1$.

Буферы.

В некоторых аспектах может быть полезно поддерживать рН за счет включения одного или более буферов в композиции. В конкретных аспектах буфер может иметь рКа, например примерно 5,5, примерно 6,0 или примерно 6,5. Специалист в данной области понимает, что соответствующий буфер можно выбирать для включения в композиции по изобретению на основании его значения рКа и других свойств. Буферы хорошо известны в данной области. Соответственно, буферы, описанные в настоящем документе, не следует воспринимать как исчерпывающий перечень, они приведены лишь в качестве иллюстративных буферов, которые можно использовать в композициях по изобретению. В конкретных аспектах буфер может включать одно или более из следующего: трис, трис-НСI, фосфат калия, фосфат натрия, цитрат натрия, аскорбат натрия, сочетание фосфатов натрия и калия, трис/трис-НСI, бикарбонат натрия, фосфат аргинина, гидрохлорид аргинина, гидрохлорид гистидина, какодилат, сукцинат, 2-(N-морфолино)этансульфоновую кислоту (MES), малеат, бис-трис, фосфат, карбонат, а также любые их фармацевтически приемлемые соли и/или сочетания.

Сурфактанты.

В некоторых аспектах может быть полезно включать сурфактант в композиции по изобретению. Сурфактанты, как правило, снижают поверхностное натяжение жидкой композиции. Это может придавать полезные свойства, например облегчение фильтрования.

Сурфактанты также могут действовать в качестве эмульгаторов и/или солюбилизующих средств. Сурфактанты хорошо известны в данной области. Соответственно, сурфактанты, описанные в настоящем документе, не следует воспринимать как исчерпывающий перечень, они приведены лишь в качестве иллюстративных сурфактантов, которые можно использовать в композициях по изобретению. Сурфактанты, которые можно добавлять, включают, но не ограничиваются ими, сложные эфиры сорбитана, такие как полисорбаты (например, полисорбат 20 и полисорбат 80), липополисахариды, полиэтиленгликоли (например, ПЭГ 400 и ПЭГ 3000), полоксамеры (т.е. плуроники), этиленоксиды и полиэтиленоксиды (например, Triton X-100), сапонины, фосфолипиды (например, лецитин), а также их сочетания.

Регулирующие тоничность средства.

В некоторых аспектах может быть полезно включать регулирующее тоничность средство в композиции по изобретению. Тоничность жидкой композиция является важным фактором при введении композиции пациенту, например, при парентеральном введении. Регулирующие тоничность средства, таким образом, можно использовать для облегчения получения препарата или композиции, подходящих для введения. Регулирующие тоничность средства хорошо известны в данной области. Соответственно, регулирующие тоничность средства, описанные в настоящем документе, не следует воспринимать как исчерпывающий перечень, они приведены лишь в качестве иллюстративных регулирующих тоничность средств, которые можно использовать в композициях по изобретению. Регулирующие тоничность средства могут быть ионными или неионными и включают, но не ограничиваются ими, неорганические соли, аминокислоты, углеводы, сахара, сахарные спирты и углеводы. Иллюстративные неорганические соли могут включать хлорид натрия, хлорид калия, сульфат натрия и сульфат калия. Иллюстративной аминокислотой является глицин. Иллюстративные сахара могут включать сахарные спирты, такие как глицерин, пропиленгликоль, глюкоза, сахароза, лактоза и маннит.

Стабилизаторы.

В некоторых аспектах может быть полезно включать стабилизатор в композиции по изобретению. Стабилизаторы способствуют повышению стабильности терапевтически эффективного вещества в композициях по изобретению. Это может происходить, например, за счет уменьшения дегградации или предотвращения агрегации терапевтически эффективного вещества. Без привязки к теории механизмы повышения стабильности могут включать изоляцию терапевтически эффективного вещества от растворителя или ингибирование окисления свободными радикалами антрациклинового соединения. Стабилизаторы хорошо известны в данной области. Соответственно, стабилизаторы, описанные в настоящем доку-

менте, не следует воспринимать как исчерпывающий перечень, они приведены лишь в качестве иллюстративных стабилизаторов, которые можно использовать в композициях по изобретению. Стабилизаторы могут включать, но без ограничения, эмульгаторы и сурфактанты.

Способы введения.

Введение ангиотензина II или катехоламина можно выполнять любым удобным путем введения, например внутривенно (с использованием либо болюсной инъекции, либо постоянной инфузии), внутримышечно, подкожно или путем ингаляции. Ангиотензин II и катехоламин можно вводить совместно или независимо.

Композиции по изобретению можно вводить множеством общепринятых способов. В некоторых аспектах композиции по изобретению подходят для парентерального введения. Эти композиции можно вводить, например, внутривенно, внутримышечно, внутривенно, внутривенно, внутривенно или интратекально. В некоторых аспектах композиции по изобретению вводят внутривенной инъекцией. Специалист в данной области понимает, что способ введения препарата или композиции терапевтически эффективного вещества по изобретению будет зависеть от таких факторов, как возраст, масса тела и физическое состояние пациента, получающего лечение, а также от заболевания или состояния, которое подвергают лечению. Квалифицированный специалист, таким образом, будет способен выбирать оптимальный для пациента способ введения на индивидуальной основе.

Если в настоящем документе не указано иначе, научные и технические термины, используемые в данной заявке, будут иметь то значение, которое им обычно придают специалисты в данной области. Как правило, номенклатура и методы, относящиеся к области химии, молекулярной биологии, клеточной биологии и онкологии, иммунологии, микробиологии, фармакологии, а также химии белков и нуклеиновых кислот, приведенные в настоящем документе, являются хорошо известными и широко применяемыми в данной области.

Способы, относящиеся к введению ангиотензина II.

Изобретение относится к способу лечения субъекта, испытывающего интенсивный шок и получающего лечение катехоламином или вазопрессином, где способ включает введение композиции, содержащей ангиотензин II, субъекту со скоростью 2-10 или 20 нг/кг/мин и снижение скорости, с которой вводят указанные катехоламин или вазопрессин,

где лечение катехоламином или вазопрессином и композицию, содержащую ангиотензин II, проводят (вводят) посредством инфузии и

при этом способ эффективен для повышения и поддержания среднего артериального давления (САД) субъекта выше примерно 65 мм рт.ст.

Предпочтительно, субъект является человеком.

Согласно одному из вариантов осуществления изобретения субъект невосприимчив к катехоламинам.

Субъект может получать лечение катехоламином или вазопрессином.

Предпочтительно, способ включает введение композиции, содержащей ангиотензин II, со скоростью 2-10 нг/кг/мин.

Более предпочтительно, способ включает введение композиции, содержащей ангиотензин II, со скоростью 20 нг/кг/мин.

В различных вариантах осуществления доза ангиотензина II эффективна для снижения дозы катехоламина, необходимой для поддержания САД на уровне примерно 65 мм рт.ст., до дозы, эквивалентной примерно 0,05 мкг/кг/мин норадреналина или менее.

В вариантах осуществления изобретения:

а) катехоламин представляет собой норадреналин, или
 б) катехоламин представляет собой адреналин, и доза, эквивалентная 0,1 мкг/кг/мин норадреналина, составляет 0,1 мкг/кг/мин; или

с) катехоламин представляет собой дофамин, и доза, эквивалентная 0,1 мкг/кг/мин норадреналина, составляет 15 мкг/кг/мин; или

катехоламин представляет собой фенилэфрин, и доза, эквивалентная 0,1 мкг/кг/мин норадреналина, составляет 1,0 мкг/кг/мин.

В конкретных вариантах осуществления ангиотензин II и катехоламин вводят совместно. Используемое в настоящем документе выражение "совместное введение" означает любую форму введения двух средств таким образом, что второе средство вводят в то время, когда ранее введенное средство все еще эффективно в организме (например, два средства одновременно оказывают эффект в организме пациента, что может включать синергические эффекты двух средств). Например, два средства можно вводить или в одном препарате, или в отдельных препаратах, либо одновременно, либо последовательно. В конкретных вариантах осуществления разные средства можно вводить с интервалом в пределах одного часа, 12, 24, 36, 48, 72 ч или недели между ними. Таким образом, индивидуально, получающий такое лечение, может извлечь пользу из комбинированного эффекта двух средств.

В различных способах по изобретению субъект получает стандартное лечение катехоламином (например, адреналином, норадреналином, дофамином, фенилэфрином, эфедрином) или вазопрессином в то

время или до того, как вводят ангиотензин II. Эти средства вводят в дозе, эквивалентной по меньшей мере 0,2 мкг/кг/мин катехоламина, норадреналина. Типичными эквивалентными дозами являются

<u>Лекарственное средство</u>	<u>Доза</u>	<u>Эквивалент</u>
		<u>Норадреналина</u>
Адреналин	0,1 мкг/кг/мин	0,1 мкг/кг/мин
Норадреналин	0,1 мкг/кг/мин	0,1 мкг/кг/мин
Дофамин	15 мкг/кг/мин	0,1 мкг/кг/мин
Фенилэфрин	1,0 мкг/кг/мин	0,1 мкг/кг/мин
Вазопрессин	0,04 Ед/мин	0,1 мкг/кг/мин

В некоторых вариантах осуществления пациенты невосприимчивы к катехоламинам. Т.е. пациенты не реагируют (их кровяное давление не повышается) на катехоламин, введенный в дозе, эквивалентной дозе по меньшей мере примерно 0,2 мкг/кг/мин норадреналина.

Специалисты в данной области легко поймут, что настоящее изобретение хорошо адаптировано для достижения заявленных целей и получения заявленных результатов и преимуществ, а также тех, которые ему изначально присущи. Варианты осуществления, описанные в настоящем документе, не предназначены для ограничения объема изобретения. Далее настоящее описание дополнительно проиллюстрировано следующими примерами, которые никоим образом не должны быть истолкованы как ограничивающие. В предыдущих и последующих примерах все значения температуры приведены в нескорректированных градусах Цельсия; и, если нет иных указаний, все части и процентные доли указаны по массе.

Примеры

Пример I. Введенный внутривенно ангиотензин II для лечения интенсивного шока.

A. Методы.

Пациенты в исследовании.

Пациенты были старше 21 года и были признаны находящимися в состоянии интенсивного шока, соответствующего по шкале Оценки последовательной органной недостаточности (SOFA) 4 баллам, а также сердечному индексу $>2,4$ л/мин/ППТ $1,73$ м² [10]. Пациенты также имели установленные артериальную линию и мочевой катетер, как часть стандартной терапии. Кроме того, было установлено, что все субъекты имели адекватно восстановленный объем внутренней жидкости организма и по клиническим оценкам они были устойчивы к изменению объема жидкости (т.е. болюсное введение жидкости не приводило бы к увеличению сердечного индекса на 15%). Стандартное лечение заключалось во введении 20-30 см³/кг кристаллоидного раствора в качестве первоначальных мер реанимации. Из исследования были исключены пациенты, страдающие острым коронарным синдромом, имеющие вазоспазм или астму в анамнезе, любые пациенты, испытывающие в период обследования бронхоспазм, или пациенты, имеющие активное кровотечение с предполагаемой необходимостью в переливании >4 единиц эритроцитарной массы, уровень гемоглобина <7 г/дл или любое состояние, которое могло бы препятствовать серийному отбору образцов крови.

Предписанное лечение.

После включения в исследование пациенты были рандомизированно (компьютеризованная процедура рандомизации) распределены в группы лечения для получения либо инфузии ангиотензина II ацетата (Clinalfa, Bachem AG, Hauptstrasse 144, 4416 Bubendorf, Switzerland), либо инфузии плацебо (далее в настоящем документе называемых исследуемый препарат и плацебо соответственно). Исследователи, вспомогательный медицинский персонал, пациенты и члены их семей не были осведомлены о предписанном варианте лечения на протяжении всего исследования.

Инфузия лекарственного средства.

Включенные в исследование пациенты были рандомизированы для получения инфузии исследуемого препарата в нормальном солевом растворе с рассчитанной скоростью капельницы, соответствующей исходной концентрации 20 нг/кг/мин, плюс стандартное лечение для интенсивного шока. Исследуемый препарат готовили в непрозрачном целлофановом мешке, содержимое которого было неизвестно исследователям, медсестрам или любому человеку, осуществляющему непосредственный уход за пациентами. Исследуемый препарат вводили в общей сложности в течение 6 ч, с ежечасной корректировкой дозы (и соответствующей скорости капельницы). Корректировку дозы исследуемого препарата определяли в соответствии с утвержденным протоколом, исходя из соответствующих требований стандартной медицинской помощи (во всех случаях инфузия норадреналина плюс вазопрессин, инфузии адреналина и/или фенилэфрина), необходимых для поддержания среднего артериального давления (САД) на уровне 65 мм рт.ст. или выше, что является стандартной практикой в учреждении авторов изобретения. Протокол титрования исследуемого препарата был разработан для определения дозы АТII, которая необходима (в сочетании с дозой норадреналина в пределах 5-10 мкг/мин) для достижения вышеуказанного целевого стандарта САД, соответствующего 65 мм рт.ст. Протокол титрования дозы приведен на фиг. 1. Максимально допустимая доза для титрования АТII составляла 40 нг/кг/мин, а минимальная доза составляла 5 нг/кг/мин. По окончании 6 ч титрование инфузии исследуемого препарата было завершено, при умень-

шении дозы наполовину каждые 10 мин до тех пор, пока вводимая инфузией доза исследуемого препарата не оказалась менее 5 нг/кг/мин, после чего введение было прекращено.

Ожидаемые результаты.

Основным ожидаемым результатом был эффект инфузии АТII на установленную дозу норадреналина, необходимую для поддержания САД на уровне 65 мм рт.ст. Второстепенные ожидаемые результаты включали эффект инфузии АТII на диурез, сывороточный лактат, минутный сердечный выброс и 30-дневную смертность.

Статистический анализ.

Небольшую группу пациентов анализировали в соответствии с аналогичными исследованиями такого рода. Группа из 20 пациентов, по десять пациентов для каждого варианта лечения, составляла базу для определения того, способен ли АТII в дозах, указанных в настоящем документе, влиять на дозу норадреналина. Был назначен независимый контролер данных и безопасности (DSM), который рассматривал все неблагоприятные события.

Также оценивали распределение демографических и клинических переменных. Различия между количеством пациентов с определенными переменными оценивали в зависимости от обстоятельств методом хи-квадрат, точного критерия Фишера, критерия Стьюдента, а также критерия Манна-Уитни. Основным ожидаемым результатом - эффект инфузии исследуемого препарата на установленную дозу норадреналина рассчитывали с использованием анализа обобщенного оценочного уравнения и представляли в виде средней дозы норадреналина (мкг/мин) и инфузии исследуемого препарата (в нг/кг/мин) с часовыми интервалами.

Обобщенное оценочное уравнение использовали для моделирования реакции на исследуемый препарат с течением времени, с почасовой регистрацией количества стандартного вазопрессора, начиная с момента времени за 1 ч до, вплоть до 8 ч после начала введения исследуемого препарата, с использованием метода SAS Genmod (версия 9.3, Cary, NC). Структуру корреляции определяли как авторегрессивную для учета вероятной более высокой корреляции между временными точками, которые были ближе друг к другу. В данной модели для определения основного эффекта лекарственного средства изучают средний ответ на каждое лекарственное средство, усредненный по времени. Для определения основного эффекта времени изучают средний ответ в каждый момент времени, усредненный по лекарственным средствам, и зависимость количества лекарственного средства от времени позволяет определить, есть ли различия между лекарственными средствами в изменении с течением времени.

Все значения представлены в виде средней величины \pm стандартное отклонение, если не указано иначе. Все другие статистические анализы выполняли с использованием SPSS 18, Chicago, IL, USA.

В. Результаты.

Схема вовлечения пациентов в исследование приведена на фиг. 2. Двадцать пациентов прошли рандомизацию, и все 20 пациентов были включены в исследование и прошли его до конца (фиг. 1). Исходные характеристики для двух групп приведены в табл. 1. Средний возраст всех участников исследования составлял $62,9 \pm 15,8$ лет. Среди пациентов 75% составляли мужчины, 45% были европеоидами и 40% были афроамериканцами. Исходные показатели SOFA и APACHE II составляли $15,9 \pm 3,0$ и $30,6 \pm 8,9$ соответственно. 19 из 20 пациентов получали сопутствующее лечение вазопрессинном в дозе 0,02-0,08 Ед/мин. Дозы вазопрессина не корректировали в процессе исследования.

Введение АТII приводило к снижению дозы норадреналина для всех пациентов (фиг. 3). Средняя доза норадреналина в час 1 для группы плацебо составляла $27,6 \pm 29,3$ мкг/мин против $7,4 \pm 12,4$ мкг/мин для группы АТII ($p=0,06$). Доза норадреналина в час 2 для группы плацебо составляла $28,6 \pm 30,2$ мкг/мин против $7,3 \pm 11,9$ мкг/мин в группе АТII ($p=0,06$). На протяжении исследования средняя доза АТII была снижена с 20 нг/кг/мин в час "ноль" до 5 нг/кг/мин в час 6, прежде чем титрование было закончено к часу 7 (один час после инфузии). Несмотря на это понижающее титрование АТII, дозы норадреналина оставались значительно более низкими в группе АТII, чем в группе плацебо, хотя эффект достигал статистической значимости только в час 1 и 2. После прекращения инфузии АТII среднее количество норадреналина сразу возвращалось к прежним значениям.

При использовании модели обобщенного оценочного уравнения со временем, определяемым как непрерывная переменная, для общего тестирования эффекта взаимодействия основной эффект лечения (исследуемый препарат против плацебо) не был статистически значимым ($p=0,13$), как и эффект времени ($p=0,30$), как и зависимость лечения от времени ($p=0,76$). Если время определяли как переменную класса, определяя час -1 как референсную группу, для изучения определенных моментов времени, и эффект лекарственного средства ($p=0,14$), и эффект времени ($p=0,18$ в момент времени 0, $p=0,51$ в момент времени 1), оба оставались статистически не значимыми. Зависимость эффекта препарата лекарственного средства от времени демонстрировала уровень значимости тренда в момент времени 1 час и 2 часа ($p=0,06$).

Неблагоприятными событиями, наиболее часто имеющими место у всех пациентов, были метаболические нарушения с алкалоидами у четырех пациентов в группе АТII и ноль в группе плацебо ($p=0,09$). Наиболее частым неблагоприятным событием, предположительно связанным с АТII, была гипертензия, которая имела место у 20% пациентов, получающих АТII ($p=0,58$). Инфузию исследуемого препарата

обоим этим пациентам прекращали, в соответствии с протоколом, для достижения целевых значений САД. В табл. 2 приведен список неблагоприятных событий.

Данные по диурезу, сердечному выбросу, центральному венозному давлению и среднему артериальному давлению приведены в табл. 3. Смертность к 30 дню для двух групп была сходной в группе АТII и группе плацебо (50% против 60%, $p=1,00$).

Таблица 1. Исходные демографические и клинические данные

	Полная группа	SD	АТII	SD	Плацебо	SD	P-значение ¹
Возраст	62,85	15,81	68,40	17,46	57,30	12,44	0,12
Мужчины (n)	15		6		9		0,30
Раса (n)							
европеоиды	9		6		3		0,37
черные	8		3		5		0,65
другие	3		1		2		1,00
Тяжесть заболевания							
SOFA исходно	15,90	2,97	14,9	2,81	16,90	2,92	0,14
APACHE	30,60	8,86	27,2	9,67	34,00	6,83	0,09
Анамнез							
IHD	2		1		1		1,00
CHF	2		2		0		0,47
COPD	2		2		0		0,47
DM	7		4		3		1,00
СКД	7		3		4		1,00
HD	1		0		1		1,00
Болезнь печени	9		5		4		1,00
Рак	6		1		5		0,14
IS	6		1		5		0,14
Стероиды	3		1		2		1,00
Гипертензия	9		4		5		1,00
CVA	5		4		1		0,30
AKI	17		9		8		1,00
Лабораторные анализы							
WBC	17,38		19,0	16,0	15,72	12,3	0,61
Hgb	9,45		9,16	2,14	9,73	2,45	0,59
Креатинин	2,33		1,89	1,03	2,76	1,34	0,12
pH	7,33		7,34	0,11	7,32	0,12	0,63
Лактат	5,83		4,59	3,11	7,06	5,16	0,21
Исходные дозы вазопрессора ²							
Норадреналин	25,05	17,03	19,80	11,67	30,30	20,37	0,18
Вазопрессин	0,04	0,02	0,03	0,02	0,05	0,02	0,10

Результаты представлены в виде среднего значения и SD или числа. ¹P-значения для непрерывных переменных рассчитаны с использованием критерия Стьюдента. P-значения для дискретных переменных рассчитаны с использованием точного критерия Фишера. ²Один пациент в группе плацебо получал инфузию фенилэфрина до начала введения АТII против нуля пациентов в группе АТII. Один пациент в группе плацебо получал адреналин против нуля пациентов в группе АТII. SOFA, оценка последовательной органной недостаточности; APACHE, оценка острых физиологических расстройств и хронических нарушений, II; IHD - ишемическая болезнь сердца. CHF - застойная сердечная недостаточность. COPD -

хроническое обструктивное заболевание легких. DM - сахарный диабет. СКД - хроническая почечная недостаточность. HD - гемодиализ. IS - состояние иммунной недостаточности. CVA - острое нарушение мозгового кровообращения. AKI - острое поражение почек; Hgb - гемоглобин; NA означает не анализировали, не применимо или не доступно.

Таблица 2. Неблагоприятные события

Система органов	Всего	АТII	Плацебо	P-значение
Метаболические заболевания	16	11	5	
Ацидоз		2	3	1,00
Алкалоз		4	0	0,09
Заболевания кровеносной или лимфатической системы	7	3	4	
Респираторные заболевания	6	3	3	
Ухудшение дыхательной недостаточности		1	3	0,58
Свистящее дыхание		1	0	1,00
Заболевания сердца	12	7	5	
Гипертензия ^o		2	0	0,58
Гипотензия		2	1	1,00
Мерцательная аритмия		2	0	0,47
Заболевания почек ^y	7	6	1	
Сниженный диурез		3	1	0,58
Ухудшение AKI		0	2	0,47
Другие заболевания ^f	8	5	3	
Ухудшение MOSF		2	3	1,00

^o Инфузию АТII прекращали для двух пациентов из-за гипертензии.

^y Семнадцать из 20 пациентов имели AKI, включая 8 пациентов, получающих плацебо, и 9 пациентов, получающих АТII. Из трех пациентов, не имевших ранее AKI, у одного пациента развилась AKI, и он получал АТII.

^f Включает ухудшение полиорганной недостаточности, лихорадку, отек нижних конечностей и гематому бедра. AKI - острое поражение почек. MOSF - полиорганная недостаточность.

P-значения рассчитывали с использованием точного критерия Фишера.

Данные по диурезу, сердечному выбросу, центральному венозному давлению и среднему артериальному давлению приведены в табл. 3. Смертность к 30 дню для двух групп была сходной в группе АТII и группе плацебо (50% против 60%, p=1,00).

Таблица 3. Второстепенные ожидаемые результаты

	Час -2	Час -1	Час 0	Час 1	Час 2	Час 3	Час 4	Час 5	Час 6	Час 7	Час 8
Диурез											
АТII	41,7 (51,7)	28,6 (32,4)	45,9 (96,5)	31,1 (58,0)	33,7 (67,1)	42,6 (59,8)	35,9 (50,0)	34,4 (67,2)	36,1 (38,3)	27,2 (33,3)	23,8 (27,3)
Плацебо	29,5 (69,8)	12,4 (23,2)	23,5 (41,8)	17,5 (25,7)	17,0 (32,0)	16,3 (24,6)	17,0 (34,7)	16,8 (30,4)	14,8 (26,3)	18,0 (27,3)	23,0 (34,4)
Сердечный выброс											
АТII	7,0 (2,7)	6,0 (3,1)	6,6 (2,6)	6,3 (2,5)	6,2 (2,5)	5,9 (2,7)	6,5 (2,4)	6,1 (2,6)	6,7 (3,3)	6,3 (2,9)	7,5 (3,1)
Плацебо	6,3 (1,2)	6,9 (2,5)	6,5 (1,7)	6,9 (1,8)	6,4 (1,7)	6,8 (3,0)	7,3 (2,2)	6,8 (1,5)	7,3 (1,8)	6,9 (2,5)	7,0 (2,3)
ЦВД											
АТII	12,7 (5,5)	12,9 (7,0)	14,1 (8,9)	14,8 (7,3)	14,6 (7,4)	14,8 (8,8)	11,7 (3,9)	12,1 (4,8)	10,0 (2,9)	12,6 (4,8)	11,8 (3,8)
Плацебо	16,0 (3,0)	9,7 (2,1)	12,6 (7,8)	15,7 (9,3)	17,3 (9,0)	15,7 (7,3)	16,4 (8,6)	16,3 (6,7)	14,2 (6,5)	14,4 (7,1)	13,2 (5,6)
САД											
АТII	71,2 (13,6)	72,3 (11,2)	68,8 (7,0)	74,8 (8,4)	69,8 (8,6)	73,1 (12,5)	75,3 (14,2)	68,9 (8,1)	73,0 (10,5)	72,3 (11,9)	73,6 (11,5)
Плацебо	71,2 (9,2)	71,8 (6,5)	73,0 (12,6)	72,8 (9,5)	67,8 (6,6)	70,1 (6,4)	71,3 (7,8)	73,0 (4,7)	75,9 (9,4)	74,0 (10,6)	74,5 (13,2)
Лактат											
АТII			4,6 (3,1)						5,2 (4,1)		
Плацебо			7,1 (5,2)						5,7 (3,9)		

Пояснение: диурез (см³), сердечный выброс (л/мин), ЦВД - центральное венозное давление; все пе-

ременные - среднее (s.d.), * означает $p < 0,05$.

Дополнительные исследования показали, что у субъектов, которым вводили всего 1,25 или 2,5 нг/кг/мин ангиотензина II, имело место возрастание кровяного давления и поддержание его даже в отсутствие или при очень низких дозах катехоламина, такого как норадреналин. Стандартное лечение для пациентов при интенсивном шоке заключается в поддержании среднего артериального давления на уровне 65 мм рт.ст. при помощи катехоламинов и/или вазопрессина. Неспособность поддерживать кровяное давление у млекопитающих в течение длительного периода времени неизбежно приводит к смертельному исходу. В исследовании, проиллюстрированном на фиг. 4, стандартное лечение заключалось во введении норадреналина. 20% пациентов реагировали на очень низкие дозы ангиотензина II (1,25-2,5 нг/кг/мин) так, что САД заметно возрастало. В соответствии со стандартным протоколом доза катехоламина была снижена, поскольку повышение САД выше нормального уровня у пациентов при интенсивном шоке является нестандартным. Даже после полной отмены катехоламинов низкая доза ангиотензина II приводила к уровню САД > 85 мм рт.ст.

Показано, что АТII является эффективным сосудосуживающим средством в диапазоне доз 1-40 нг/кг/мин. Более конкретно, начальная доза 2-10 нг/кг/мин может быть соответствующей начальной дозой в лечении интенсивного шока при использовании в сочетании со стандартными вазопрессорами.

Хотя все пациенты в исследовании реагировали на инфузию АТII, имела место значительная гетерогенность. Из десяти пациентов, получающих АТII, двое имели умеренную реакцию, в то время как двое были чрезвычайно чувствительны к АТII, что было неожиданным результатом. В случае двоих высокочувствительных пациентов титрование инфузии норадреналина было проведено в соответствии с протоколом, доза АТII соответствовала самой низкой допустимой дозе 5 нг/кг/мин, и пациенты оставались гипертензивными с САД > 90 мм рт.ст., несмотря на завершение титрования норадреналина. Поскольку гипертензия не является частью стандартного лечения, исследователи прекращали инфузию, и АТII был отменен. В обоих случаях необходимость в норадреналине быстро восстанавливалась.

Очевидно, АТII действует синергично с другими вазопрессорами (т.е. катехоламинами и вазопрессинном). Судя по всему, для пациентов, которые нуждаются в норадреналине и имеют тахикардию, АТII является особенно полезным. Для пациентов с тяжелой гипотензией более низкие дозы нескольких вазопрессоров с разными механизмами действия могут быть более эффективны и менее токсичны, чем высокие дозы вазопрессоров одного типа (т.е. катехоламинов).

В число многочисленных преимуществ данного исследования входят следующие. Во-первых, исследование было рандомизированным, двойным слепым контролируемым испытанием с соответствующей контрольной группой, получающей плацебо. Во-вторых, оно имело прагматичный дизайн, поскольку исследователи намеревались включить в исследование пациентов, получающих стандартное лечение против интенсивного шока. Следовательно, все пациенты получали априорно соответствующий мониторинг и терапевтические вмешательства (включая центральные венозные линии, мочевые катетеры, артериальные линии и устройства, отслеживающие сердечный выброс). Не было дополнительной необходимости в каком-либо специализированном оборудовании или процедурах перед включением в исследование. В-третьих, все включенные в исследование пациенты имели документированную потребность в терапии высокими дозами вазопрессора, несмотря на терапию объема, о чем свидетельствовали критерии включения в исследование по сердечному индексу. Это находится в соответствии с современной практикой тестирования реакции на изменение объема жидкости у гипотензивных пациентов перед началом вазопрессорной терапии. И наконец, как часть протокола исследования был использован контролер безопасности данных, который имел полномочия выводить из слепого метода данные и оценивать неблагоприятные события, а также останавливать исследование, ничто из которого не произошло.

Начало инфузии АТII у пациентов, получающих норадреналин в связи с септическим шоком, приводило к заметному снижению доз норадреналина. АТII приводил к улучшению кровяного давления у пациентов с интенсивным шоком, принимающих несколько вазопрессоров. АТII является эффективным сосудосуживающим средством при лечении интенсивного шока. Начальные дозы могут находиться в диапазоне 2-10 нг/кг/мин. В конечном итоге показано, что АТII хорошо переносится.

Другой аспект настоящего изобретения относится, в частности, к препаратам (композициям, фармацевтическим композициям), содержащим ангиотензин II в сочетании с одним или более дополнительными пептидами и/или соединениями, а также к способам применения этих препаратов в лечении субъектов, нуждающихся в повышении кровяного давления (имеющих гипотензию), например, что имеет место при шоке разных типов, таких как, например, интенсивный шок, септический шок или шок вследствие других форм шока, например остановки сердца или кардиогенного шока. Препараты также можно использовать для лечения других состояний, включая, среди прочего, острое поражение почек, печеночно-почечный синдром (HRS) или кровотечение из варикозных узлов.

Конкретные варианты осуществления включают, например, ангиотензин II в сочетании с другими вазопрессорными пептидами, либо их аналогами или производными; а также ангиотензин II в сочетании с другими вазопрессорными пептидами, либо их аналогами или производными, и катехоламином. Дополнительные варианты осуществления включают любые из описанных выше пептидов или комбинаций в сочетании с соединением метиленовым синим, также называемым в настоящем документе 3,7-

бис(диметиламино)фенотиазин-5-ия хлорид или МВ.

Автор настоящего изобретения неожиданно обнаружил, что при использовании ангиотензина II в сочетании с другими вазопрессорами, такими как вазопрессин и/или аналоги вазопрессина, и/или с катехоламинами можно использовать более низкие дозы вазопрессина и/или аналогов вазопрессина, и/или катехоламина, чем те, которые в настоящее время вводят в качестве стандартного лечения, тем самым снижая побочные эффекты этих средств и повышая эффективность. Метиленовый синий также проявляет синергический эффект с любым из этих средств. Таким образом, сочетание двух или более из этих средств в низких дозах (в сочетании с ангиотензином II) является более эффективным, чем одно из этих средств в общепринятых высоких дозах.

Один аспект изобретения относится к композиции, содержащей ангиотензин II или его аналог и по меньшей мере один дополнительный вазопрессор и/или метиленовый синий. Такие комбинации иногда называют в настоящем документе "многокомпонентные композиции по изобретению".

В вариантах осуществления изобретения многокомпонентная композиция содержит следующие сочетания средств:

ангиотензин II+вазопрессин,
 ангиотензин II+вазопрессин+норадреналин,
 ангиотензин II+вазопрессин+любой катехоламин,
 метиленовый синий (МВ)+ангиотензин II,
 МВ+ангиотензин II+вазопрессин,
 МВ+ангиотензин II+вазопрессин+норадреналин,
 МВ+ангиотензин II+вазопрессин+любой катехоламин,
 ангиотензин II+терлипрессин,
 ангиотензин II+терлипрессин+норадреналин,
 ангиотензин II+терлипрессин+любой катехоламин,
 метиленовый синий (МВ)+ангиотензин II,
 МВ+ангиотензин II+терлипрессин,
 МВ+ангиотензин II+терлипрессин+норадреналин,
 МВ+ангиотензин II+терлипрессин+любой катехоламин.

Другой аспект изобретения относится к фармацевтической композиции, содержащей вышеуказанную многокомпонентную композицию и фармацевтически приемлемый носитель.

Другой аспект изобретения относится к набору, содержащему, в одном или более контейнерах, ангиотензин II и по меньшей мере один дополнительный вазопрессор и/или метиленовый синий.

Другой аспект изобретения относится к способу (например, способу лечения субъекта, который нуждается в этом, например нуждается в повышении кровяного давления, например, при шоке), включающему введение субъекту терапевтически эффективного количества многокомпонентной композиции, содержащей ангиотензин II и по меньшей мере один дополнительный вазопрессор и/или метиленовый синий, или фармацевтической композиции, содержащей указанную композицию и фармацевтически приемлемый носитель.

Как описано выше, средства, такие как средства, упомянутые выше, можно вводить совместно, что означает любую форму введения двух (или более) средств таким образом, что второе средство (или дополнительное средство(а)) вводят, когда ранее введенное средство все еще эффективно в организме (например, два (или более) средства одновременно эффективны в организме пациента). Например, два (или более) средства можно вводить в одном и том же препарате или в отдельных препаратах, либо одновременно, либо последовательно. В конкретных вариантах осуществления разные средства можно вводить с интервалом в пределах одного часа, 12, 24, 36, 48, 72 ч или недели между ними. Таким образом, индивидуум, получающий такое лечение, может извлечь пользу из комбинированного эффекта двух или более средств. Два, три или четыре средства, указанные выше, можно вводить совместно.

Композиция для введения сочетаний двух или более из указанных средств может принимать любую из множества форм. Например, два или более средств можно упаковывать совместно и вводить совместно. В другом варианте осуществления одно или более средств в композиции упакованы отдельно от других, так что их можно вводить независимо от других, например, в отдельную в/в линию. Таким образом, например, дозы отдельных средств можно контролировать индивидуально. В одном варианте осуществления, например в экстренных случаях, когда у пациента произошла остановка сердца, субъекту можно вводить сочетание, например, ангиотензина II, вазопрессина и катехоламина вне больницы, например в машине скорой помощи. Позже, после того как пациент поступает в больницу, можно вводить более точные дозы и сочетания средств.

Ангиотензин II обсуждался выше. Дозу ангиотензина II, которую вводят субъекту в контексте многокомпонентного введения, можно определять (титровать, в случае использования в сочетании с катехоламином, вазопрессино и/или метиленовым синим) способом, описанным в другом разделе настоящего документа. Как правило, доза ангиотензина II, вводимая субъекту в контексте многокомпонентного введения, составляет от примерно 1 или 1,25 нг/кг до примерно 20 нг/кг, от примерно 1 или 1,25 нг/кг/мин до примерно 10 нг/кг/мин, от примерно 1 или 1,25 нг/кг/мин до примерно 5 нг/кг/мин, от примерно 0,25

нг/кг/мин до примерно 20 нг/кг/мин, от примерно 0,25 нг/кг/мин до примерно 10 нг/кг/мин или от примерно 0,25 нг/кг/мин до примерно 5 нг/кг/мин. В вариантах осуществления изобретения доза составляет примерно 0,25 нг/кг/мин, примерно 0,5 нг/кг/мин, примерно 1 нг/кг/мин, примерно 1,25 нг/кг/мин, примерно 1,5 нг/кг/мин, примерно 2 нг/кг/мин, примерно 2,5 нг/кг/мин, примерно 3 нг/кг/мин, примерно 3,5 нг/кг/мин, примерно 4 нг/кг/мин, примерно 4,5 нг/кг/мин, примерно 5 нг/кг/мин, примерно 5,5 нг/кг/мин, примерно 6 нг/кг/мин, примерно 7,5 нг/кг/мин или примерно 10 нг/кг/мин.

Как описано выше, катехоламины, которые можно использовать в способе по изобретению, включают, в числе прочих, норадреналин, адреналин, дофамин или фенилэфрин или эфедрин.

Дозу катехоламина, которую вводят субъекту в контексте многокомпонентного введения, можно определять (титровать, в случае использования в сочетании с ангиотензином II, вазопрессинном и/или метиленовым синим) способом, описанным в другом разделе настоящего документа. Как правило, доза катехоламина, вводимая субъекту в контексте многокомпонентного введения, эквивалентна дозе норадреналина, составляющей от примерно 0,01 мкг/кг/мин до примерно 0,1 мкг/кг/мин (например, примерно 0,01, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, 0,06, 0,07, 0,08, 0,09 или 0,1 мкг/кг/мин). Эквивалентные дозы катехоламинов приведены выше.

Вазопрессин или любой из множества его подходящих аналогов или производных можно использовать в способе по настоящему изобретению; подходящие аналоги или производные известны квалифицированному специалисту. Среди этих подходящих аналогов или производных можно назвать терлипрессин, аргипрессин, десмопрессин, фелипрессин, липрессин и орнипрессин. Один подходящий аналог, терлипрессин, представляет собой синтетическое триглицид-лизиновое производное вазопрессина, которое является неактивным пролекарством. Он имеет сосудосуживающий и антидиуретический эффекты. После внутривенной (в/в) инъекции лизин-вазопрессин высвобождается в результате ферментативного отщепления 3-глицидных фрагментов. Дозу вазопрессина или его аналога, которую вводят субъекту в контексте многокомпонентного введения, можно определять (титровать, в случае использования в сочетании с ангиотензином II, катехоламином и/или метиленовым синим) способом, описанным в другом разделе настоящего документа. Как правило, доза вазопрессина, вводимая субъекту в контексте многокомпонентного введения, составляет от примерно 0,01 Ед/мин до примерно 0,04 Ед/мин (например, примерно 0,01, примерно 0,02, примерно 0,03 или примерно 0,04 Ед/мин). Как правило, доза терлипрессина, вводимая субъекту в контексте многокомпонентного введения, составляет от примерно 0,1 мг до примерно 1 мг, например примерно 0,1, 0,3, 0,7 или 1 мг, в течение примерно 4-6 ч.

Метиленовый синий (МВ) также можно вводить субъекту в способе многокомпонентного введения по изобретению. Метиленовый синий представляет собой избирательный ингибитор гуанилатциклазы, вторичного мессенджера, вовлеченного в опосредованную оксидом азота вазодилатацию, и как таковой, может усиливать действие вазопрессоров. В качестве экспериментального фармацевтического препарата метиленовый синий имеет международное непатентованное название (INN) метилтиониния хлорид. Дозу метиленового синего, которую вводят субъекту в контексте многокомпонентного введения, можно определять (титровать, в случае использования в сочетании с ангиотензином II, катехоламином и/или метиленовым синим) способом, описанным в другом разделе настоящего документа. Как правило, доза метиленового синего, вводимая субъекту в контексте многокомпонентного введения, составляет от примерно 0,01 до примерно 3 мг/кг каждые 2-8 ч.

Лечение низкими дозами двух или более из этих средств (включая ангиотензин II), как отмечалось выше, является более эффективным, чем лечение общепринятыми большими дозами одного из средств. Например, стандартная доза при введении одного катехоламина находится в диапазоне от примерно 0,01 до примерно 0,3 мкг/кг/мин, и стандартная доза при введении вазопрессина находится в диапазоне от примерно 0,01 до примерно 0,08 Ед/мин. Сокращение за счет объединения двух или более из этих компонентов по меньшей мере примерно на 20% или примерно 25% дозы любого из них по сравнению с общепринятой стандартной дозой является значительным преимуществом.

Автор настоящего изобретения демонстрирует в данном документе, что меньшие дозы нескольких сосудосуживающих средств действуют более эффективно, чем большие дозы одного вазопрессора. Без привязки к какому-либо конкретному механизму предполагается, что этот синергизм возникает, по меньшей мере частично, вследствие того, что вазопрессин и ангиотензин II влияют на разные сосудистые ложа иным образом, чем катехоламины, так что, оказывая воздействие на разные мишени, средства действуют синергически. Например, вазопрессин имеет тенденцию в большей степени вызывать брыжеечную вазоконстрикцию, чем катехоламины, так что, если у пациента развивается брыжеечная ишемия, введение вазопрессина/аналогов вазопрессина обычно прекращают. При таких заболеваниях, как печеночно-почечный синдром, проблемой является брыжеечная вазодилатация, и вазопрессин/аналоги вазопрессина используют для противодействия вазодилатации в этой специфической области.

Один вариант осуществления изобретения относится к набору, включающему ангиотензин II и одно или более из таких средств, как вазопрессин или его аналог (например, терлипрессин), и/или катехоламин, и/или метиленовый синий. Средства в наборе могут быть предоставлены в индивидуальных контейнерах (например, флаконах), либо два или более средств могут быть предоставлены совместно в одном контейнере. В одном варианте осуществления каждый контейнер содержит стандартную дозу сред-

ства. В других вариантах осуществления несколько стандартных доз предоставлены в каждом контейнере. Средства могут быть в жидкой форме или они могут быть в твердой (например, порошкообразной или лиофилизированной) форме, которая может быть восстановлена с помощью солевого раствора или сопоставимого раствора разбавителя перед введением пациенту. Например, в одном варианте осуществления следующие средства присутствуют в твердой форме в одном флаконе: от примерно 0,25 мг до примерно 1 мг катехоламина адреналина; от примерно 10 Ед до примерно 40 Ед вазопрессина и от примерно 0,01 микрограмма до примерно 100 микрограмм ангиотензина II. Эти компоненты затем суспендируют в соответствующем объеме разбавителя перед использованием. Соответствующие разбавители и соответствующие количества других сочетаний средств будут очевидны для специалиста.

Наборы по изобретению могут включать инструкции по применению способа, такого как способы восстановления твердых форм средств или разбавления жидких форм. Другие необязательные элементы набора по изобретению включают соответствующие буферы или другие разбавители для восстановления твердых форм, или для разбавления жидких форм, средств; либо упаковочные материалы. Реагенты набора могут находиться в контейнерах, в которых реагенты остаются стабильными, например, в лиофилизированной или порошкообразной форме или в виде стабилизированных жидкостей.

Композицию или фармацевтическую композицию по изобретению можно использовать для лечения любого из многих заболеваний или состояний. К ним относятся, например, шок, включая септический шок, шок от остановки сердца, или кардиогенный шок, или интенсивный шок. Другие показания включают острое поражение почек, печеночно-почечный синдром (HRS) и кровотечение из варикозных узлов.

Острое поражение почек.

У пациентов с воспалением/сепсисом может развиваться острое поражение почек (AKI), частично вследствие вазодилатации клубочковых эфферентных артериол, что вызывает внутриклубочковую гипотензию и падение СКФ (GFR). Парентеральное введение таких средств, как ангиотензин II и вазопрессин, вызывает вазоконстрикцию эфферентных артериол, тем самым смягчая этот эффект.

Печеночно-почечный синдром (HRS).

HRS представляет собой заболевание, при котором брыжеечная вазодилатация настолько сильна, что кровь течет предпочтительно к кишечнику и от почек. HRS имеет место, как правило, у пациентов с циррозом печени. Ангиотензин II самостоятельно или в сочетании с вазопрессином и/или катехоламином вызывает вазоконстрикцию и последующее улучшение функции почек. Кроме того, у пациентов с циррозом часто имеет место вазодилатация вследствие повышенных уровней оксида азота и, таким образом, их можно лечить метиленовым синим в сочетании с ангиотензином II и вазопрессином (например, терлипрессином) и/или катехоламином.

Кровотечение из варикозных узлов.

У пациентов с портальной гипертензией обычно вследствие цирроза часто происходит кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода. При этом желательнее применять лекарственные средства, уменьшающие портальное давление. Лечение композицией по изобретению приводит к уменьшению кровотечения, так что требуется меньше переливаний крови или процедур для остановки кровотечения, и смертность от данного состояния снижается.

Список литературы

1. Vincent J.L., De Backer D.: **Circulatory shock**. *N Engl J Med* 2013, **369**(18): 1726-1734.
2. Myburgh J.A., Higgins A., Jovanovska A., Lipman J., Ramakrishnan N., Santamaria J., CAT Study investigators: **A comparison of epinephrine and norepinephrine in critically ill patients**. *Intensive Care Med* 2008, **34**(12): 2226-2234.
3. Rona G.: **Catecholamine cardiotoxicity**. *J Mol Cell Cardiol* 1985, **17**(4): 291-306.
4. Morelli A., Ertmer C., Westphal M., Rehberg S., Kampmeier T., Ligges S., Orecchioni A., D'Egidio A., D'Ippoliti F., Raffone C., Venditti M., Guarracino F., Girardis M., Tritapepe L., Pietropaoli P., Mebazaa A., Singer M.: **Effect of heart rate control with esmolol on hemodynamic and clinical outcomes in patients with septic shock: a randomized clinical trial**. *JAMA* 2013, **310**(16): 1683-1691.
5. Russell J.A., Walley K.R., Singer J., Gordon A.C., Hebert P.C., Cooper D.J., Holmes C.L., Mehta S., Granton J.T., Storms M.M., Cook D.J., Presneill J.J., Ayers D., VASST Investigators: **Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock**. *N Engl J Med* 2008, **358**(9):877-887.
6. Basso N., Terragno N.A.: **History about the discovery of the renin-angiotensin system**. *Hypertension* 2001, **38**(6): 1246-1249.
7. Struthers A.D., MacDonald T.M.: **Review of aldosterone- and angiotensin II-induced target organ damage and prevention**. *Cardiovasc Res* 2004, **61**(4):663-670.
8. Jackson T., Corke C., Agar J.: **Enalapril overdose treated with angiotensin infusion**. *Lancet* 1993, **341**(8846): 703.
9. Trilli L.E., Johnson K.A.: **Lisinopril overdose and management with intravenous angiotensin II**. *Ann Pharmacother* 1994, **28**(10): 1165-1168.
10. Vincent J.L., Moreno R., Takala J., Willatts S., De Mendonca A., Bruining H., Reinhart C.K., Suter P.M., Thijs L.G.: **The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of**

Intensive Care Medicine. Intensive Care Med 1996, **22**(7): 707-710.

11. Newby D.E., Lee M.R., Gray A.J., Boon N.A.: **Enalapril overdose and the corrective effect of intravenous angiotensin II.** *Br J Clin Pharmacol* 1995, **40**(1): 103-104.

12. Wray G.M., Coakley J.H.: **Severe septic shock unresponsive to noradrenaline.** *Lancet* 1995, **346**(8990): 1604.

13. Whiteley S.M., Dade J.P.: **Treatment of hypotension in septic shock.** *Lancet* 1996, **347**(9001): 622.

14. Ryding J., Heslet L., Hartvig T., Jonsson V.: **Reversal of 'refractory septic shock' by infusion of amrinone and angiotensin II in an anthracycline-treated patient.** *Chest* 1995, **107**(1): 201-203.

15. Thomas V.L., Nielsen M.S.: **Administration of angiotensin II in refractory septic shock.** *Crit Care Med* 1991, **19**(8): 1084-1086.

16. Yunge M., Petros A.: **Angiotensin for septic shock unresponsive to noradrenaline.** *Arch Dis Child* 2000, **82**(5): 388-389.

17. Correa T.D., Jeger V., Pereira A.J., Takala J., Djafarzadeh S., Jakob S.M.: **Angiotensin II in Septic Shock: Effects on Tissue Perfusion, Organ Function, and Mitochondrial Respiration in a Porcine Model of Fecal Peritonitis.** *Crit Care Med* 2014. Aug; **42**(8): e550-9.

18. Wan L., Langenberg C., Bellomo R., May C.N.: **Angiotensin II in experimental hyperdynamic sepsis.** *Crit Care* 2009, **13**(6): R190.

19. Goldsmith S.R., Hasking G.J.: **Effect of a pressor infusion of angiotensin II on sympathetic activity and heart rate in normal humans.** *Circ Res* 1991, **68**(1): 263-268.

Из приведенного выше описания специалист в данной области может легко установить существенные признаки данного изобретения и, не отклоняясь от его сущности и объема, сможет вносить изменения и модификации в изобретение для адаптации его к различным вариантам применения и условиям и для использования настоящего изобретения в максимальной степени. Описанные выше предпочтительные конкретные варианты осуществления следует рассматривать исключительно как иллюстративные и никоим образом не ограничивающие объем изобретения. Специалисты в данной области будут знать, или будут способны установить с использованием не более чем обычных экспериментов, многочисленных эквиваленты соединений и способов их применения, описанных в настоящем документе, такие эквиваленты считаются входящими в объем данного изобретения и охвачены следующей далее формулой изобретения. Специалисты в данной области также признают, что все комбинации вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, входят в объем изобретения.

Полное содержание всех заявок, патентов и публикаций, упомянутых выше, включая предварительные патентные заявки США: предварительную патентную заявку США № 61/917576, поданную 18 декабря 2013 г., и предварительную патентную заявку США № 61/955706, поданную 19 марта 2014 г., включая фигуры, включено в настоящий документ посредством ссылки, в частности в отношении раскрытия информации, ради которой на них делается ссылка.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения субъекта, испытывающего интенсивный шок и получающего лечение катехоламином или вазопрессином, где способ включает введение композиции, содержащей ангиотензин II, субъекту со скоростью 2-10 нг/кг/мин или 20 нг/кг/мин и снижение скорости, с которой вводят указанные катехоламин или вазопрессин, где лечение катехоламином или вазопрессином и композицию, содержащую ангиотензин II, проводят (вводят) посредством инфузии, и при этом способ эффективен для повы-

шения и поддержания среднего артериального давления (САД) субъекта выше примерно 65 мм рт.ст.

2. Способ по п.1, где субъект невосприимчив к катехоламинам.

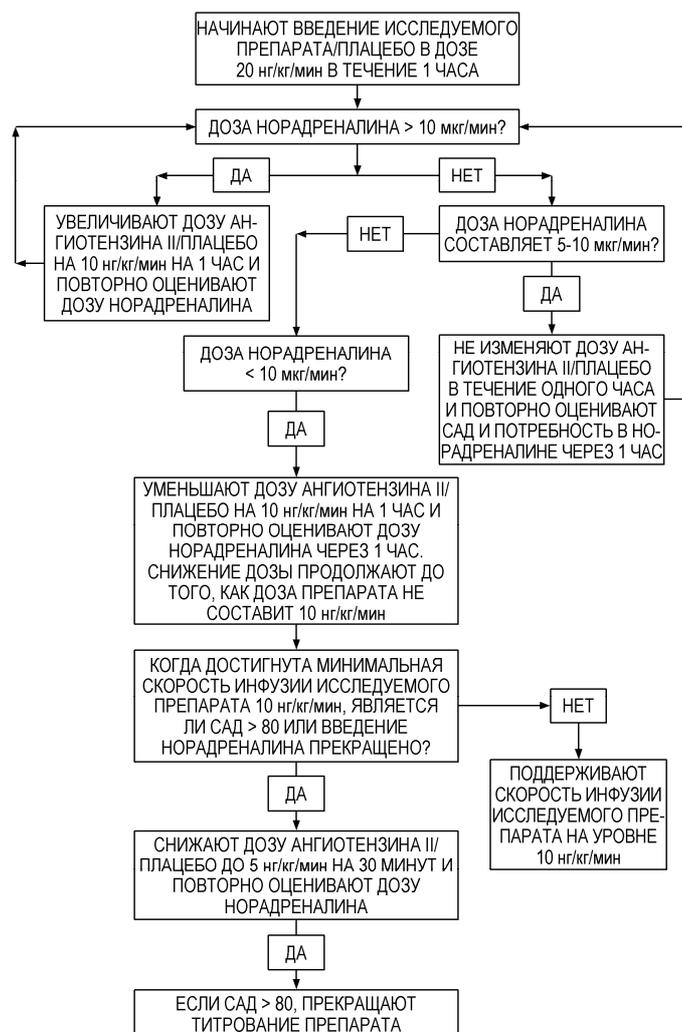
3. Способ по любому из предшествующих пунктов, где субъект является человеком.

4. Способ по любому из предшествующих пунктов, где субъект получает лечение катехоламином.

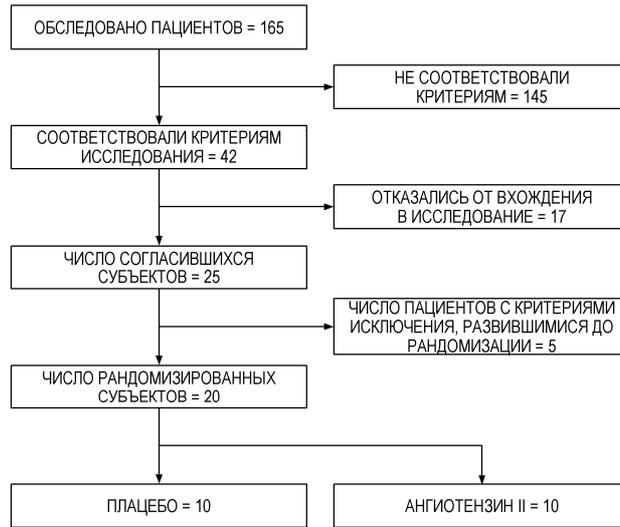
5. Способ по любому из пп.1-4, где субъект получает лечение вазопрессинном.

6. Способ по любому из предшествующих пунктов, включающий введение композиции, содержащей ангиотензин II, со скоростью 2-10 нг/кг/мин.

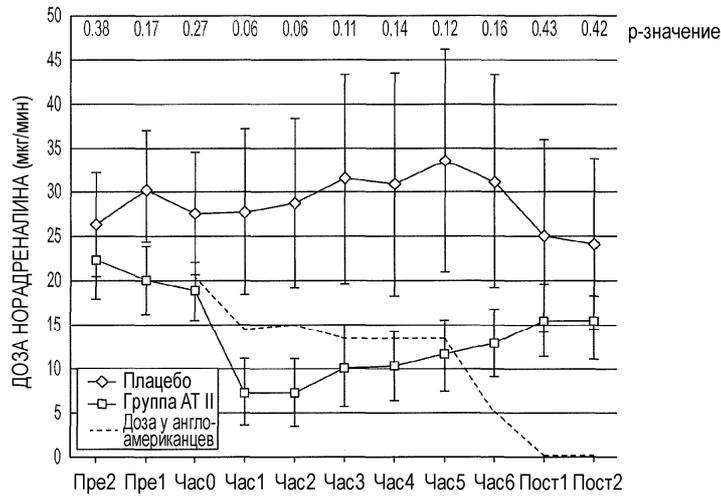
7. Способ по любому из пп.1-5, включающий введение композиции, содержащей ангиотензин II, со скоростью 20 нг/кг/мин.



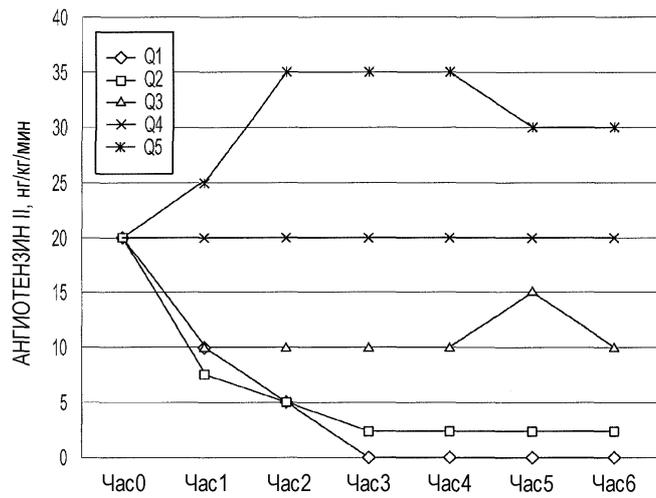
Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4