

Patentschrift Prof Kopp – Nierenspülung

Die Patentschrift ist augenscheinlich ein SCAN des Originals, die Tabellen wurden nicht ordentlich umgesetzt. Fettdruck / Kursiv, Absatz-Marken und Überschriften stammen von Dr.Retzek, bei Anmerkungen von Retzek wird dies auch gekennzeichnet und kursiv markiert. Bearbeitet Dez 2011

Dokumentenidentifikation	DE69103029T2 17.11.1994
EP-Veröffentlichungsnummer	0439061
Titel	Intravenöse Lösungen zur Beeinflussung der Nierenfunktion und zur Instandhaltungstherapie.
EP-Anmeldetag	17.01.1991
EP-Aktenzeichen	911005270
EP-Offenlegungsdatum	31.07.1991
EP date of grant	27.07.1994
Veröffentlichungstag im Patentblatt	17.11.1994

Anspruch des Patents

- zur Herstellung einer Lösung zur intravenösen Medikation bei der Behandlung von Patienten, die unter Nieren-Dysfunktion oder Nierenversagen leiden, um Harnvolumen zu steigern und das Säure/Base-Gleichgewicht zu stabilisieren.

	mval/litre
Na ⁺	130 to 150
K ⁺	2 to 5
Cl ⁻	80 to 125
HCO ₃ ⁻	25 to 30

- Verwendung einer wäßrigen Lösung nach Anspruch 1, bei welcher die Elektrolyte mit den unten angegebenen Konzentrationen vorliegen:

	mval/litre
Na ⁺	135 to 146
K ⁺	2 to 5
Cl ⁻	90 to 110
HCO ₃ ⁻	40 to 60

- Verwendung einer wäßrigen Lösung nach Anspruch 2, bei welcher die Elektrolyte mit den unten angegebenen Konzentrationen vorliegen:

4. Verwendung einer wäßrigen Lösung nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 3, wobei nach der Behandlung eine Instandhaltungstherapie folgt, bei welcher eine wäßrige Lösung verwendet wird, die HCO_3^- im Bereich von 25 bis < 40 mVal/l umfaßt.

5. Verwendung einer wäßrigen Lösung nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 4, bei welcher die wäßrigen Lösungen in Verbindung mit einer Lösung einer Ca- und/oder Mg-Verbindung zur Verfügung gestellt werden.

6. Verwendung einer wäßrigen Lösung nach Anspruch 5, bei welcher die Lösung der Ca- und/oder Mg-Verbindung in einem Behälter, wie z.B. einem flexiblen Beutel, welcher vom HCO_3^- Elektrolyt getrennt ist, zur Verfügung gestellt wird.

7. Verwendung einer wäßrigen Lösung nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 6, bei welcher die Therapie eine Verabreichung von Diuretika für eine Diuresesteigerung beinhaltet.

8. Verwendung einer wäßrigen Lösung nach Anspruch 7, bei welcher die Therapie eine Verabreichung von Schleifendiuretika für eine Diuresesteigerung beinhaltet.

Einleitung

Die Erfindung betrifft die Verwendung von wäßrigen Lösungen bei der Herstellung einer Lösung zur intravenösen Medikation bei der Behandlung von Patienten, die unter Nieren-Dysfunktion oder Nierenversagen leiden, um Harnvolumen zu steigern und das Säure/Base-Gleichgewicht zu stabilisieren und nach einer Instandhaltungstherapie.

Eine intravenöse Lösung der Erfindung dient insbesondere zum Behandeln einer gestörten Nierenfunktion oder zum prophylaktischen Behandeln der Niere, um zu verhindern, daß die Niere in den Zustand einer gestörten Nierenfunktion kommt. Der Ausdruck gestörte Nierenfunktion, wie er hier verwendet wird, bedeutet eine qualitativ und quantitativ verarmte oder ungenügende Harnproduktion, ein ungenügendes Abscheiden von metabolischen und toxischen Substanzen, die normalerweise von der Niere abgeschieden werden, wie z.B. Elektrolyte, Harnstoff, Kreatinin, Phosphate, endogene und exogene Toxine, Pharmazeutika und ihre Metaboliten, eine verarmte oder ungenügende Fähigkeit der Niere, den Harn durch die Exkretion nicht flüchtiger oder starker Säuren anzusäuern, oder eine verarmte oder ungenügende Fähigkeit der Niere, Bicarbonat zu bilden und auf diese Weise die Unfähigkeit der Niere, ein metabolisches Säure/Base-Gleichgewicht innerhalb akzeptabler Grenzen aufrechtzuerhalten. In solchen Zuständen beinhaltet die Therapie normalerweise eine Verabreichung von Diuretika, vorzugsweise Schleifendiuretika, um die Diurese zu fördern.

Die intravenöse Lösung der Erfindung wird allgemein bei der Behandlung von Patienten vor, während und nach einem chirurgischen Eingriff oder irgendeinem anderen Zustand oder irgendeiner anderen Behandlung, welche zu einer gestörten Nierenfunktion führen können, angewendet.

Beispiele einer Behandlung mit potentiell nephrotoxischen Substanzen sind z.B. Kontrastmedien, Antibiotika, Cytostatika, cytotoxische Arzneimittel und immunsuppressive Arzneimittel. Eine breite Vielzahl von Lösungen, von denen einige als Substitutionsflüssigkeiten beschrieben werden, werden zur intravenösen Verabreichung angewendet. Üblicherweise verwendete Lösungen und ihre Zusammensetzungen sind in der folgenden Tabelle I gezeigt:

TABELLE I – Verwendete Lösungen

TABLE I

Solution	Solute	Concentrations g/100 ml	Ionic concentration mval/litre					
			(Na ⁺)	(K ⁺)	(Ca ²⁺)	(Cl ⁻)	(HCO ₃ ⁻)	
Dextrose in water.								
5.00%	Glucose	5.00
10.00%	Glucose	10.00
Saline								
Hypotonic (0.45 %, half normal)	NaCl	0.45	77	-	-	77	-	-
Isotonic (0.9 %, normal)	NaCl	0.90	154	-	-	154	-	-
Hypertonic	NaCl	3.00	513	-	-	513	-	-
		5.00	855	-	-	855	-	-
Dextrose in saline								
5 % in 0.22 %	Glucose	5.00	-	-	-	-	-	-
	NaCl	0.22	38.5	-	-	38.5	-	-
5 % in 0.45 %	Glucose	5.00	-	-	-	-	-	-
	NaCl	0.45	77	-	-	77	-	-
5 % in 0.9 %	Glucose	5.00	-	-	-	-	-	-
	NaCl	0.90	154	-	-	154	-	-
Ringer's	NaCl	0.86						
	KCl	0.03	147	4	5	156	-	-
	CaCl ₂	0.03						
Lactated Ringer's	NaCl	0.60						
	KCl	0.03						
	CaCl ₂	0.02	130	4	3	109	28	
	Na lactate	0.31	0.31					
Hypertonic sodium bicarbonate (0.6 M)	NaHCO ₃	5.00	595	-	-	-	595	
Hypertonic sodium bicarbonate (0.9 M)	NaHCO ₃	7.50	893	-	-	-	893	
Potassium chloride	KCl	14.85	...	211	...	2		

Die Verabreichung der Dextrose-Lösungen ist physiologisch der Verabreichung von destilliertem Wasser äquivalent, da Glucose schnell zu CO₂; und H₂O metabolisiert wird.

Die Dextrose ist jedoch unbedingt notwendig, um die Lösung isotonisch zu machen und auf diese Weise eine Hämolyse zu vermeiden. Salzlösungen werden am häufigsten verabreicht, da die meisten Patienten, die einer Behandlung bedürfen, nicht nur an Wasser, sondern auch an Na⁺; verarmt, d.h. Salz-verarmt, sind.

Die Na⁺-Plasmakonzentration kann verwendet werden, um bestimmen zu helfen, welche der obigen Dextrose-, Salz- oder Dextrose in Salzlösungen am besten geeignet ist.

Die Dextroselösungen bieten eine kleine Menge an Kalorien, zum Beispiel ist 5% Dextrose oder 5% Dextrose in 0,22% Salzlösung äquivalent zu 200 kcal pro Liter Lösung.

Die Ringer'schen Lösungen, die in der obigen Tabelle I umfaßt sind, enthalten physiologische Mengen von K und Ca⁺⁺ zusätzlich zu NaCl.

Die Ringer'sche Lactatlösung, welche 28 Milliäquivalent Lactat (welches zu HCO₃⁻ metabolisiert) pro Liter enthält, weist eine Zusammensetzung ähnlich jener der extrazellulären Flüssigkeit auf.

Die hypertonen Natriumbicarbonatlösungen werden in erster Linie bei der Behandlung metabolischer Azidose beispielsweise durch Verabreichung einer 7,5% oder höheren Lösung, enthalten in 50 ml-Ampullen, angewendet, können aber auch anderen intravenösen Lösungen zugegeben werden, die jedoch nicht die Ringer'schen Lösungen enthalten, da eine Fällung der HCO₃⁻ mit dem Ca⁺⁺ stattfinden würde.

Auf ähnliche Weise kann die Kaliumchloridlösung anderen intravenösen Lösungen zugegeben werden, man muß jedoch beachten, daß keine konzentrierte Lösung von K⁺ intravenös verabreicht wird, da dies eine beträchtliche oder zu rasche Steigerung von K⁺ in der Plasmakonzentration ergeben würde, welche folgenschwer sein kann.

Neben den oben erwähnten, hypertonen Natriumbicarbonatlösungen ist von keiner der obigen Lösungen bekannt, daß sie irgendeinen spezifischen Einfluß auf die Nierenfunktion aufweist.

Andererseits werden die hypertonen Natriumbicarbonatlösungen normalerweise lediglich in begrenzten Mengen verabreicht, meistens in Mengen, die ausreichend sind, normalerweise lediglich teilweise einen Zustand einer metabolischen Azidose temporär zu korrigieren.

Vorschläge, größere Mengen der erhältlichen Natriumbicarbonatlösungen intravenös zu verabreichen, stießen auf verständlichen Widerstand, insbesondere hinsichtlich der Tatsache, daß solche Lösungen stark hypertensiv sind und alle sehr viel mehr oder weniger als physiologische Mengen an kationischem gelöstem Stoff enthalten.

So umfaßt zum Beispiel die oben erwähnte, höher konzentrierte 7,5% Natriumbicarbonatlösung, die in 50 ml-Ampullen erhältlich ist, etwa 900 mVal Na⁺ und 900 mVal HCO₃⁻ pro Liter Lösung, was weder für Na⁺ noch für HCO₃⁻ physiologisch ist. Im Gegensatz dazu ist der normale Wert für Na⁺ im Blut von 135 bis 146 mVal/Liter und ist der normale Wert für HCO₃⁻ 22 bis 26 mVal/Liter.

In der Literatur geoffenbarte Lösungen, welche NaHCO₃, NaCl und KCl enthalten, weisen die folgenden Elektrolytkonzentrationen (mMol/l) auf:

Dokument anderer Patentschriften

- *Die DE-A - 2 358 759 betrifft allgemein Lösungen, die zum parenteralen Ersatz von Flüssigkeiten, die als Ergebnis einer Verletzung oder eines operativen Eingriffs verloren wurden, gedacht sind.*
- *Diese Lösungen unterscheiden sich von der "Ringer'schen Lactat"-Lösung durch einen Ersatz des Lactats mit Bicarbonat, obwohl die Konzentration an Bicarbonat nicht mehr als 5 mMol/l, was deutlich unter physiologischen Pegeln ist, sein kann. Die Lösungen können nicht mehr als 75 mMol/l Natrium enthalten, was ebenso deutlich unter physiologischen Pegeln ist. Die bevorzugten Ersatzlösungen umfassen jedoch etwa physiologische Pegel an Natrium, Bicarbonat und Chlorid und im allgemeinen einen hohen Gehalt an Kalium bis zu 50 mMol/l, d.h. deutlich über physiologischen Pegeln.*
- *Die WO-A - 8703809 betrifft Mittel zum Abtrennen von Komponenten von redoxaktiven, therapeutischen wässrigen Zusammensetzungen, die allgemein etwa physiologische Mengen an Na⁺, Cl⁻ und HCO₃⁻ umfassen, brauchbar zur parenteralen Verabreichung oder zur peritonealen Dialyse.*
- *Die Lösungen vom Typ D, geoffenbart in der WO-A - 8703808 sind von demjenigen Typ, der bei Hämodialyse- oder bei peritonealen Dialyseverfahren angewendet wird und im allgemeinen zusätzlich zu HCO₃⁻ Lactat umfassen.*
- *Die EP-A - 177 614 betrifft ein Verfahren zum Herstellen eines Pulvers eines gemischten Elektrolyts zur Verwendung bei Bicarbonatdialyse und kann in der Hämodialyse-Endlösung etwas höhere als physiologische Pegel an HCO₃⁻, bis zu 35 mMol/l enthalten.*
- *Die EP-A - 437274 betrifft das Erstellen der Bedingungen, unter welchen HCO₃⁻-Kationen und Ca²⁺ & spplus;-Anionen zusammen in Lösung verbleiben, welche offensichtlich von den pCO₂-Werten abhängen. Die Lösungen sind zur Infusion bei der Behandlung einer metabolischen Azidose gedacht, welche bei Hämodialyse-Patienten vorherrscht, und als eine Dialyseflüssigkeit. Der HCO₃⁻-Gehalt ist > 30 mMol/l, höhere Werte an HCO₃⁻ > 35 mMol werden nicht in Betracht gezogen.*

Im Hauptteil der Fälle, in welchen eine intravenöse Infusion von Flüssigkeiten erforderlich ist, kann das Funktionieren der Niere des Patienten, sogar falls die Niere anfänglich gesund war, durch einen

geplanten medizinischen Eingriff gestört worden sein oder gestört werden. Eine **Nieren-Dysfunktion und ein Nierenversagen können beispielsweise ein Ergebnis einer schweren Verletzung oder eines massiven Eingriffs sein**. Viele Patienten, die eine Infusion von Flüssigkeiten benötigen, leiden jedoch in jedem Fall bereits unter einer gestörten oder beeinträchtigten Nierenfunktion, z.B. aus Altersgründen oder wegen einer vorher existierenden Krankheit.

Die Nierenfunktionen sind in einer großen Mehrheit der Fälle unzureichend, und es ist ein Ziel der vorliegenden Erfindung, eine neue Verwendung von wäßrigen Lösungen, wie sie unten definiert sind, bei der Herstellung von Lösungen zur intravenösen Medikation bei der Behandlung von Patienten, die unter Nieren-Dysfunktion oder Nierenversagen leiden, zur Verfügung zu stellen, um das Harnvolumen zu steigern und das Säure/Base-Gleichgewicht zu stabilisieren, und nach einer Instandhaltungstherapie.

Diese intravenösen Lösungen sollten insbesondere in der Lage sein, den Harn anzusäuern, d.h. die Kapazität der Niere, Wasserstoffionen und metabolische Säuren in den Harn auszuschleiden, zu steigern, und das Volumen des Harns, d.h. die Ausscheidung von überschüssigem Wasser (zusammen mit der gesteigerten Klärung von Substanzen, die normalerweise vom Harn mittransportiert werden), zu steigern. Ferner sollten die Lösungen der vorliegenden Erfindung im allgemeinen dazu dienen, jede systemische Säure/Base- oder Elektrolytstörung, welche mit einem Zustand eines akuten oder chronischen Nierenversagens oder seiner Vorbeugung, welche eine Behandlung mit einer intravenösen Infusion von Flüssigkeiten erfordert, verbunden sind, zu korrigieren.

Gemäß der Erfindung ist gefunden worden, daß relativ große Mengen an Lösung, welche höhere als physiologische Konzentrationen an HCO_3^- umfassen, intravenös verabreicht werden können, vorausgesetzt daß sich der Natriumgehalt der Lösung nicht signifikant von den physiologischen Pegeln unterscheidet, d.h. sich nicht signifikant von etwa 135 bis etwa 146 mVal/l unterscheidet.

Natrium ist das wichtigste Elektrolyt-Kation, und jede signifikante Abweichung von physiologischen Konzentrationen, wie sie von einer i.v.-Verabreichung jeder größeren Menge einer intravenösen Lösung, die höhere oder kleinere als physiologische Pegel von Na^+ enthält, herrühren kann, kann unerwünschte oder gefährliche Nebenwirkungen schaffen.

Falls daher zum Beispiel irgendeine wesentliche Menge, zum Beispiel mehr als 200 ml der 7,5% (0,9 Mol) i.v.-Natriumbicarbonatlösung, die oben diskutiert wurde, einem Patienten verabreicht würde, würde der Patient zu einem Zustand einer Hypersodemie neigen, was toxische Folgen hat.

Ein Zustand einer Hypersodemie kann auf ähnliche Weise lebensbedrohende Folgen haben, so daß in der Regel und unter der Annahme, daß die Natriumpegel im Serum des Patienten innerhalb physiologischer Grenzen sind, **die intravenöse Lösung der Erfindung eine Natriumkonzentration umfaßt, welche im wesentlichen zu den physiologischen Konzentrationen paßt.**

Wie bereits angegeben, kann andererseits die Konzentration an Bicarbonat-Anion in der Lösung beträchtlich höher sein als physiologische Konzentrationen. Allerdings werden Konzentrationen an Bicarbonat, die so hoch sind wie jene, die in bekannten intravenösen Natriumbicarbonatlösungen umfaßt werden, nicht in Betracht gezogen.

Der Grund besteht darin, daß eine beträchtliche oder zu rasche Steigerung des Bicarbonats im Plasma als Folge einer systemischen Alkalose oder Hyperkapnie (exzessive CO_2 Konzentration, die vom Zerfall von HCO_3^- zu CO_2 und H_2O herrührt), folgeschwer sein.

Andere Anionen und Kationen, die in der intravenösen Lösung der Erfindung umfaßt werden, würden in der Regel innerhalb oder nahe physiologischer Pegel sein.

Das Kalium-Kation würde normalerweise in der Lösung in physiologischen Konzentrationen vorhanden sein **könnte jedoch weggelassen werden, insbesondere falls der Patient zu Hyperkaliämie neigt**, wie es manchmal der Fall ist (*typisch bei Nierenversagen – Anm.Retzek*).

Auf ähnliche Weise würde das Chlorid-Anion in physiologischen Pegeln vorhanden sein, kann aber auch niedriger sein, welche letztere Lösung bei einem Patienten verwendet werden kann, welcher in einem Zustand einer hyperchloremischen Azidose ist, wie es ebenfalls manchmal der Fall ist.

Die intravenösen Lösungen der Erfindung wirken im wesentlichen auf der gesamten Länge der renalen Nephron-Segmente, d.h. der renalen Tubuli, **insbesondere auf die proximalen Tubuli, wogegen Schleifendiuretika im wesentlichen auf die distalen Tubuli wirken.**

Eine Kombination der zwei Wirkungen ermöglicht, daß die Wirkung des Schleitendiuretikums potenziert wird, was Möglichkeiten zur Verringerung der erforderlichen Dosis bietet und die Diurese steigert. Die Lieferung von Bicarbonat, das in den Lösungen der Erfindung enthalten ist, stellt ein essentielles Substrat für eine positive vorbeugende Behandlung der Nierenfunktion zur Verfügung.

Eine intravenöse Lösung gemäß der Erfindung umfaßt mindestens die folgenden Anionen und Kationen in Mengen, d.h. Konzentrationen, innerhalb der Bereiche, die in der folgenden Tabelle II angegeben sind:

	mval/litre	(preferably)
Na ⁺	130 to 150	135 to 146
K ⁺	0 to 6	2 to 5
Cl ⁻	80 to 125	90 to 110
HCO ₃ ⁻	25 to 30 to 70	40 to 60

Eine typische Lösung, die zum Behandeln einer gestörten Nierenfunktion brauchbar ist, umfaßt die folgenden Mengen und Konzentrationen an Elektrolyten:

		mval/litre
Sodium Chloride	5.026 g	Na ⁺ 146
Potassium Chloride	0.298 g	K ⁺ 4
Sodium Bicarbonate	5.040 g	Cl ⁻ 90
Water for infusion solution to 1000.0 ml		HCO ₃ ⁻ 60

Sobald die Behandlung mit einer Lösung, wie sie oben angegeben ist, die erwünschten Ergebnisse für eine vernünftige Zeitspanne erzielt hat, d.h. ein gesteigertes Harnvolumen und ein stabilisiertes Säure/Base-Gleichgewicht für 24 Stunden oder mehr,

kann eine Lösung für die Instandhaltungstherapie verwendet werden, die weniger Bicarbonationen, d.h. **weniger als 40 mVal/Liter**, aber nicht unter physiologischen Pegeln, **d.h. 25 mVal/Liter**, umfaßt.

Da es jedoch wichtig ist, daß die Natriumpegel nicht signifikant von physiologischen Pegeln abweichen, erfordert ein Absenken des Bicarbonatgehalts eine Steigerung des Natriumchloridgehalts, was wiederum zu einer Steigerung des Chloridgehalts führt. **Eine gestörte Nierenfunktion ist oft von Hypochloremie** begleitet, so daß ein über physiologische Pegel gesteigertes Chlorid im allgemeinen vermieden würde.

Einschub Retzek

40mval Bicarb = 40mmol Bicarb = 244mg/dl = 2,44g/l

40mval Natrium = 40mmol Natr = 92mg/dl = 0,92g/l

40mval NaHCO₃ = 336mg/dl = 3,36g/l

<http://nephron.com/cgi-bin/SL.cgi>

Aus Konzentrat: 8.4% Natriumbicarb Lösung = 1M = 1mmol/ml → 40ml/l Infusionslösung (Wasser/Glukose) geben um 40mV Lösung zubekommen.

Blut = 140mmol Natrium⁺

d.h. in „WASSER“ müssen 140ml Bicarb 8.4% pro Liter zugeführt werden um Isonaträmisch zu

(Mit NaCl = 3.22g/l Natrium = 8.19g/l NaCl = 0.81% NaCl-Lsg)

Blut = 105mmol Cl / l

Um Chlorid zu erhöhen kann mit Magnesium-Chlorid aufgefüllt werden:

MgCl₂ = 24+2*35.5 = 95g/Mol MgCl₂ = 47.5g/Mol Cl⁻ → 5g / 105mmol Cl

5g MgCl = 52mMol MgCl₂ = 52mMol Mg

physiologisch sind: 0.7-1mMol, wobei Magnesium nur 1% im Plasma ist

(http://www.laborlexikon.de/Lexikon/Infoframe/m/Magnesium_Serum.htm)

Daher sind die zusätzlich zugeführten Magnesium-Ionen bedeutungslos.

Um also eine Isonaträmische + Isochlorämische Bicarbonat-Lösung zu erzeugen benötigt man auf einen Liter Wasser:

140ml Bicarbonatlösung (8,4%)

5g Magnesium-Chlorid.

Diese Lösung hat nun: 140mM Na, 105mM Cl, 140mM Bicarb, 47.5mM Magn = **432.5 mM Ionen.**

Isoton = 308mM → muss also für Infusionszwecke mit 400ml Wasser / l Infusion ergänzt werden (kann getrunken werden) um Isotonie zu erhalten.

Die Dosis an verabreichter intravenöser Lösung wird natürlich vom Gewicht des Patienten, dem Zustand des Patienten, insbesondere dem Flüssigkeitsgleichgewicht, und der erwünschten Wirkung abhängen.

In der Regel werden jedoch zufriedenstellende Ergebnisse beim Behandeln einer gestörten Nierenfunktion und ein Erzielen eines gesteigerten Harnvolumens und damit verbundene erwünschte Ergebnisse, wie eine gesteigerte Abscheidung von Metaboliten und Toxinen, gebundener oder starker Säuren, Phosphaten und dergleichen erzielt,

wenn eine Lösung, die mehr als etwa 40 mVal/Liter Bicarbonat-Anion mit einer Geschwindigkeit von 50 bis 500 ml Lösung/Stunde (etwa 15 bis 180 Tropfen/min) verabreicht wird.

Die Gesamtdosis, die für einen Erwachsenen in vierundzwanzig Stunden erforderlich ist, kann bis zu 12 Liter (= 500 ml/Stunde) betragen.

Einschub Retzek

12L mit 40mV Bicarb = 480mV Bicarb = 480ml Bicarb-8.4% in 24h.

Gegeben als höher-konzentrierte IsoNaträmische Lösung = 3.4 Liter Wasser inkl. 480ml Bicarb, sowie 8.6l Wasser trinken, (zusätzlich etwa 50g NaCl!?)

Infusionsschemen nachfolgend beschrieben infundieren etwa 3l / d

Ein Hinweis, ob die Dosis ausreichend ist oder nicht, kann durch Blutgasanalyse und durch Messen des pH-Werts des frischen Harns erhalten werden.

Falls der pH des Harns gegen 7,0 neigt oder geringfügig größer ist, ist eine ausreichende Dosierung erreicht worden.

Beispielhafte klinische Versuche, die mit einer Bicarbonat-Elektrolytlösung der Erfindung durchgeführt wurden, sind unten zusammengefaßt. Die sechs Patienten waren alle urologische postoperative Patienten, die unter einem Prostata- oder Nierenkarzinom litten.

Diagnose: Prostatakarzinom

Operation: Radikale Lymphadenektomie

Verlauf: Diurese: 1. Tag: 1085 ml

2. Tag: 4130 ml

3. Tag: 5270 ml

4. Tag: 4600 ml

5. Tag: 1550 ml; bis 6 Uhr abends (sonst von 6 Uhr morgens bis 6 Uhr morgens)

Infusionsprogramm:

1. Tag: 3000 ml Bicarbonat-Elektrolytlösung

1000 ml Glucose 5%

2. Tag: 2000 ml Combiplasmal

2000 ml Bicarbonat-Elektrolytlösung + 20 mg Lasix + 40 mVal KCl

1000 ml Ringer

3. Tag: 2000 ml Bicarbonat-Elektrolytlösung + 20 mg Lasix + 40 mVal KCl

2000 ml Combiplasmal

500 ml Glucose 5%

1000 ml Ringer

4. Tag: 2000 ml Bicarbonat-Elektrolytlösung + 20 mg Lasix + 40 mVal KCl

1000 ml Glucose 5%

160 ml Combiplasmal

1000 ml Aminosteril 10%

2000 ml Ringer

5. Tag: 500 ml Aminosteril 10%

500 ml Glucose 5%

1000 ml Ringer

1000 ml Bicarbonat-Elektrolytlösung + 20 mg Lasix + 20 mVal KCl, infundiert bis 6 Uhr abends

Gleichgewicht: 1. Tag: 2715 ml

2. Tag: 870 ml

3. Tag: 680 ml

4. Tag: 1310 ml

5. Tag: kein Gleichgewicht eingerichtet

Serumwerte:

1. Tag: pH 7,37, PCO₂: 39 mmHg, HCO₃- 23 mMol/l, BA - 1,6.

2. Tag: pH 7,42, PCO₂: 42 mmHg, HCO₃- 28 mMol/l, BA + 3,6. Harnstoff-N 27 mg/dl (7-18), Kreatinin 2,3 mg/dl, Ca 8,4 mg/dl Phosphor (anorg.) 5,5 mg/dl, Protein 5,2 g/dl (andere Werte normal)

3. Tag: Alle Werte normal, außer Harnstoff-N 26 mg/dl, Kreatinin 2,0 mg/dl, Harnsäure 8,3 mg/dl, K⁺ 3,2 mMol/l.

4. Tag: Alle Werte normal, außer Harnstoff-N 25 mg/dl, Kreatinin 1,6 mg/dl, K⁺ 3,3 mMol/l, Protein 5,6 g/dl.

5. Tag: pH 7,41, PCO₂: 46 mmHg, HCO₃- 29 mMol/l, BA + 4,2. Harnstoff-N 33mg/dl, Kreatinin 1,5 mg/dl, K⁺ 3,4 mMol/l, Ca 8,5 mg/dl, Protein 5,9 g/dl.

Normaler Bereich der Serumwerte: Blutgasanalyse, venöses Blut:

pH 7,32 - 7,38

PCO₂: 42 - 50 mmHg

HCO₃: 23 - 27mMol/l

BA 0 ± 2,3 mMol/l (BA = Basenüberschuß-/oder -mangelwert)

Serumwerte:

Harnstoff-N 7 - 18 mg/dl

Kreatinin 0,5 - 1,3 mg/dl

Harnsäure 3 - 7 mg/dl

Phosphor (anorg.) 2,5 - 4,5 mg/dl

Protein 6,0 - 8,0g/dl

Na⁺ 135 - 146 mMol/l

K⁺ 3,5 - 5,0 mMol/l

Cl⁻ 97 - 108 mMol/l

Kalzium (gesamt) 8,7 - 10,5 mg/dl

Zusammenfassung:

Hohe tägliche Harnvolumina, unkomplizierter Verlauf. Überstellt in die Allgemeinklinik am 5. postoperativen Tag. Ausreichende Kontrolle der Metabolit-Serumkonzentration. Elektrolyt- und Säure/Base- Gleichgewicht im wesentlichen normal, leichter Kalium- und Proteinmangel. Beobachtungszeitraum 5 Tage.

Diagnose: Nierenkarzinom

Operation: Nephrektomie

Verlauf: Diurese: 1. Tag: 2280 ml

2. Tag: 2020 ml

3. Tag: 1700 ml (intensive Transpiration)

4. Tag: 2640 ml

Infusionsprogramm:

1. Tag: 2000 ml Bicarbonat-Elektrolytlösung + 20 mg Lasix + 40 mVal KCl
1000 ml Glucose 5%

2. Tag: 1000 ml Glucose 5%
2000 ml Bicarbonat-Elektrolytlösung + 40 mVal KCl + 20 mg Lasix

3. Tag: 2000 ml Bicarbonat-Elektrolytlösung + 40 mVal KCl + 20 mg Lasix
1000 ml Glucose 5%
500 ml Ringer

4. Tag: 2000 ml Bicarbonat-Elektrolytlösung + 20 mg Lasix + 40 mVal KCl
1000 ml Glucose 5%

5. Tag: 2000 ml Bicarbonat-Elektrolytlösung + 20 mg Lasix + 40 mVal KCl
1000 ml Glucose 5%

6. Tag: 1000 ml Bicarbonat-Elektrolytlösung
500 ml Glucose 5%

Gleichgewicht: 1. Tag: + 570 ml
2. Tag: + 1530ml
3. Tag: + 1600ml
4. Tag: + 1000ml
5. Tag: + 1300 ml

Serumwerte:

1. Tag: nicht bestimmt

2. Tag: Harnstoff-N 19 mg/dl, Kreatinin 1,8 mg/dl, Ca 7,8 mg/dl, Protein 5,4 g/dl (andere Werte normal). pH 7,5, PCO₂; 45 mmHg, HCO₃- 31mMol/l, BA + 7,1.

3. Tag: Harnstoff-N 34 mg/dl, Kreatinin 2,5 mg/dl, Harnsäure 7,6 mg/dl, Ca 8,1 mg/dl, Protein 5,6 g/dl (andere Werte normal) pH 7,49, PCO₂; 44 mmHg, HCO₃- 30 mMol/l, BA + 7,1.

4. Tag: Harnstoff-N 49 mg/dl, Kreatinin 2,4 mg/dl, Ca 7,4 mg/dl, Protein 5,2 g/dl, (andere Werte normal) pH 7,46, PCO₂; 33 mmHg, HCO₃- 23 mMol/l, BA + 1,1.

5. Tag: Harnstoff-N 46 mg/dl, Kreatinin 2,0 mg/dl, Protein 5,6 g/dl, Ca 8,0 mg/dl, (andere Werte normal).

6. Tag: Harnstoff-N 37 mg/dl, Kreatinin 1,9 mg/dl, Ca 8,2 mg/dl.

Zusammenfassung:

Hohe tägliche Harnvolumina. Der Beobachtungszeitraum endete am 6. Tag, als der Patient auf die Allgemeinklinik überstellt wurde. Im allgemeinen zufriedenstellender Fortschritt. Im wesentlichen stabilisierter Säure/Base-Status, einschließlich der Serumkonzentration von Metaboliten, Elektrolyten. Na⁺, K⁺, Cl⁻; immer in normalen Pegeln.

Diagnose: Prostatakarzinom

Operation: Radikale Prostatektomie, Becken-Lymphadenektomie

Verlauf: Diurese: 1. Tag: 1380 ml

2. Tag: 4400 ml

3. Tag: 4100 ml

4. Tag: 4250 ml

5. Tag: 4450 ml

6. Tag: 4100 ml

Infusionsprogramm:

1. Tag: 1000 ml Bicarbonat-Elektrolytlösung

(nach 15 Uhr) 1000 ml Glucose 5%

1000 ml Ringer

2. Tag: 2000 ml Combiplasmal

500 ml Lipofundin

500 ml Glucose 5%

2000 ml Bicarbonat-Elektrolytlösung + 20 mg Lasix + 40 mVal KCl

500 ml Glucose 5 %

3. Tag: 2000 ml Bicarbonat-Elektrolytlösung

2000 ml Combiplasmal

1000 ml Glucose 5%

500 ml Lipofundin

4. Tag: 500 ml Lipofundin

2000 ml Combiplasmal + 20 mVal KCl

2000 ml Bicarbonat-Elektrolytlösung + 20 mg Lasix + 40 mVal KCl

100 ml Humanalbumin

5. Tag: 500 ml Lipofundin

2000 ml Bicarbonat-Elektrolytlösung + 20 mg Lasix + 40 mVal KCl

2000 ml Combiplasmal + 20 mVal KCl

500 ml Glucose 5%

1000 ml Ringer

6. Tag: 500 ml Lipofundin

1000 ml Combiplasmal

2000 ml Bicarbonat-Elektrolytlösung + 20 mg Lasix + 40 mVal KCl

500 ml Glucose 5%

7. Tag: 500 ml Lipofundin

500 ml Glucose 5%

1000 ml Combiplasmal

1000 ml Bicarbonat-Elektrolytlösung + 20 mg Lasix + 20 mVal KCl

alle Medikamente bis 12 Uhr, dann überstellt

Gleichgewicht: 1. Tag: + 1670 ml

2. Tag: + 350 ml

3. Tag: + 1550 ml

4. Tag: + 1120ml

5. Tag: + 2280 ml

6. Tag: + 750ml

Serumwerte:

1. Tag: pH 7,36, PCO₂; 48 mmHg, HCO₃; 27 mMol/l, BA + 1,5.

2. Tag: Protein 4,9 g/dl (6-8), Ca 7,6 mg/dl (8,7 - 10,5), andere Werte normal. pH 7,41, PCO₂; 39 mmHg, HCO₃; 25 mMol/l, BA + 1,3.

3. Tag: Kalium 3,4 mMol/l, Protein 4,9 g/dl (6-8), pH 7,41, PCO₂; 48 mmHg, HCO₃; 31 mMol/l, BA + 5,6.

4. Tag: Kalium 3,3 mMol/l, Ca 7,8 mg/dl, Protein 4,7 g/dl, pH 7,43, PCO₂; 39 mmHg, HCO₃; 27 mMol/l, BA + 3,1.

5. Tag: Kalium 3,5 mMol/l, Ca 8,2 mg/dl, Protein 5,3 g/dl, pH 7,42, PCO₂; 42 mmHg, HCO₃; 27 mMol/l, BA + 2,5.

6. Tag: Ca 8,0 mg/dl (8,7-10,5), Protein 5,1 g/dl, pH 7,42, PCO₂; 42 mmHg, HCO₃; 27 mMol/l, BA + 2,6.

7. Tag: Ca 8,1 mg/dl, Protein 5,1 g/dl, pH 7,42, PCO₂; 41 mmHg, HCO₃; 27 mMol/l, BA + 2,6.

Zusammenfassung:

Sehr hohe tägliche Hamvolumina. Unkomplizierter Verlauf, stabilisiertes Metabolit-, Elektrolyt- und Säure/Base-Gleichgewicht, geringer Kalium-, Kalzium- und Proteinmangel. In die Allgemeinklinik am 7. postoperativen Tag überstellt.

Diagnose: Nierenkarzinom

Operation: Nephrektomie

Verlauf: Diurese: 1. Tag: 2760 ml

2. Tag: 620 ml bis 10 Uhr

Infusionsprogramm:

1. Tag: 1000 ml Bicarbonat-Elektrolytlösung

2000 ml Bicarbonat-Elektrolytlösung + 20 mg Lasix + 40 mVal KCl

500 ml Glucose 5%

500 ml Ringer

2. Tag: 1000 ml Combiplasmal

1000 ml Bicarbonat-Elektrolytlösung + 20 mVal KCl + 10 mg Lasix

250 ml Glucose 50%, bis 10 Uhr

Gleichgewicht: 1. Tag: + 1240 ml

2. Tag: nicht ausgewertet

Serumwerte:

1.Tag: normal

2. Tag: Protein 4,9 g/dl, Kreatinin 1,4 mg/dl, Kalzium 7,8 mg/dl, pH 7,44, PCO_2 ; 45 mmHg, HCO_3 ; 30 mMol/l, BA + 6.

Zusammenfassung:

Hohe tägliche Harnvolumina. Unkomplizierter Verlauf. In die Allgemeinklinik am 2. postoperativen Tag überstellt. Stabilisiertes Metabolit-, Elektrolyt- und Säure/Base-Gleichgewicht. Geringer Protein- und Ca-Mangel.

Diagnose: Nierenkarzinom

Operation: Ventrale Nephrektomie mit Lymphadenektomie

Verlauf: Diurese: 1. Tag: 2800 ml

2. Tag: 2700 ml

Infusionsprogramm:

1. Tag: 1000 ml Ringer (OP)

2000 ml Bicarbonat-Elektrolytlösung + 20 mg Lasix + 40 mVal KCl

2. Tag: 2000 ml Combiplasmal

2000 ml Bicarbonat-Elektrolytlösung + 20 mg Lasix + 40 mVal KCl

500 ml Glucose 5%

Gleichgewicht: 1. Tag: + 200 ml

2. Tag: + 1700 ml

Serumwerte:

1. Tag: nicht ausgewertet

2. Tag: Normal, außer Kreatinin 2,0 mg/dl pH 7,43, PCO_2 ; 42 mmHg, HCO_3 ; 28 mMol/l, BA + 3,9.

Zusammenfassung:

Hohe tägliche Harnvolumina. Verlauf ohne Komplikationen. Beobachtungszeitraum 2 Tage. Metabolitenkonzentration, Elektrolyte und Blutgase im wesentlichen normal.

Diagnose: Urethralstenose, Prostatakarzinom, Diab. mellitus

Operation: Becken-Lymphadenektomie

Verlauf: Diurese: 1. Tag: 2880 ml

2. Tag: 2200 ml

3. Tag: 4030 ml

Infusionsprogramm:

1. Tag: 2000 ml Bicarbonat-Elektrolytlösung + 20 mg Lasix + 40 mVal KCl
1000 ml Glucose 5%

2. Tag: 2000 ml Bicarbonat-Elektrolytlösung, 40 mVal KCl, 20 mg Lasix
1000 ml Glucose 5%

3. Tag: 2000 ml Bicarbonat-Elektrolytlösung + 40 mVal KCl, 20 mg Lasix

4. Tag: 1000 ml Bicarbonat-Elektrolytlösung + 40 mVal KCl, 20 mg Lasix

Gleichgewicht: 1. Tag: - 470 ml

2. Tag: + 1490 ml

3. Tag: - 530 ml

Serumwerte:

1. Tag: Harnstoff-N 21 mg/dl (norm. 7-18), Harnsäure 8,9 mg/dl (-7) andere Werte normal

2. Tag: leicht erhöhte Werte an Harnstoff-N und Harnsäure Protein 4,9 g/dl (6-8), Ca 7,8 mg/dl (8,7 - 10,5) pH 7,41, PCO_2 ; 49 mmHg, HCO_3 ; 31 mMol/l, BA + 5,4

3. Tag: Chlorid 96 mMol/l (97 - 108), Ca 7,8 mg/dl, Protein 4,9 g/dl andere Werte normal pH 7,49, PCO_2 ; 48 mmHg, HCO_3 ; 37, BA + 12,5

4. Tag: Harnsäure 8,9 mg/dl, Kalium 3,4 mMol/l, Ca 8 mg/dl Phosphor 2,3 mg/dl (2,5 - 4,5). Protein 4,9 g/dl andere Werte normal

Zusammenfassung:

Hohe tägliche Harnvolumina. Stabilisierte Metabolit-, Elektrolyt-Werte. Protein leicht niedriger. Überstellt auf die Allgemeinklinik am 4. postoperativen Tag = Ende der Beobachtung. Unkomplizierter Verlauf.

Die Komponenten der Lösungen können in vereinigter oder getrennter Form zur Verfügung gestellt werden. Selbstverständlich können die Lösungen der Erfindung zusätzliche Substanzen, wie z.B. pharmazeutische Präparate, Spurenelemente, lösliche und stabile Ca- und/oder Mg-Verbindungen umfassen. Zum Beispiel können Ca- und/oder Mg-Verbindungen oder -zusammensetzungen in einem Behältnis, wie z.B. einem flexiblen Beutel, getrennt von der Bicarbonatkomponente zur Verfügung gestellt werden.