

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202090151** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки  
**2020.06.19**

(22) Дата подачи заявки  
**2018.08.29**

(51) Int. Cl. *A61B 5/02* (2006.01)  
*A61K 31/04* (2006.01)  
*A61K 33/08* (2006.01)  
*A61M 1/10* (2006.01)  
*A61M 16/06* (2006.01)  
*A61M 16/10* (2006.01)

(54) **ПРИМЕНЕНИЕ ВДЫХАЕМОГО ОКСИДА АЗОТА (II) ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ, СВЯЗАННОЙ С ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЛЕГКИХ**

(31) **62/552,022; 62/611,325**

(32) **2017.08.30; 2017.12.28**

(33) **US**

(86) **PCT/US2018/048526**

(87) **WO 2019/046415 2019.03.07**

(71) Заявитель:

**БЕЛЛЕРОФОН ПУЛЬС  
ТЕКНОЛОДЖИС ЛЛС (US)**

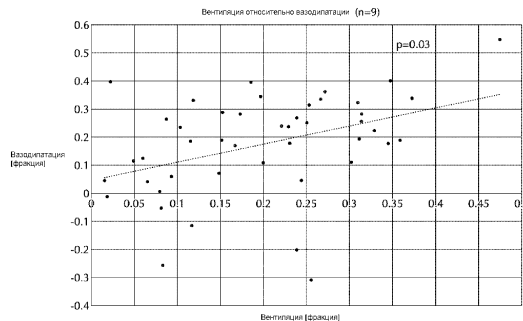
(72) Изобретатель:

**Куинн Дебора, Шах Парар (US)**

(74) Представитель:

**Нилова М.И. (RU)**

(57) В заявке описаны способы применения вдыхаемого оксида азота (II) для лечения легочной гипертензии и/или улучшения насыщения кислородом у пациента с несоответствием вентиляции-перфузии (V/Q) и/или легочной гипертензии, связанной с заболеванием легких.



**A1**

**202090151**

**202090151**

**A1**

## **ПРИМЕНЕНИЕ ВДЫХАЕМОГО ОКСИДА АЗОТА (II) ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ, СВЯЗАННОЙ С ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЛЕГКИХ**

### **ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ**

**[0001]** Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании предварительной заявки на патент № 62/552022, поданной 30 августа 2017 г., и предварительной заявки на патент № 62/611325, поданной 28 декабря 2017 г., содержание которых полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки.

### **ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ**

**[0002]** Принципы и варианты реализации настоящего изобретения в целом относятся к области доставки вдыхаемого оксида азота (II).

### **УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ**

**[0003]** Вдыхаемый оксид азота (II) (iNO) хорошо известен как эффективный вазодилататор для применения при детской легочной гипертензии, такой как персистирующая легочная гипертензия новорожденного (РРНН). Предполагалось, что iNO может быть эффективным вазодилататором для лечения различных типов легочной гипертензии (ЛГ), включая легочную артериальную гипертензию (ЛАГ) (I группа ВОЗ), ЛГ, связанную с заболеванием левых отделов сердца (2 группа ВОЗ), ЛГ, связанную с заболеванием легких и/или хронической гипоксемией (3 группа ВОЗ), хроническую тромбоэмболическую легочную гипертензию (4 группа ВОЗ) или ЛГ с неясными многофакторными механизмами (5 группа ВОЗ).

**[0004]** Соответственно, существует потребность в новых способах лечения, в которых iNO применяют для лечения ЛГ, связанной с заболеванием легких.

### **КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

**[0005]** Различные аспекты настоящего изобретения относятся к режимам дозирования iNO для лечения ЛГ, связанной с заболеванием легких.

**[0006]** Один аспект настоящего изобретения относится к способу улучшения насыщения кислородом у пациента с ЛГ и вентиляционно-перфузионным (V/Q) несоответствием.

**[0007]** Другой аспект настоящего изобретения относится к способу улучшения насыщения кислородом у пациента с ЛГ, связанной с заболеванием легких.

**[0008]** Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения ЛГ у пациента с V/Q несоответствием.

**[0009]** Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения ЛГ, связанной с заболеванием легких.

**[0010]** Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения ЛГ путем улучшения насыщения кислородом.

**[0011]** В одном или более вариантах реализации пациенту вводят эффективное количество iNO в дозе от примерно 5 до примерно 70 микрограммов NO на килограмм идеальной массы тела в час (мкг/кг ИдМТ/час). В одном или более вариантах реализации эффективное количество iNO находится в диапазоне от примерно 5 до примерно 60 мкг/кг ИдМТ/час, например, от примерно 20 до примерно 40 мкг/кг ИдМТ/час.

- [0012] В одном или более вариантах реализации iNO вводят пациенту во время первой половины вдоха.
- [0013] В одном или более вариантах реализации пациенту вводят эффективное количество iNO в комбинации с эффективным количеством длительной кислородной терапии (LTOT).
- [0014] В одном или более вариантах реализации iNO вводят в течение определенного минимального времени лечения, такого как примерно 1, примерно 2, примерно 3, примерно 4, примерно 5, примерно 6 или примерно 7 дней, или примерно 1, примерно 2, примерно 3, примерно 4, примерно 5, примерно 6, примерно 7 или примерно 8 недель, или примерно 1, примерно 2, примерно 3, примерно 4, примерно 5, примерно 6, примерно 7, примерно 8, примерно 9, примерно 10, примерно 12, примерно 18 или примерно 24 месяцев.
- [0015] В одном или более вариантах реализации iNO вводят в течение определенного времени каждый день, например, по меньшей мере примерно 1, примерно 2, примерно 3, примерно 4, примерно 5, примерно 6, примерно 7, примерно 8, примерно 9, примерно 10, примерно 11, примерно 12, примерно 16, примерно 18 или примерно 24 часов в день.
- [0016] В одном или более вариантах реализации пациент имеет низкую, среднюю или высокую вероятность ЛГ.
- [0017] В одном или более вариантах реализации пациент имеет ЛГ, связанную с заболеванием легких и/или хронической гипоксемией (3 группа ВОЗ).
- [0018] В одном или более вариантах реализации пациент имеет ЛГ, связанную с интерстициальным заболеванием легких (PH-ILD) 3 группы ВОЗ.
- [0019] В одном или более вариантах реализации пациент имеет ЛГ, связанную с идиопатическим легочным фиброзом (PH-IPF) 3 группы ВОЗ.
- [0020] В одном или более вариантах реализации пациент имеет ЛГ, связанную с хронической обструктивной болезнью легких (PH-COPD) 3 группы ВОЗ.
- [0021] В одном или более вариантах реализации пациент имеет ЛГ, связанную с отеком легких от высотной болезни.
- [0022] В одном или более вариантах реализации пациент имеет V/Q несоответствие.
- [0023] В одном или более вариантах реализации множество импульсов газа, содержащего NO, вводят пациенту в течение нескольких вдохов.
- [0024] В одном или более вариантах реализации газ, содержащий NO, не вводят пациенту по меньшей мере за один вдох из множества вдохов.
- [0025] В одном или более вариантах реализации максимальный период времени между последовательными импульсами газа, содержащего NO, не превышает примерно 30, примерно 25, примерно 20, примерно 15, примерно 14, примерно 13, примерно 12, примерно 11, примерно 10, примерно 9, примерно 8,5, примерно 8, примерно 7,5, примерно 7, примерно 6,5 или примерно 6 секунд.
- [0026] В одном или более вариантах реализации максимальное количество последовательных пропущенных вдохов не превышает трех, двух или одного вдоха.
- [0027] В одном или более вариантах реализации средний период времени между последовательными импульсами газа, содержащего NO, не превышает примерно 25, примерно 20, примерно 15, примерно 14, примерно 13, примерно 12, примерно 11, примерно 10, примерно 9, примерно 8,5, примерно 8, примерно 7,5, примерно 7, примерно 6,5 или примерно 6 секунд.

[0028] В одном или более вариантах реализации средний период времени между последовательными импульсами газа, содержащего NO, не превышает примерно 3, примерно 2,5, примерно 2, примерно 1,5 или примерно 1 вдохов.

[0029] В одном или более вариантах реализации по меньшей мере примерно 300, примерно 310, примерно 320, примерно 330, примерно 340, примерно 350, примерно 360, примерно 370, примерно 380, примерно 390, примерно 400, примерно 410, примерно 420, примерно 430, примерно 440, примерно 450, примерно 460, примерно 470, примерно 480, примерно 490, примерно 500, примерно 510, примерно 520, примерно 530, примерно 540, примерно 550, примерно 560, примерно 570, примерно 580, примерно 590, примерно 600, примерно 625, примерно 650, примерно 700, примерно 750, примерно 800, примерно 850, примерно 900, примерно 950 или примерно 1000 импульсов газа, содержащего NO, вводят пациенту каждый час.

[0030] В одном или более вариантах реализации введение iNO обеспечивает увеличение минимального уровня насыщения крови кислородом (SpO<sub>2</sub>) во время физической нагрузки после 4 недель введения iNO, например, по меньшей мере примерно 1, примерно 2, примерно 3, примерно 4, примерно 5 или примерно 6.

[0031] В одном или более вариантах реализации введение iNO обеспечивает увеличение среднего SpO<sub>2</sub> во время физической нагрузки после 4 недель введения iNO, например, по меньшей мере примерно 1, примерно 2, примерно 3, примерно 4, примерно 5 или примерно 6.

#### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

[0032] Материалы патента или заявки содержат по меньшей мере один чертеж, выполненный в цвете. Копии этого патента или публикации патентной заявки с цветными чертежами будут предоставлены Ведомством по запросу после уплаты необходимой пошлины.

[0033] Остальные признаки настоящего изобретения станут понятными из следующего письменного описания и прилагаемых фигур, на которых:

[0034] На ФИГ. 1 показан график визитов во время лечения для Части 2a клинического исследования по оценке применения iNO в трех частях;

[0035] На ФИГ. 2 показан график визитов во время лечения для Части 2b клинического исследования по оценке применения iNO в трех частях;

[0036] На ФИГ. 3 показаны данные по подбору дозы для визитов во время лечения для Части 3a клинического исследования по оценке применения iNO в трех частях;

[0037] На ФИГ. 4 показан график визитов во время лечения для Части 3b клинического исследования по оценке применения iNO в трех частях;

[0038] На ФИГ. 5 показана регионарная вазодилатация в легких первого пациента с PH-IPF, получающего iNO в дозе 75 мкг/кг ИдМТ/час;

[0039] На ФИГ. 6 показана регионарная вазодилатация в легких второго пациента с PH-IPF, получающего iNO в дозе 75 мкг/кг ИдМТ/час;

[0040] На ФИГ. 7 показана регионарная вазодилатация в легких третьего пациента с PH-IPF, получающего iNO в дозе 30 мкг/кг ИдМТ/час;

[0041] На ФИГ. 8 показана регионарная вазодилатация в легких четвертого пациента с PH-IPF, получающего iNO в дозе 30 мкг/кг ИдМТ/час;

[0042] На ФИГ. 9 показана вентиляция относительно вазодилатации у пациентов с PH-COPD во время ранней оценки iNO;

[0043] На ФИГ. 10 показано изменение в дистанции ходьбы в течение шести минут (6MWD) у субъектов с PH-COPD в начальный момент и в течение длительной терапии iNO;

[0044] На ФИГ. 11 показано систолическое легочное артериальное давление (sPAP) у субъектов с PH-COPD в начальный момент, в течение длительной терапии iNO и после прекращения длительной терапии iNO; и

[0045] На ФИГ. 12 показано TAPSE у пациентов с PH-COPD в начальный момент, в течение длительной терапии iNO и после прекращения длительной терапии iNO.

#### ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0046] Прежде чем описывать несколько примеров вариантов реализации настоящего изобретения, следует понимать, что настоящее изобретение не ограничено деталями конструкции или стадиями процесса, изложенными в последующем описании. Настоящее изобретение допускает другие варианты реализации и может быть применено на практике или осуществлено различными способами.

[0047] Неожиданно было обнаружено, что длительная терапия iNO в дозах ниже 75 мкг/кг ИдМТ/час обеспечивает улучшенное насыщение кислородом у пациентов с ЛГ, связанной с заболеванием легких. Ранее клиническое исследование показало, что доза iNO, составляющая 75 мкг/кг ИдМТ/час, была эффективной для лечения легочной артериальной гипертензии (ЛАГ), тогда как то же самое исследование показало, что доза iNO, составляющая 25 мкг/кг ИдМТ/час, была неэффективной. Соответственно, различные аспекты настоящего изобретения относятся к применению доз iNO ниже 75 мкг/кг ИдМТ/час для лечения ЛГ и/или улучшения оксигенации у пациентов с заболеванием легких и или V/Q несоответствием.

[0048] Поддержание и/или улучшение насыщения кислородом можно оценить с помощью многих измерений. Насыщение кислородом является показателем количества гемоглобина в крови, связанного с кислородом, и обычно предоставляется в процентах от оксигемоглобина к общему гемоглобину. SpO<sub>2</sub> является показателем насыщения кислородом в периферических капиллярах. Примерные методы измерения SpO<sub>2</sub> включают, но не ограничиваются ими, пульсоксиметрию. Другие параметры также можно применять для оценки оксигенации, такие как насыщение артериальной крови кислородом (SaO<sub>2</sub>) и/или парциальное давление кислорода в артериальной крови (PaO<sub>2</sub>). Кислородная десатурация относится к снижению насыщения кислородом, такому как снижение насыщения кислородом после выполнения пациентом теста по оценке физической нагрузки.

[0049] Насыщение кислородом может быть измерено до, во время или после теста по оценке физической нагрузки. Одним из подходов к оценке физической нагрузки является тест на ходьбу в течение шести минут, результатом которого является 6MWD. Другие измерения, которые можно применять для оценки физической нагрузки, включают, помимо прочего, челночный тест, уровень активности, принудительные упражнения, тест на максимальную нагрузку, беговую дорожку, велосипед и тест на сердечно-легочную нагрузку.

[0050] Соответственно, в одном или более вариантах реализации iNO-терапия поддерживает или улучшает один или более параметров, связанных с насыщением кислородом. В некоторых вариантах реализации поддержание параметра соответствует отсутствию изменений этого параметра в течение определенного периода времени. В некоторых вариантах реализации, если ожидается ухудшение параметра у пациента, не подвергавшегося лечению, с течением времени (*например*, ожидается, что насыщение

кислородом будет снижаться у пациентов с ЛГ, не подвергавшихся лечению), то поддержание параметра также включает клиническое ухудшение параметра, которое имеет меньшую величину, чем клиническое ухудшение, которое ожидается для пациента, не подвергавшегося лечению.

**[0051]** В одном или более вариантах реализации терапия iNO поддерживает или увеличивает насыщение кислородом (*например*, SpO<sub>2</sub>) в течение определенного периода времени, например, после введения iNO в течение 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30 дней, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или 16 недель или 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 18 или 24 месяцев или по меньшей мере 1, 2, 3, 4 или 5 лет.

**[0052]** В одном или более вариантах реализации насыщение кислородом у пациента не изменяется во время iNO-терапии, даже если ожидается, что насыщение кислородом у пациента, не подвергавшегося лечению, будет уменьшаться. В других вариантах реализации насыщение кислородом у пациента увеличивается в течение определенного периода времени. Примерное увеличение насыщения кислородом включает увеличение примерно на 0,1, примерно на 0,2, примерно на 0,3, примерно на 0,4, примерно на 0,5, примерно на 0,6, примерно на 0,7, примерно на 0,8, примерно на 0,9, примерно на 1, примерно на 1,5, примерно на 2, примерно на 2,5, примерно на 3, примерно на 3,5, примерно на 4, примерно на 5, примерно на 6, примерно на 7, примерно на 8, примерно на 9 или примерно на 10.

**[0053]** В одном или более вариантах реализации насыщение кислородом предложено как среднее насыщение кислородом во время теста физической нагрузки, такое как среднее SpO<sub>2</sub> во время 6MWT. В одном или более вариантах реализации насыщение кислородом предложено как минимальное насыщение кислородом во время теста физической нагрузки, такое как минимальный уровень SpO<sub>2</sub> во время 6MWT. Насыщение кислородом можно контролировать непрерывно или через определенные интервалы, например, каждую минуту, каждые 30 секунд, каждые 15 секунд, каждую секунду и т. д.

**[0054]** В одном или более вариантах реализации iNO-терапия в течение 4 недель обеспечивает среднее увеличение SpO<sub>2</sub> во время физической нагрузки в группе пациентов, по меньшей мере примерно на 1. В различных вариантах реализации среднее увеличение SpO<sub>2</sub> во время физических упражнений в группе пациентов после 4 недель iNO-терапии составляет по меньшей мере примерно 1, примерно 2, примерно 3, примерно 4, примерно 5 или примерно 6.

**[0055]** В одном или более вариантах реализации iNO-терапия в течение 4 недель обеспечивает среднее увеличение минимального уровня SpO<sub>2</sub> во время физической нагрузки в группе пациентов, по меньшей мере примерно на 1. В различных вариантах реализации среднее увеличение минимального уровня SpO<sub>2</sub> во время физической нагрузки в группе пациентов после 4 недель iNO-терапии составляет по меньшей мере примерно 1, примерно 2, примерно 3, примерно 4, примерно 5 или примерно 6.

**[0056]** В одном или более вариантах реализации iNO-терапия в течение 4 недель обеспечивает среднее увеличение SpO<sub>2</sub> во время физической нагрузки в группе пациентов, по меньшей мере примерно на 1. В различных вариантах реализации среднее увеличение SpO<sub>2</sub> во время физической нагрузки в группе пациентов после 4 недель iNO-терапии составляет по меньшей мере примерно 1, примерно 2, примерно 3, примерно 4, примерно 5 или примерно 6.

**[0057]** Один или более вариантов реализации настоящего изобретения также относятся к поддержанию и/или улучшению функции правого желудочка (RV) с применением длительной iNO-терапии. Поддержание и/или улучшение функции RV можно оценить с помощью эхокардиографических измерений. Одним из таких количественных подходов к оценке функции RV является измерение систолического смещения трикуспидального кольца (TAPSE). TAPSE оценивает систолическую функцию RV, измеряя уровень систолического смещения латерального кольца трикуспидального клапана в направлении к

вершине. Ранее была установлена превосходная корреляция между TAPSE и фракцией выброса RV, оцененной с помощью радионуклидной ангиографии, и этот подход является воспроизводимым и доказал, что он является мощным прогностическим фактором прогноза сердечной недостаточности. [Reference: Heart. 2006 Apr; 92(Suppl 1): i19–i26.]

**[0058]** Другие эхокардиографические измерения, которые можно применять для оценки поддержания и/или улучшения функции RV, включают, но не ограничиваются ими, фракционное изменение площади RV (RVFAC), sPAP, трикуспидальную кольцевую систолическую скорость (TASV) и индекс Tei.

**[0059]** Соответственно, в одном или более вариантах реализации iNO-терапия поддерживает или улучшает один или более из следующих параметров: TAPSE, RVFAC, sPAP, движение трикуспидального кольца, TASV и индекс Tei. В некоторых вариантах реализации поддержание параметра соответствует отсутствию изменений этого параметра в течение определенного периода времени. В некоторых вариантах реализации, если ожидается ухудшение параметра у пациента, не подвергавшегося лечению, с течением времени (*например*, ожидается, что TAPSE будет снижаться у пациентов с ЛГ, не подвергавшихся лечению), то поддержание параметра также включает клиническое ухудшение параметра, которое имеет меньшую величину, чем клиническое ухудшение, которое ожидается для пациента, не подвергавшегося лечению.

**[0060]** В одном или более вариантах реализации терапия iNO поддерживает или увеличивает TAPSE в течение определенного периода времени, например, после введения iNO в течение 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30 дней, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 недель или 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 18 или 24 месяцев или по меньшей мере 1, 2, 3, 4 или 5 лет.

**[0061]** В одном или более вариантах реализации TAPSE у пациента не изменяется во время iNO-терапии, даже если ожидается, что TAPSE у пациента, не подвергавшегося лечению, будет уменьшаться. В других вариантах реализации TAPSE увеличивается в течение определенного периода времени. Примерное увеличение TAPSE включает увеличение примерно на 1, примерно на 2, примерно на 3, примерно на 4, примерно на 5, примерно на 6, примерно на 7, примерно на 8, примерно на 9 или примерно на 10 мм. Примерное увеличение TAPSE также может быть выражено в процентах, например, увеличение примерно на 5, примерно на 10, примерно на 15, примерно на 20, примерно на 25, примерно на 30, примерно на 35, примерно на 40, примерно на 45, примерно на 50, примерно на 55, примерно на 60, примерно на 65 или примерно на 70%.

**[0062]** В одном или более вариантах реализации iNO-терапия в течение 1 недели обеспечивает среднее увеличение TAPSE в группе пациентов, по меньшей мере на 1 мм. В различных вариантах реализации среднее увеличение TAPSE в группе пациентов после 1 недели iNO-терапии составляет по меньшей мере примерно 1, примерно 2, примерно 3, примерно 4, примерно 5, примерно 6, примерно 7, примерно 8, примерно 9 или примерно 10 мм.

**[0063]** В одном или более вариантах реализации iNO-терапия в течение 1 недели обеспечивает среднее увеличение TAPSE в группе пациентов по меньшей мере на 5%. В различных вариантах реализации среднее увеличение TAPSE в группе пациентов после 1 недели iNO-терапии составляет по меньшей мере примерно 5, примерно 10, примерно 15, примерно 20, примерно 25, примерно 30, примерно 35, примерно 40, примерно 45, примерно 50, примерно 55, примерно 60, примерно 65 или примерно 70%.

**[0064]** В одном или более вариантах реализации iNO-терапия в течение 2 недель обеспечивает среднее увеличение TAPSE в группе пациентов по меньшей мере на 1 мм. В различных вариантах реализации среднее увеличение TAPSE в группе пациентов после 2 недель iNO-терапии составляет по

меньшей мере примерно 1, примерно 2, примерно 3, примерно 4, примерно 5, примерно 6, примерно 7, примерно 8, примерно 9 или примерно 10 мм.

[0065] В одном или более вариантах реализации iNO-терапия в течение 2 недель обеспечивает среднее увеличение TAPSE в группе пациентов по меньшей мере на 5%. В различных вариантах реализации среднее увеличение TAPSE в группе пациентов после 2 недель iNO-терапии составляет по меньшей мере примерно 5, примерно 10, примерно 15, примерно 20, примерно 25, примерно 30, примерно 35, примерно 40, примерно 45, примерно 50, примерно 55, примерно 60, примерно 65 или примерно 70%.

[0066] В одном или более вариантах реализации iNO-терапия в течение 4 недель обеспечивает среднее увеличение TAPSE в группе пациентов по меньшей мере на 1 мм. В различных вариантах реализации среднее увеличение TAPSE в группе пациентов после 4 недель iNO-терапии составляет по меньшей мере примерно 1, примерно 2, примерно 3, примерно 4, примерно 5, примерно 6, примерно 7, примерно 8, примерно 9 или примерно 10 мм.

[0067] В одном или более вариантах реализации iNO-терапия в течение 4 недель обеспечивает среднее увеличение TAPSE в группе пациентов по меньшей мере на 5%. В различных вариантах реализации среднее увеличение TAPSE в группе пациентов после 4 недель iNO-терапии составляет по меньшей мере примерно 5, примерно 10, примерно 15, примерно 20, примерно 25, примерно 30, примерно 35, примерно 40, примерно 45, примерно 50, примерно 55, примерно 60, примерно 65 или примерно 70%.

[0068] Кроме того, из-за взаимозависимости функции RV и функции левого желудочка (LV) улучшение функции RV также может улучшить функцию LV. Таким образом, iNO-терапию также можно применять для поддержания и/или улучшения функции LV у пациента.

[0069] Поддержание и/или улучшение LV можно оценить с помощью эхокардиографических измерений. Эхокардиографические измерения, которые можно применять для оценки поддержания и/или улучшения функции LV, включают, но не ограничиваются ими, LVEF, размер LV и скорость ранней диастолической релаксации LV.

[0070] Соответственно, в одном или более вариантах реализации iNO-терапия поддерживает или улучшает один или более из следующих параметров: LVEF, размер LV и скорость ранней диастолической релаксации LV. Как описано выше, в некоторых вариантах реализации поддержание параметра соответствует отсутствию изменений этого параметра в течение определенного периода времени. В некоторых вариантах реализации, если ожидается ухудшение параметра у пациента, не подвергавшегося лечению, с течением времени, то поддержание параметра также включает клиническое ухудшение параметра, которое имеет меньшую величину, чем клиническое ухудшение, которое ожидается для пациента, не подвергавшегося лечению.

[0071] В одном или более вариантах реализации пациент или группа пациентов имеют диагноз ЛГ. Пациенту(ам) может быть поставлен диагноз кардиологом, пульмонологом или другим врачом в соответствии с подходящими критериями с использованием таких методов, как эхокардиография, катетеризация правой стороны сердца (RHC) и т. д. Примеры таких критериев включают, но не ограничиваются ими, пациентов, которые имеют среднее легочное артериальное давление (mPAP) в состоянии покоя по меньшей мере 25 мм рт. ст., или скорость трикуспидальной регургитации, превышающую 2,9 м/с, или другие комбинации факторов, определенные соответствующим врачом. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определила пять категорий ЛГ: ЛАГ (1 группа ВОЗ); ЛГ, связанная с заболеванием левых отделов сердца (2 группа ВОЗ), ЛГ, связанная с заболеванием легких и/или



хронической гипоксемией (3 группа ВОЗ), хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (4 группа ВОЗ) или ЛГ с неясными многофакторными механизмами (5 группа ВОЗ).

[0072] Примеры пациентов 3 группы ВОЗ включают пациентов с PH-COPD и пациентов с интерстициальным заболеванием легких (ILD), таких как пациенты с PH-IPF. Другие примеры пациентов 3 группы ВОЗ включают пациентов с сочетанным фиброзом легких и эмфиземой (CPFE), хроническим воздействием высоты или другими заболеваниями легких, такими как нарушение дыхания во сне или пороки развития. COPD, ILD и другие заболевания легких могут быть диагностированы в соответствии с любым подходящим фактором или комбинацией факторов, таких как изложенные в руководствах Американского торакального общества. Одним из примеров набора критериев для диагностики COPD являются критерии согласно Глобальной инициативе по хронической обструктивной болезни легких (GOLD). По меньшей мере в одном варианте реализации пациент имеет PH-COPD. По меньшей мере в одном варианте реализации пациент имеет PH и ILD, например, пациент с PH-IPF. По меньшей мере в одном варианте реализации пациент имеет ЛГ, связанную с отеком легких от высотной болезни.

[0073] В одном или более вариантах реализации пациент имеет V/Q несоответствие.

[0074] В одном или более вариантах реализации пациент или группа пациентов имеет низкую, среднюю или высокую вероятность ЛГ, как определено с помощью эхокардиографии или другого подходящего метода. Один примерный набор критериев для оценки вероятности ЛГ изложен в Руководстве ESC/ERS 2015 по диагностике и лечению легочной гипертензии. По меньшей мере в одном варианте реализации пациент имеет низкую вероятность ЛГ согласно эхокардиографии. По меньшей мере в одном варианте реализации пациент имеет среднюю вероятность ЛГ согласно эхокардиографии. По меньшей мере в одном варианте реализации пациент имеет высокую вероятность ЛГ согласно эхокардиографии.

[0075] В одном или более вариантах реализации пациент был помещен в список ожидания трансплантации легкого, и iNO-терапию применяют для поддержания или улучшения функции RV и/или LV до трансплантации легкого. В других вариантах реализации пациент уже получил трансплантацию легкого.

[0076] Пациенты, нуждающиеся в трансплантации легких, подвергаются оценке и получают оценку распределения легких (LAS), с помощью которой оценивают тяжесть заболевания каждого кандидата и его или ее шансы на успех после трансплантации легкого. Пациенты с более высокой LAS получают более высокий приоритет для предложения пересадки легких, когда совместимое легкое становится доступным. Улучшение или поддержание сердечной функции (*например*, функции RV и/или LV) повышает вероятность того, что пациент выживет достаточно долго, чтобы получить пересадку легкого. Кроме того, улучшение или поддержание сердечной функции (*например*, функции RV и/или LV) улучшает прогноз пациента после трансплантации легкого. Соответственно, в одном или более вариантах реализации iNO-терапия может быть предоставлена пациентам из списка на трансплантацию легких, особенно пациентам из списка на трансплантацию легких, которые имеют ЛГ. Кроме того, в одном или более вариантах реализации iNO-терапия может влиять на один или более факторов, применяемых для определения LAS пациента, и, таким образом, iNO-терапия может изменять LAS пациента.

[0077] iNO можно вводить непрерывно или посредством серии импульсов или любым другим подходящим способом доставки iNO в легкие пациента. Примерные устройства для введения iNO описаны в патенте США № 5558083; патенте США № 7523752; патенте США № 8757148; патенте США № 8770199; патенте США № 8893717; патенте США № 8944051; публикации заявки на патент США № 2013/0239963; публикации заявки на патент США № 2014/0000596; и публикации заявки на патент США № 2016/0106949, содержание которых полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки.

**[0078]** В одном или более вариантах реализации iNO вводят с помощью устройства для доставки NO, в котором применяются цилиндры, содержащие NO и газ-носитель, такой как азот (N<sub>2</sub>). Примерные концентрации NO в цилиндрах включают, но не ограничиваются ими, концентрации в диапазоне от примерно 100 ppm до примерно 15000 ppm, например, примерно 100, примерно 200, примерно 300, примерно 400, примерно 500, примерно 600, примерно 700, примерно 800, примерно 900, примерно 1000, примерно 1500, примерно 2000, примерно 2500, примерно 3000, примерно 3500, примерно 4000, примерно 4500, примерно 5000, примерно 6000, примерно 7000, примерно 8000, примерно 9000, примерно 10000 или примерно 15000 ppm. В одном или более вариантах реализации концентрация NO в цилиндре составляет примерно 4880 ppm.

**[0079]** В одном или более вариантах реализации NO получают в клинике или в месте введения. Например, для получения NO можно применять различные химические реакции, такие как взаимодействие N<sub>2</sub> и кислорода (O<sub>2</sub>) в присутствии электрода или взаимодействие диоксида азота (II) (NO<sub>2</sub>) с восстановителем.

**[0080]** В одном или более вариантах реализации iNO вводят посредством серии импульсов. iNO может иметь определенный объем импульса, такой как примерно 0,1, примерно 0,2, примерно 0,3, примерно 0,4, примерно 0,5, примерно 0,6, примерно 0,7, примерно 0,8, примерно 0,9, примерно 1, примерно 1,5, примерно 2, примерно 3, примерно 4 или примерно 5 мл. Объем импульса может быть одинаковым от одного вдоха к следующему, или объем импульса может варьироваться в зависимости от частоты дыхания пациента и/или количества iNO, уже доставленного пациенту.

**[0081]** В одном или более вариантах реализации эффективное количество iNO находится в диапазоне от примерно 5 до примерно 70 мкг/кг ИдМТ/час. Идеальная масса тела пациента коррелирует с предполагаемым размером легких пациента и зависит от пола и роста пациента. В различных вариантах реализации доза iNO составляет примерно 5, примерно 10, примерно 15, примерно 20, примерно 25, примерно 30, примерно 35, примерно 40, примерно 45, примерно 50, примерно 55, примерно 60, примерно 65 или примерно 70 мкг/кг ИдМТ/час.

**[0082]** В одном или более вариантах реализации пациенту при каждом вдохе доставляют постоянную дозу iNO, такую как постоянная доза в нмоль/вдох, нг/вдох или мл/вдох. Примерные дозы включают примерно 10, примерно 20, примерно 30, примерно 40, примерно 50, примерно 60, примерно 70, примерно 80, примерно 90, примерно 100, примерно 150, примерно 200, примерно 300, примерно 400, примерно 500, примерно 600, примерно 700, примерно 800, примерно 900, примерно 1000 или примерно 1500 нмоль NO на вдох.

**[0083]** В одном или более вариантах реализации iNO вводят непрерывно с постоянной концентрацией. Например, iNO можно вводить с постоянной концентрацией, составляющей от примерно 1 ppm до примерно 100 ppm. В различных вариантах реализации доза iNO составляет примерно 1, примерно 2, примерно 3, примерно 4, примерно 5, примерно 10, примерно 15, примерно 20, примерно 25, примерно 30, примерно 35, примерно 40, примерно 45, примерно 50, примерно 55, примерно 60, примерно 65, примерно 70, примерно 75, примерно 80, примерно 85, примерно 90, примерно 95 или примерно 100 ppm.

**[0084]** В одном или более вариантах реализации необходимое количество газа вводят пациенту в течение нескольких вдохов способом, который не зависит от дыхательной схемы пациента. Например, доза iNO для пациента может быть назначена в пересчете на мкг/кг ИдМТ/час, таким образом, необходимое количество доставляется пациенту каждый час независимо от характера дыхания пациента или частоты дыхания. Устройство для доставки NO может иметь устройство ввода, такое как клавиатура, дисплей,

сенсорный экран или другой пользовательский интерфейс для введения данных о назначении для пациента. Количество NO во вдохе (например, ммоль NO, мг NO, мл газа, содержащего NO и т. д.) может быть рассчитано на основе дыхательной схемы пациента в настоящее время, и это количество NO может быть доставлено пациенту со следующим вдохом или с несколькими вдохами. Устройство для доставки NO может контролировать дыхательную схему или частоту дыхания пациента (или изменения в дыхательной схеме или частоте дыхания) и пересчитывать и/или иным образом корректировать количество NO-содержащего газа, которое доставляется при текущем дыхании или при последующем дыхании. Устройство доставки NO может иметь систему управления с соответствующим программным и/или аппаратным обеспечением (например, датчики расхода, датчики давления, процессоры, память и т. д.) для контроля дыхания, вычисления или иного определения количества доставляемого NO, и может быть связан с другими компонентами устройства для доставки NO (например, датчики расхода, датчики давления, клапаны, газопроводы и т. д.) для подачи газа, содержащего NO. Количество NO на вдох может быть рассчитано и/или скорректировано после каждого вдоха или может быть рассчитано и/или скорректировано с определенными интервалами, например, каждую минуту, каждые 10 минут, каждые 10 вдохов, каждые 100 вдохов и т. д.

**[0085]** В одном или более вариантах реализации iNO не доставляется пациенту при каждом вдохе, и по меньшей мере один вдох пропускается во время терапии iNO. Период времени между отдельными импульсами газа, содержащего NO, может варьироваться или может быть постоянным. В различных вариантах реализации могут быть предложены максимальный период времени между импульсами, максимальный средний период времени между импульсами и/или минимальная частота импульсов.

**[0086]** Различные ситуации могут привести к пропуску iNO на определенном вдохе. Например, можно применять режим периодического дозирования, при котором iNO вводят каждый  $n^{\text{й}}$  вдох, при этом  $n$  больше 1. В различных вариантах реализации  $n$  составляет примерно 1,01, примерно 1,1, примерно 1,2, примерно 1,3, примерно 1,4, примерно 1,5, примерно 1,6, примерно 1,7, примерно 1,8, примерно 1,9, примерно 2, примерно 2,5, примерно 3, примерно 4, примерно 5, примерно 6, примерно 7, примерно 8, примерно 9 или примерно 10. Когда  $n$  не является целым числом (например, 1,1 или 2,5),  $n$  может представлять собой среднее значение за несколько вдохов. Например, введение iNO каждые 2,5 вдоха показывает, что iNO вводят в среднем в 2 вдохах из каждых 5 вдохов (т.е.  $5/2 = 2,5$ ). Аналогичным образом, введение iNO каждые 1,1 вдоха указывает на то, что iNO вводят в среднем в 10 вдохах из каждых 11 вдохов (то есть  $11/10 = 1,1$ ). Аналогичные расчеты могут быть выполнены для других режимов периодического дозирования, где iNO вводят при каждом  $n$ -м вдохе, где  $n$  больше 1.

**[0087]** В одном или более вариантах реализации можно применять режим периодического дозирования, в котором пропускают предварительно определенные вдохи. Пропуск предварительно определенных вдохов может быть основан на предварительно определенных схемах, таких как пропуск каждого второго вдоха, пропуск каждого третьего вдоха, пропуск двух последовательных вдохов и доставка на третьем вдохе и т. д. Предварительно определенная схема может включать доставку газа, содержащего NO, на каждый  $n^{\text{й}}$  вдох, например, если  $n$  больше 1, например, примерно 1,01, примерно 1,1, примерно 1,2, примерно 1,3, примерно 1,4, примерно 1,5, примерно 1,6, примерно 1,7, примерно 1,8, примерно 1,9, примерно 2, примерно 2,5, примерно 3, примерно 4, примерно 5, примерно 6, примерно 7, примерно 8, примерно 9 или примерно 10.

**[0088]** В одном или более вариантах реализации пропускают один или более вдохов в определенный период времени. Например, 1, 2, 3, 4, 5 и т. д. вдохов можно пропустить каждый час, каждые 30 минут,

каждые 15 минут, каждые 10 минут, каждую минуту, каждые 30 секунд и т. д. В некоторых вариантах реализации всего лишь один вдох пропускают во время всей iNO-терапии. В других вариантах реализации во время iNO-терапии пропускают несколько вдохов.

**[0089]** В одном или более вариантах реализации можно применять режим периодического дозирования, в котором пропускают случайно выбранные вдохи. Пропуск случайно выбранных вдохов может быть определен в соответствии с генератором случайных чисел и/или может быть основан на текущих клинических состояниях, таких как характер дыхания пациента, частота дыхания пациента, количество iNO, которое было доставлено пациенту, прописанное пациенту количество iNO и т. д., и/или может основываться на настройках устройства для доставки NO, таких как минимальный объем импульса.

**[0090]** В одном или более вариантах реализации устройство для доставки NO может иметь минимальное количество газа, которое может быть доставлено при вдохе, например, минимальный объем импульса. Это минимальное количество газа может быть установлено пользователем или может быть минимальным пороговым значением, установленным спецификациями устройства для доставки NO. В одном или более вариантах реализации, когда количество газа, содержащего NO, которое должно быть доставлено пациенту на конкретном вдохе, меньше, чем минимальное количество газа на вдох (например, минимальный объем импульса), введение газа для этого вдоха пропускается. В одном или более вариантах реализации, когда вдох пропускается, вычисляется новое количество газа на вдох, и/или количество газа переносится и добавляется к количеству газа, которое должно быть подано в одном или более последующих вдохах.

**[0091]** В дополнение к примерным ситуациям, описанным выше, настоящее изобретение также охватывает другие ситуации, которые могут привести к пропуску одного или более вдохов во время iNO-терапии. Такие ситуации включают, но не ограничиваются ими, пропуск вдоха или паузу в iNO-терапии вследствие: замены или переключения цилиндра или картриджа с лекарственным средством; продувки устройства для доставки NO; взаимодействия с другими устройствами или системами доставки, такими как LTOT, постоянное положительное давление в дыхательных путях (CPAP), двухфазное положительное давление в дыхательных путях (BPAP) и т. д.; условий срабатывания сигнализации устройства для доставки NO, таких как апноэ, пустой цилиндр с лекарством/картридж, пустой аккумулятор и т. д.; или условий неисправности устройства для доставки NO.

**[0092]** В одном или более вариантах реализации существует максимальный период времени между последовательными импульсами газа, содержащего NO. Например, период времени между последовательными импульсами может изменяться или может быть постоянным, но может быть предусмотрен верхний предел, который предотвращает слишком длинный период между последовательными импульсами газа. В примерных вариантах реализации максимальный период времени между последовательными импульсами газа, содержащего NO, не превышает примерно 30, примерно 25, примерно 20, примерно 15, примерно 14, примерно 13, примерно 12, примерно 11, примерно 10, примерно 9, примерно 8,5, примерно 8, примерно 7,5, примерно 7, примерно 6,5 или примерно 6 секунд.

**[0093]** В одном или более вариантах реализации максимальный период времени между последовательными импульсами газа, содержащего NO, предложен в форме максимального количества вдохов. В примерных вариантах реализации максимальное количество последовательных пропущенных вдохов не превышает четырех, трех, двух или одного вдоха.

**[0094]** В одном или более вариантах реализации средний период времени между последовательными импульсами газа, содержащего NO, не превышает определенного периода времени, например, не превышает

примерно 30, примерно 25, примерно 20, примерно 15, примерно 14, примерно 13, примерно 12, примерно 11, примерно 10, примерно 9 примерно 8,5, примерно 8, примерно 7,5, примерно 7, примерно 6,5 или примерно 6 секунд. Снова, период времени между отдельными импульсами может изменяться или может быть одинаковым.

**[0095]** В одном или более вариантах реализации среднее количество последовательных пропущенных вдохов не превышает примерно 3, примерно 2,5, примерно 2, примерно 1,5, примерно 1 или примерно 0,5 вдохов.

**[0096]** В одном или более вариантах реализации частота введения импульсов предложена в форме количества импульсов в заданный период времени, например, импульсы в час. Например, в одном или более вариантах реализации пациенту вводят по меньшей мере примерно 300, примерно 310, примерно 320, примерно 330, примерно 340, примерно 350, примерно 360, примерно 370, примерно 380, примерно 390, примерно 400, примерно 410, примерно 420, примерно 430, примерно 440, примерно 450, примерно 460, примерно 470, примерно 480, примерно 490, примерно 500, примерно 510, примерно 520, примерно 530, примерно 540, примерно 550, примерно 560, примерно 570, примерно 580, примерно 590, примерно 600, примерно 625, примерно 650, примерно 700, примерно 750, примерно 800, примерно 850, примерно 900, примерно 950 или примерно 1000 импульсов газа, содержащего NO, в час.

**[0097]** Также можно применять более короткие периоды, и эти частоты импульсов также могут быть выражены в форме импульсов в минуту или другого периода времени. В одном или более вариантах реализации пациенту вводят по меньшей мере примерно 5, примерно 5,1, примерно 5,2, примерно 5,3, примерно 5,4, примерно 5,5, примерно 5,6, примерно 5,7, примерно 5,8, примерно 5,9 примерно 6, примерно 6,1, примерно 6,2, примерно 6,3, примерно 6,4, примерно 6,5, примерно 6,6, примерно 6,7, примерно 6,8, примерно 6,9 примерно 7, примерно 7,1, примерно 7,2, примерно 7,3, примерно 7,4, примерно 7,5, примерно 7,6, примерно 7,7, примерно 7,8, примерно 7,9 примерно 8, примерно 8,1, примерно 8,2, примерно 8,3, примерно 8,4, примерно 8,5, примерно 8,6, примерно 8,7, примерно 8,8, примерно 8,9 примерно 9, примерно 9,5, примерно 10, примерно 10,5, примерно 11, примерно 11,5, примерно 12, примерно 12,5, примерно 13, примерно 13,5, примерно 14, примерно 14,5, примерно 15, примерно 16, примерно 17, примерно 18, примерно 19 или примерно 20 импульсов в минуту.

**[0098]** В одном или более вариантах реализации iNO вводят в течение определенного времени ежедневно. Например, iNO можно вводить в течение по меньшей мере примерно 1 часа в день. В различных вариантах реализации iNO вводят в течение по меньшей мере примерно 1, примерно 2, примерно 3, примерно 4, примерно 5, примерно 6, примерно 7, примерно 8, примерно 9, примерно 10, примерно 11, примерно 12, примерно 16, примерно 18 или примерно 24 часов в день.

**[0099]** В одном или более вариантах реализации iNO вводят в течение определенного времени лечения. Например, iNO можно вводить в течение по меньшей мере примерно 2 дней. В различных вариантах реализации iNO вводят в течение по меньшей мере примерно 2, примерно 3, примерно 4, примерно 5, примерно 6 или примерно 7 дней или примерно 1, примерно 2, примерно 3, примерно 4, примерно 5, примерно 6, примерно 7 или примерно 8 недель или примерно 1, примерно 2, примерно 3, примерно 4, примерно 5, примерно 6, примерно 7, примерно 8, примерно 9, примерно 10, примерно 11, примерно 12, примерно 18 или примерно 24 месяцев или 1, 2, 3, 4 или 5 лет.

**[00100]** В одном или более вариантах реализации пациент также получает длительную кислородную терапию (LTOT). В различных вариантах реализации LTOT вводят в течение по меньшей мере примерно 1, примерно 2, примерно 3, примерно 4, примерно 5, примерно 6, примерно 7, примерно 8, примерно 9,

примерно 10, примерно 11, примерно 12, примерно 16, примерно 18 или примерно 24 часов в день. В различных вариантах реализации LTOT вводят в дозе от примерно 0,5 л/мин до примерно 10 л/мин, например, примерно 0,5, примерно 1, примерно 1,5, примерно 2, примерно 2,5, примерно 3, примерно 4, примерно 5, примерно 6, примерно 7, примерно 8, примерно 9 или примерно 10 л/мин. LTOT можно вводить непрерывно или посредством импульсов.

## ПРИМЕРЫ

### Пример 1 - Эффект iNO -терапии на вазодилатацию и гемодинамику у пациентов с PH-IPF

#### Дизайн исследования

**[00101]** Это исследование представляло собой предварительное, состоящее из трех частей клиническое исследование для оценки влияния импульсного введения iNO на функциональные параметры визуализации легких у субъектов с PH-COPD на LTOT (часть 1), с PH-IPF на LTOT (часть 2 и часть 3) (IK-7002-COPD-006; NCT02267655). Задача данного предварительного исследования состояла в том, чтобы изучить возможность применения компьютерной томографии высокого разрешения (HRCT) для измерения изменений функциональных параметров респираторной визуализации как функции краткосрочного введения iNO с применением импульсного устройства для доставки NO у субъектов с PH-IPF (часть 2 и часть 3) на LTOT. Первичной конечной точкой в данном предварительном исследовании является изменение объема долевой крови от исходного уровня при общей емкости легких (TLC) после импульсного введения iNO (часть 1), iNO или плацебо (часть 2a) и после 4 недель лечения iNO (часть 3b) как измерено по HRCT.

**[00102]** Вторичные конечные точки части 2a (краткосрочно; плацебо относительно iNO 75 мкг/кг ИдМТ/час) представляли собой изменения по шкале Borg CR10 в усталости ног и одышке, изменения согласно опроснику дыхания и изменения в функции правого желудочка и левого желудочка.

**[00103]** Вторичные конечные точки части 2b (длительное дозирование) представляли собой изменения в 6MWT по шкале Borg CR10 в усталости ног и одышке, и SpO<sub>2</sub> в начале и в конце 6MWT, и симптомы, оцененные с помощью опросника, через 4 недели после применения iNO в дозе 75 мкг/кг ИдМТ/час и через 2 недели после прекращения iNO.

**[00104]** Вторичные конечные точки части 3b (длительное дозирование) представляли собой изменения в 6MWT по шкале Borg CR10 в усталости ног и одышке, и SpO<sub>2</sub> в начале и в конце 6MWT, и симптомы, оцененные с помощью опросника, через 4 недели после применения iNO в дозе 30 мкг/кг ИдМТ/час.

**[00105]** Конечные точки безопасности в данном исследовании представляют собой следующие:

1. Частота и тяжесть возникающих во время лечения нежелательных явлений (НЯ), в том числе связанных с дефектом устройства;
  2. Появление уровней MetHb > 7,0%;
  3. Новые симптомы, которые могут быть связаны с возобновлением симптомов ЛГ, связанных с временной недавней отменой исследуемого лекарственного средства (то есть симптомы, возникающие в течение 20 минут после недавней отмены и включающие симптомы, связанные с неисправностью или отказом исследуемого медицинского устройства): системная кислородная десатурация артериальной крови, гипоксемия, брадикардия, тахикардия, системная гипотензия, состояние, близкое к обмороку, обморок, фибрилляция желудочков и/или остановка сердца;
  4. Новые или ухудшающиеся симптомы левосторонней сердечной недостаточности или отека легких;
- и

5. Любое уменьшение системной оксигенации, измеренное по насыщению кислородом артериальной крови с помощью пульсоксиметрии (SpO<sub>2</sub>), то есть гипоксия или снижение насыщения кислородом, которое считается исследователем клинически значимым.

[00106] Оно представляло собой предварительное клиническое исследование для оценки возможности применения HRCT для измерения фармакодинамических эффектов краткосрочного импульсного введения iNO с применением устройства для импульсной доставки NO у субъектов с PH-IPF (часть 2 и часть 3) на LTOT.

[00107] В части 2b и части 3b изменение в 6MWT по шкале Borg CR10 в усталости ног и одышке, и SpO<sub>2</sub> в начале и в конце 6MWT, и симптомы, оцененные с помощью опросника, применяли для оценки эффектов длительного импульсного введения iNO с применением устройства импульсной доставки NO у субъектов с ЛГ, связанной с IPF, на LTOT.

[00108] Во второй части исследования требовались субъекты с тяжелой ЛГ, поэтому ЛГ в части 2 определяли как sPAP  $\geq$  50 мм рт. ст., с помощью 2-D эхокардиограммы. В части 3 ЛГ определяли как sPAP  $\geq$  35 мм рт. ст. с помощью эхокардиограммы (часть 3).

[00109] Первоначальный протокол предполагал, что 4 субъекта будут зачислены в часть 2. Однако во время проведения части 2 исследования, после включения в исследование 2 субъектов, было замечено, что из двух включенных пациентов с IPF оба страдали от внезапного увеличения PAP после прекращения применения iNO в дозе 75 мкг/кг ИдМТ/час. Было принято решение временно прекратить набор. Один из 2 субъектов завершил 4 недели длительного применения в части 2b.

[00110] После корректировки в общей сложности в 3 части участвовало 2 субъекта. Доза в части 3 была ниже, чем в части 2, и каждому субъекту подбирали оптимальную дозу, определенную исследователем. Доза iNO была снижена, чтобы предотвратить внезапные колебания PAP. Дозу контролировали с помощью RHC на месте. Исследователь обнаружил, что обоим следующим 2 субъектам можно подобрать введение iNO в безопасной дозе 30 мкг/кг ИдМТ/час. Эта доза была использована у этих 2 субъектов в части 3.

[00111] 2 субъекта, включенные в часть 2, были случайным образом распределены в части 2a по 1 из 2 последовательностей для получения iNO с применением концентрации NO в цилиндре (4880 ppm) в дозе 75 мкг/кг ИдМТ/час или плацебо в дозе 75 мкг/кг ИдМТ/час. На ФИГ. 1 показано расписание визитов во время лечения для части 2a.

[00112] Один пациент из части 2a включен в часть 2b. Во время части 2b пациент получал iNO, используя концентрацию NO в цилиндре (4880 ppm) в дозе 75 мкг/кг ИдМТ/час в течение 4 недель в течение по меньшей мере 12 часов в день. Расписание визитов во время лечения для части 2b приведено на ФИГ. 2.

[00113] 2 субъекта, включенные в часть 3a, получали три разные дозы iNO с применением концентрации NO в цилиндре (4880 ppm) в дозе 5 мкг/кг ИдМТ/час, 10 мкг/кг ИдМТ/час и 30 мкг/кг ИдМТ/час, все с LTOT. Для каждой дозы изменение давления PAP и изменение сердечного выброса оценивали с помощью RHC. После каждой дозы исследователь мог решить, продолжать введение следующей дозы или нет. На ФИГ. 3 показаны подробности подбора дозы при визите во время лечения для части 3a.

[00114] 2 пациента из части 3a включены в часть 3b. Во время части 3b пациенты получали iNO, используя концентрацию NO в цилиндре (4880 ppm) в дозе 30 мкг/кг ИдМТ/час. У одного субъекта присутствовала непереносимость устройства, и он прекратил лечение через 2 недели. На ФИГ. 4 показан график визитов во время лечения для части 3b.

**[00115]** Исследуемая популяция состояла из субъектов  $\geq 40$  лет,  $\leq 80$  лет, с подтвержденным диагнозом IPF (часть 2 и часть 3), которые получают LTOT и имеют ЛГ. Всего было зачислено 4 субъекта.

**[00116]** Исследование включало следующие критерии включения для части 2 и части 3:

1. Пациентам поставлен диагноз IPF, установленный ответственным и опытным врачом-пульмонологом и основанный на:
  - i. HRCT: обычная интерстициальная пневмония
  - ii. FVC: 50-90% от предполагаемого FVC
2. ЛГ определяется как sPAP  $\geq 50$  мм рт. ст. с помощью эхокардиограммы (часть 2), и sPAP  $\geq 35$  мм рт. ст. с помощью эхокардиограммы или катетеризации правой части сердца (часть 3). Если в части 3а визит скрининга и визит во время лечения выполняются в один и тот же день, для подтверждения соответствия критериям должны быть доступны документированные результаты с помощью эхокардиограммы или RHC в течение 12 месяцев до визита скрининга.
3. Возраст  $\geq 40$  лет
4. Получение LTOT в течение  $\geq 3$  месяцев
5. Женщины с репродуктивным потенциалом должны иметь отрицательный тест на беременность в моче.
6. Подписанное информированное согласие до начала каких-либо обязательных для исследования процедур или оценок
7. ИМТ  $\leq 35$  (только часть 3)

**[00117]** Исследование включало следующие критерии исключения для части 2 и части 3. Субъекты, которые соответствуют любому из следующих критериев, не имели права на зачисление:

1. Пациенты с текущим обострением или обострением IPF в течение последних 30 дней.
2. Клинически значимое заболевание клапана сердца, которое может способствовать ЛГ, включая легкий или более тяжелый порок клапанов аорты (аортальный стеноз или регургитация) и/или умеренный или более тяжелый порок митрального клапана (митральный стеноз или регургитация) или статус после замены митрального клапана
3. Применение в течение 30 дней после скрининга или текущее применение одобренных специфических лекарственных средств против ЛГ (ингибитор ERA или PDE-5 или пероральный, ингаляционный, подкожный или внутривенный простациклин или аналог простациклина)
4. Применение исследуемых лекарственных средств или устройств в течение 30 дней до включения в исследование
5. Любое основное медицинское или психиатрическое состояние, которое, по мнению исследователя, делает субъект неподходящим кандидатом для исследования

#### Результаты

**[00118]** Как видно из приведенного выше описания, пациенты с RH-IPF были подвергнуты краткосрочному и длительному лечению с помощью iNO. Во время длительной фазы оценивали вазодилатацию и гемодинамику. Во время длительной фазы основное внимание уделялось физической нагрузке. Насыщение кислородом во время упражнений оценивали как на исходном уровне, так и после 4 недель длительного лечения с помощью iNO. Как в краткосрочной, так и в длительной фазах оценивали дозы iNO, составляющие 30 и 75 мкг/кг ИдМТ/час.



[00119] Таблица 1 ниже показывает краткосрочное влияние iNO на объем кровеносных сосудов, а также sPAP.

**Таблица 1: Изменения в объеме кровеносных сосудов и sPAP у субъектов с PH-IPF**

	Пациент 1	Пациент 2	Пациент 3	Пациент 4
Доза iNO (мкг/кг ИдМТ/час)	75	75	30	30
Раннее изменение объема кровеносного сосуда (%)	14,0 ± 4,7	34,2 ± 7,6	2,8 ± 3,0	10,1 ± 3,4
Раннее изменение sPAP (%)	-9,3	-9,7	-14,3	-23,3

[00120] Как видно из таблицы 1, увеличение объема кровеносных сосудов намного выше для дозы iNO 75 мкг/кг ИдМТ/час по сравнению с дозой iNO 30 мкг/кг ИдМТ/час. Однако влияние на sPAP является аналогичным или сдвинуто в сторону более низкой дозы iNO, равной 30 мкг/кг ИдМТ/час.

[00121] Оценка регионарной вазодилатации позволяет лучше понять влияние доз iNO 30 мкг/кг ИдМТ/час относительно 75 мкг/кг ИдМТ/час. Как видно на фиг. 5 и 6, целевая вазодилатация практически отсутствует при дозе iNO 75 мкг/кг ИдМТ/час (пациенты 1 и 2), где по существу все легкое окрашено зеленым. Однако, как показано на фиг. 7 и 8, присутствует явное нацеливание лекарственного средства для более низкой дозы iNO 30 мкг/кг ИдМТ/час (пациенты 3 и 4), где только части легкого являются зелеными, а другие остаются неизменными (серого цвета) или демонстрируют некоторое уменьшение кровотока (красный/оранжевый). Это соответствует общей вазодилатации, составляющей 14,2-34,2% для дозы iNO, соответствующей 75 мкг/кг ИдМТ/час, и составляющей более умеренное значение 2,8-10,1% для более низкой дозы iNO, соответствующей 30 мкг/кг ИдМТ/час.

**Таблица 2: Минимальный уровень SpO2 и средний уровень SpO2 у субъектов с PH-IPF**

	Пациент 1		Пациент 3	
	Исходный уровень	4 недели	Исходный уровень	4 недели
Доза iNO (мкг/кг ИдМТ/час)	75		30	
Минимальный уровень SpO2	76	79	83	89
Средний уровень SpO2	89,4	86,6	88,9	95,7

[00122] Как видно из таблицы 2, наблюдается гораздо большее улучшение минимального уровня SpO2 при дозе iNO, составляющей 30 мкг/кг ИдМТ/час, по сравнению с дозой iNO, составляющей 75 мкг/кг ИдМТ/час. Кроме того, средний SpO2 фактически уменьшается для дозы iNO, составляющей 75 мкг/кг ИдМТ/час, в то время как средний SpO2 увеличивается для дозы iNO, составляющей 30 мкг/кг ИдМТ/час. Эти результаты согласуются с нецелевой вазодилатацией, наблюдаемой для дозы iNO, составляющей 75

мкг/кг ИдМТ/час, что приводит к неспособности поддерживать соответствие V/Q и, таким образом, уровни насыщения кислородом во время физической нагрузки.

[00123] Результаты показывают, что в группе 3 с ЛГ доза iNO должна быть ниже, поскольку селективная вазодилатация не может поддерживаться при более высокой дозе iNO, соответствующей 75 мкг/кг ИдМТ/час.

[00124] Таблица 3 ниже показывает результаты TAPSE для двух субъектов с PH-IPF в этом исследовании. Субъект 1 получал импульсное введение iNO в дозе 75 мкг/кг ИдМТ/час в течение 4 недель, а субъект 3 получал импульсное введение iNO в дозе 30 мкг/кг ИдМТ/час в течение 4 недель.

**Таблица 3: Изменения в TAPSE у субъектов с PH-IPF в течение длительной iNO-терапии**

CRF ID	TAPSE			
	Исходный уровень	4 недели	Увеличение	% изменения
Субъект 1	14	17	3	21%
Субъект 3	25	28	4	12%
Среднее	20	23	3	15%

[00125] Как видно из таблицы 3, эти результаты показывают, что длительная импульсная терапия iNO увеличивала TAPSE у обоих субъектов с PH-IPF. Это увеличение TAPSE указывает на улучшение функции RV. Однако, как объяснено выше, доза iNO должна быть ниже 75 мкг/кг ИдМТ/час для обеспечения селективной вазодилатации.

#### Пример 2 - Влияние длительной iNO-терапии на функцию RV у субъектов с PH-COPD

[00126] Это исследование представляет собой открытое исследование фазы I iNO-терапии у пациентов с PH-COPD (PULSE-COPD-007; NCT03135860). Первичным результатом этого исследования является изменение объема долевого крови при общей емкости легких с помощью iNO, и изменение объема долевого крови с помощью iNO после 4 недель лечения с применением iNO, измеренное с помощью HRCT.

[00127] Субъекты имели подтвержденный диагноз COPD согласно критериям по Глобальной инициативе по хронической обструктивной болезни легких (GOLD). Субъекты также имели sPAP  $\geq$  38 мм рт. ст., измеренный с помощью эхокардиограммы, ожидаемый пост-бронходилатационный FEV1/FVC  $<$  0,7 и FEV1  $<$  60%. Всем субъектам было не менее 40 лет, и они являлись курильщиками в настоящее время или ранее, по крайней мере, имеющими 10 условных лет курения табачных сигарет до начала исследования. Все субъекты также получали LTOT в течение по меньшей мере 3 месяцев по меньшей мере 10 часов в день.

[00128] Субъекты с PH-COPD получали импульсную iNO-терапию в течение 4 недель в течение по меньшей мере 12 часов в день. iNO вводили, используя концентрацию NO в цилиндре, составляющую 4880 ppm.

[00129] Таблица 4 ниже показывает результаты TAPSE для четырех субъектов с PH-COPD в этом исследовании. Этим субъектам был поставлен диагноз PH-COPD, и они получали 4 недели лечения с применением iNO в дозе 30 мкг/кг ИдМТ/час. Результаты подтверждают увеличение TAPSE, которое коррелирует с функцией RV.

**Таблица 4: Изменения в TAPSE у субъектов с PH-COPD в течение длительной iNO-терапии**

CRF ID	TAPSE			
	Исходный уровень	4 недели	Увеличение	% изменения
Субъект 1	11	18	7	67%
Субъект 6	23	28	5	22%
Субъект 7	16	18	2	13%
Субъект 12	14	14	0	0%
<b>Среднее</b>	16	20	4	25%

[00130] Как видно из таблицы 4, эти результаты показывают, что длительная импульсная терапия iNO увеличивала TAPSE у трех субъектов, и TAPSE не изменилось у четвертого субъекта. Это увеличение TAPSE указывает на улучшение функции RV у трех субъектов и поддержание функции RV у четвертого субъекта. В целом, среднее увеличение TAPSE на 25% у всех четырех субъектов показывает, что iNO-терапия улучшает и/или поддерживает функцию RV.

[00131] Краткосрочная оценка с применением iNO у девяти субъектов с PH-COPD показала статистически значимое увеличение (в среднем 4,2%) объема кровеносных сосудов на iNO. Как показано на ФИГ. 9, корреляция вентиляция-вазодилатация была значимой ( $p = 0,03$ ), что указывало на целевую доставку в хорошо вентилируемые альвеолы.

[00132] Был проведен дополнительный анализ семи субъектов с PH-COPD, которые завершили 4 недели лечения iNO в дозе 30 мкг/кг ИдМТ/час. Суммарные данные исходных параметров, параметров краткосрочной и длительной терапии для этих пациентов показаны в Таблице 5 ниже. Результаты 6MWD и sPAP также представлены на фиг. 10 и 11, соответственно.

**Таблица 5: Изменения после краткосрочной терапии в объеме кровеносных сосудов и изменения sPAP и 6MWD у субъектов с PH-COPD после длительной терапии**

	#1	#2	#3	#4	#5	#6	#7
№ субъекта	001	007	006	012	010	013	014
Возраст (г)/Пол	52/М	62/М	59/Ж	60/М	62/М	72/М	79/М
Соответствие режима лечения (ч/день)	19,9	9,9	9	23,2	11,9	16,1	17,2
<b>Раннее изменение объема кровеносного сосуда %</b>	6,2±1,6	3,3±2,1	6,6±4,5	9,7±3,5	-1,0±4,0	н/о*	2,7±0,4
Длительное изменение sPAP (мм рт. ст.)							
Исходный уровень	94	47	55	78	40	46	62
4 недели iNO	69	37	40	74	30	34	54

Изменение sPAP (мм рт. ст.)	-25	-10	-15	-4	-10	-12	-8
% изменения	-27%	-21%	-27%	-5%	-25%	-26%	-13%
Длительное изменение 6MWD (метры)							
Исходный уровень	200	184	478	80	470	343	142
2 недели iNO	335	263	493	115	495	400	173
Изменение от исходного уровня	+135	+79	+15	+35	+25	+57	+32
4 недели iNO	335	195	480	77	498	423	242
Изменение от исходного уровня	+135	+11	+2	-3	+28	+80	+100

\* Ошибка метода во время испытания

[00133] iNO в дозе 30 мкг/кг ИдМТ приводит к значительному увеличению 6MWD (фиг. 10) и снижению sPAP, измеренному с помощью эхокардиограммы (фиг. 11). Как показано на фиг. 10, изменение в 6MWD после 2 недель iNO-терапии составляет +53,9 метра ( $p = 0,02$ ). Аналогичным образом, изменение в 6MWD после 4 недель iNO-терапии составляет +50,7 метра ( $p = 0,04$ ). В литературе, 27-54 метровые улучшения в 6MWD считаются клинически значимыми, что измеряется посредством восприятия улучшений пациентами.

[00134] Как показано на фиг. 11, sPAP на исходном уровне составляло 60,3 мм рт. ст. После 4 недель iNO-терапии sPAP составил 48,3 мм рт. ст. [снижение на 12,0 мм рт. ст.; снижение на 19,9%] ( $p = 0,02$ ). Через 4 недели после прекращения iNO-терапии sPAP увеличился до 58,0 мм рт. ст.

[00135] Снижение sPAP коррелировало с тенденцией улучшения функции RV, измеренной посредством TAPSE, как показано на фиг. 12. Исходное TAPSE составляло 18,8 (N = 6), TAPSE после длительной iNO-терапии составляло 21,3 (N = 7), а TAPSE после прекращения iNO-терапии составляло 19,0 (N = 5). Эти результаты также подтверждают, что iNO-терапия улучшает и/или поддерживает функцию RV.

[00136] В данном описании ссылка на «один вариант реализации», «определенные варианты реализации», «различные варианты реализации», «один или более вариантов реализации» или «вариант реализации» означает, что конкретный признак, структура, материал или характеристика, описанные в связи с вариантом реализации, включены по меньшей мере в один вариант реализации изобретения. Таким образом, появление фраз, таких как «в одном или более вариантах реализации», «в определенных вариантах реализации», «в различных вариантах реализации», «в одном варианте реализации» или «в варианте реализации» в различных местах в данном описании, не обязательно относится к тому же варианту реализации изобретения. Кроме того, конкретные признаки, структуры, материалы или характеристики могут быть объединены любым подходящим способом в одном или нескольких вариантах реализации.

[00137] Хотя в настоящем изобретении предоставлено описание со ссылкой на конкретные варианты реализации, следует понимать, что эти варианты реализации являются просто иллюстрацией принципов и применений изобретения. Специалистам в данной области техники будет очевидно, что различные модификации и изменения могут быть сделаны в настоящем изобретении без отклонения от его сущности и объема. Таким образом, предполагается, что настоящее изобретение включает в себя модификации и вариации, которые находятся в пределах объема прилагаемой формулы изобретения и ее эквивалентов.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ улучшения насыщения кислородом у пациента с легочной гипертензией и вентиляционно-перфузионным (V/Q) несоответствием, включающий:  
введение эффективного количества вдыхаемого оксида азота (II) (iNO) нуждающемуся в этом пациенту, при этом iNO вводят в дозе от примерно 5 до примерно 70 мкг/кг ИдМТ/час в течение по меньшей мере 2 недель.
2. Способ улучшения насыщения кислородом у пациента с легочной гипертензией, связанной с заболеванием легких, включающий:  
введение эффективного количества вдыхаемого оксида азота (II) (iNO) нуждающемуся в этом пациенту, при этом iNO вводят в дозе от примерно 5 до примерно 70 мкг/кг ИдМТ/час в течение по меньшей мере 2 недель.
3. Способ лечения легочной гипертензии у пациента с вентиляционно-перфузионным (V/Q) несоответствием, включающий:  
введение эффективного количества вдыхаемого оксида азота (II) (iNO) нуждающемуся в этом пациенту, при этом iNO вводят в дозе от примерно 5 до примерно 70 мкг/кг ИдМТ/час в течение по меньшей мере 2 недель.
4. Способ лечения легочной гипертензии, связанной с легочным заболеванием, включающий:  
введение эффективного количества вдыхаемого оксида азота (II) (iNO) нуждающемуся в этом пациенту, при этом iNO вводят в дозе от примерно 5 до примерно 70 мкг/кг ИдМТ/час в течение по меньшей мере 2 недель.
5. Способ лечения легочной гипертензии, связанной с легочным заболеванием, посредством улучшения насыщения кислородом, включающий:  
введение эффективного количества вдыхаемого оксида азота (II) (iNO) нуждающемуся в этом пациенту, при этом iNO вводят в дозе от примерно 5 до примерно 70 мкг/кг ИдМТ/час в течение по меньшей мере 2 недель.
6. Способ по любому из пп. 1-5, отличающийся тем, что iNO вводят пациенту во время первой половины вдоха.
7. Способ по любому из пп. 1-6, отличающийся тем, что iNO вводят в комбинации с эффективным количеством длительной кислородной терапии (LTOT).
8. Способ по любому из пп. 1-7, отличающийся тем, что iNO вводят в течение по меньшей мере 2 часов в день.
9. Способ по любому из пп. 1-8, отличающийся тем, что iNO вводят в течение по меньшей мере 6 часов в день.

10. Способ по любому из пп. 1-9, отличающийся тем, что iNO вводят в течение по меньшей мере 12 часов в день.
11. Способ по любому из пп. 1-10, отличающийся тем, что пациент имеет легочную гипертензию, связанную с интерстициальным заболеванием легких (PH-ILD) 3 группы ВОЗ.
12. Способ по любому из пп. 1-10, отличающийся тем, что пациент имеет легочную гипертензию, связанную с идиопатическим легочным фиброзом (PH-IPF) 3 группы ВОЗ.
13. Способ по любому из пп. 1-10, отличающийся тем, что пациент имеет легочную гипертензию, связанную с хронической обструктивной болезнью легких (PH-COPD) 3 группы ВОЗ.
14. Способ по любому из пп. 1-13, отличающийся тем, что iNO вводят в течение по меньшей мере 4 недель.
15. Способ по любому из пп. 1-14, отличающийся тем, что iNO вводят в течение по меньшей мере 3 месяцев.
16. Способ по любому из пп. 1-15, отличающийся тем, что iNO вводят в дозе от примерно 15 мкг/кг ИдМТ/час до примерно 45 мкг/кг ИдМТ/час.
17. Способ по любому из пп. 1-16, отличающийся тем, что iNO вводят в дозе примерно 30 мкг/кг ИдМТ/час.
18. Способ по любому из пп. 1-17, отличающийся тем, что введение iNO обеспечивает увеличение минимального уровня SpO<sub>2</sub> в тесте на ходьбу в течение шести минут (6MWT) после 4 недель введения iNO.
19. Способ по любому из пп. 1-18, отличающийся тем, что введение iNO обеспечивает увеличение среднего уровня SpO<sub>2</sub> в тесте на ходьбу в течение шести минут (6MWT) после 4 недель введения iNO.
20. Способ лечения легочной гипертензии, связанной с легочным заболеванием, включающий: введение эффективного количества вдыхаемого оксида азота (II) (iNO) нуждающемуся в этом пациенту, при этом iNO вводят в дозе от примерно 10 до примерно 70 мкг/кг ИдМТ/час в течение по меньшей мере 2 недель.
21. Способ лечения легочной гипертензии, связанной с интерстициальным заболеванием легких (PH-ILD) 3 группы ВОЗ, включающий: введение эффективного количества вдыхаемого оксида азота (II) (iNO) нуждающемуся в этом пациенту, при этом iNO вводят в дозе примерно 30 мкг/кг ИдМТ/час в течение по меньшей мере 2 недель.

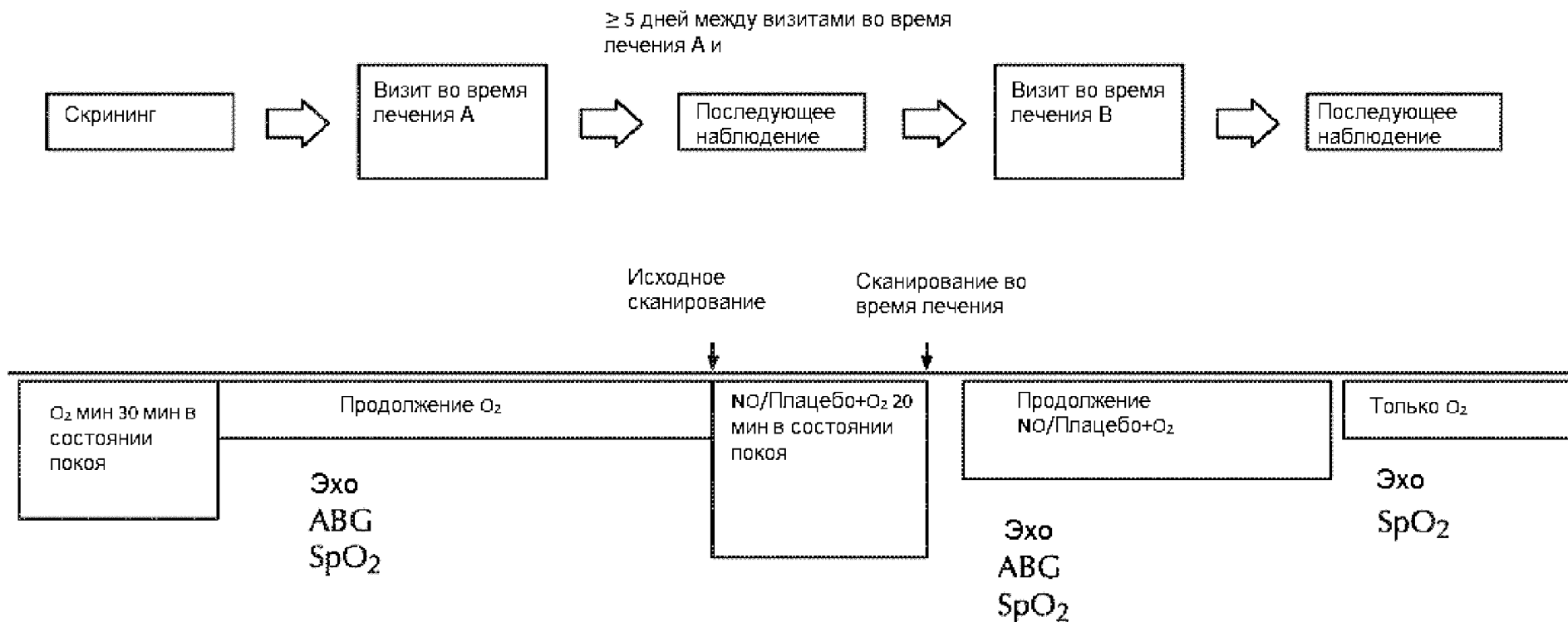
22. Способ лечения легочной гипертензии, связанной с идиопатическим легочным фиброзом (PH-IPF) 3 группы ВОЗ, включающий:

введение эффективного количества вдыхаемого оксида азота (II) (iNO) нуждающемуся в этом пациенту, при этом iNO вводят в дозе примерно 30 мкг/кг ИдМТ/час в течение по меньшей мере 2 недель.

23. Способ лечения легочной гипертензии, связанной с хронической обструктивной болезнью легких (PH-COPD) 3 группы ВОЗ, включающий:

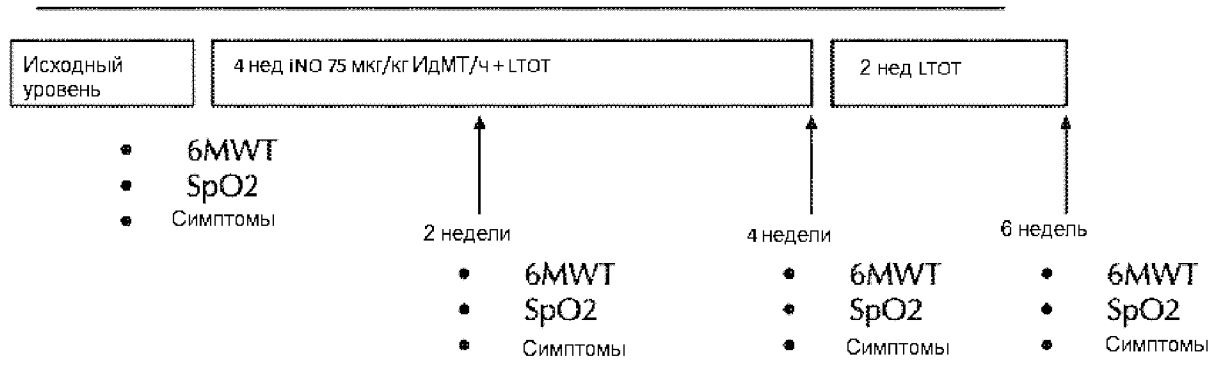
введение эффективного количества вдыхаемого оксида азота (II) (iNO) нуждающемуся в этом пациенту, при этом iNO вводят в дозе примерно 30 мкг/кг ИдМТ/час в течение по меньшей мере 2 недель.

24. Способ по любому из пп. 20-23, отличающийся тем, что iNO вводят в комбинации с эффективным количеством длительной кислородной терапии (LTOT).

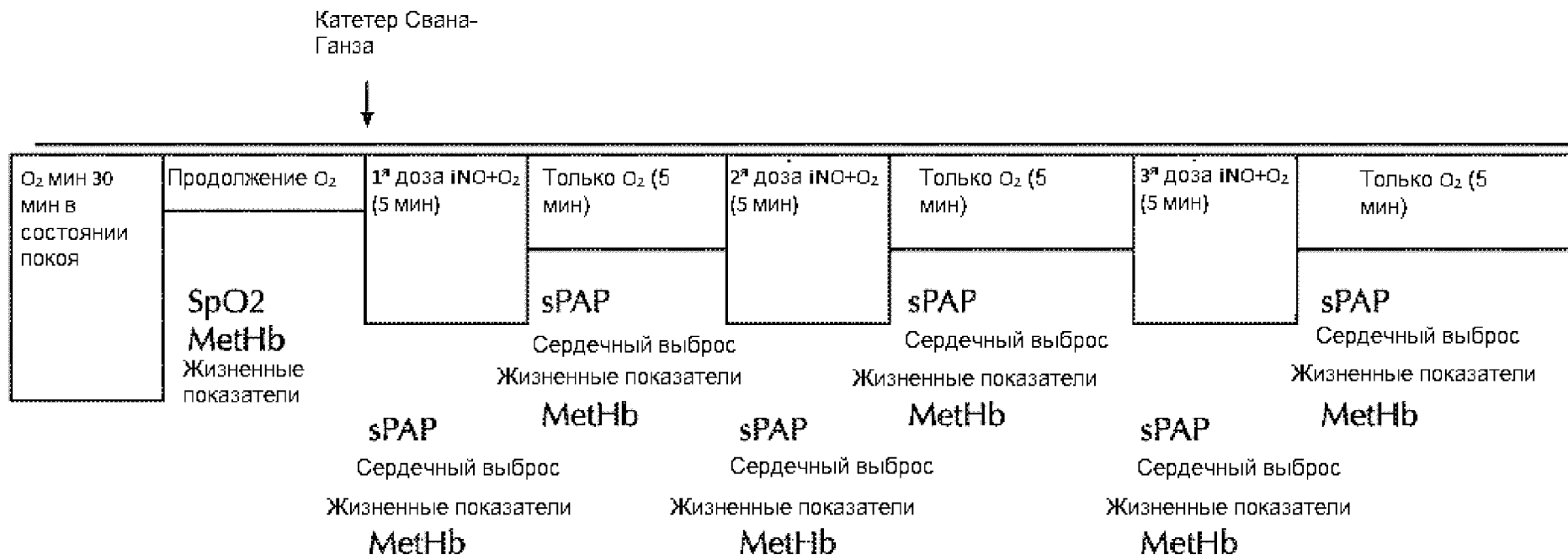


ФИГ. 1

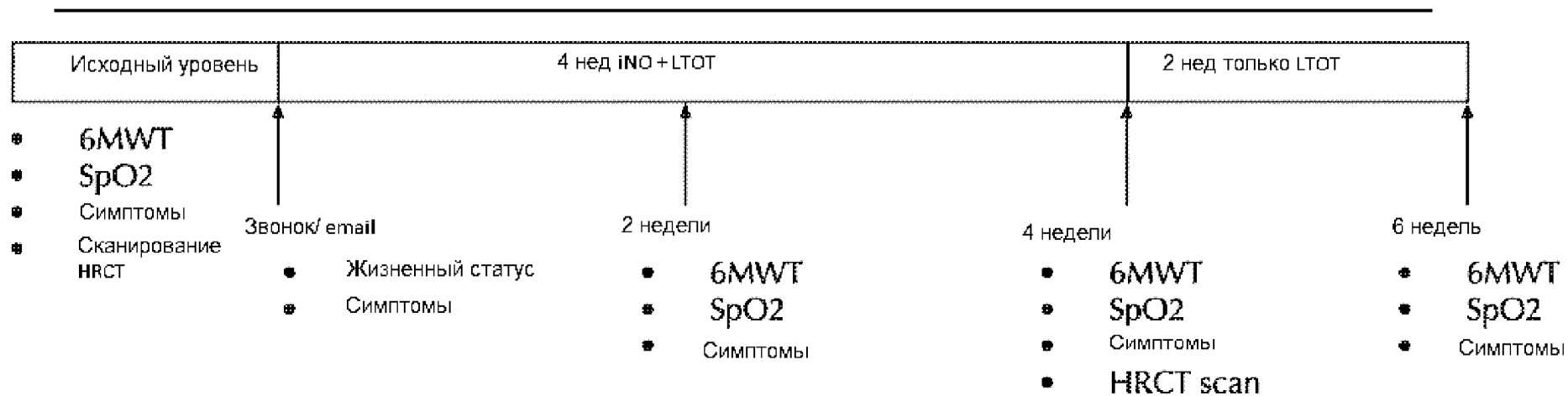




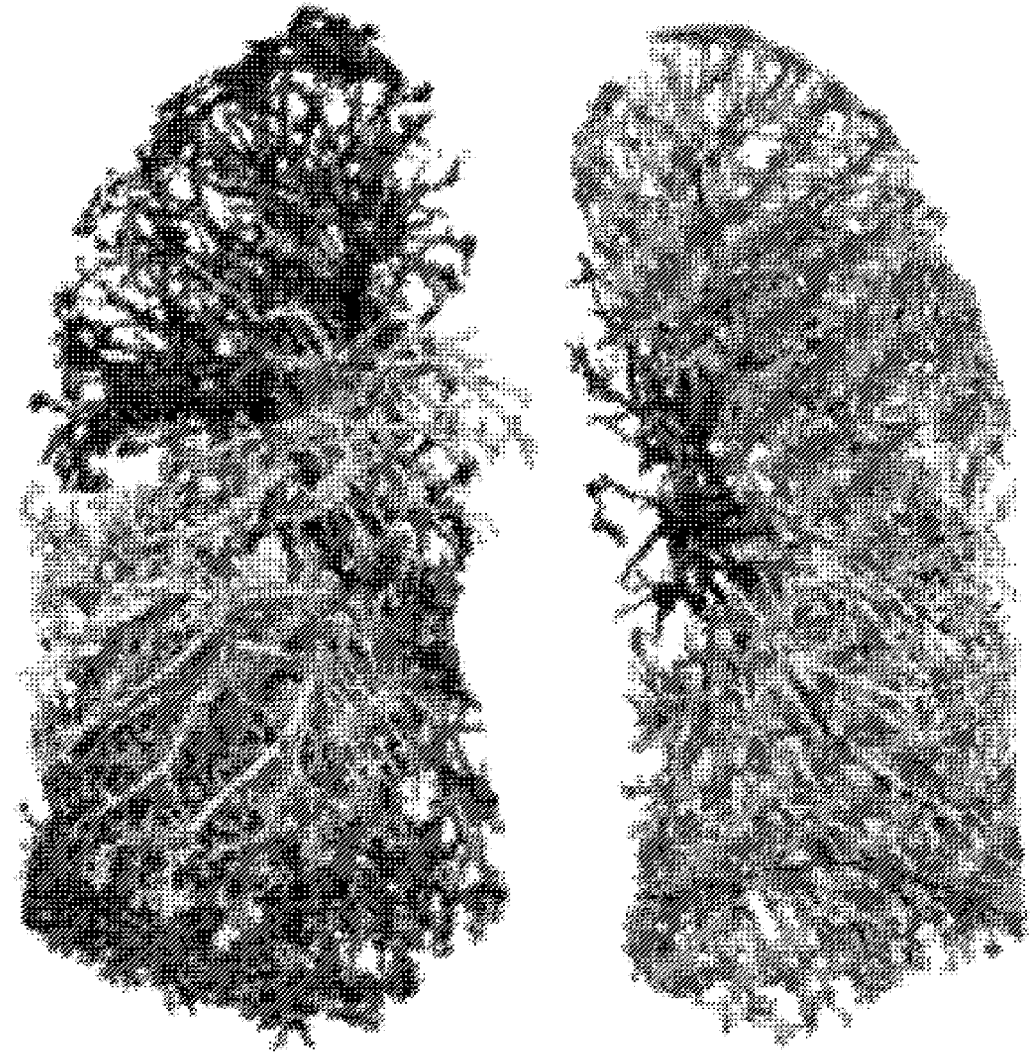
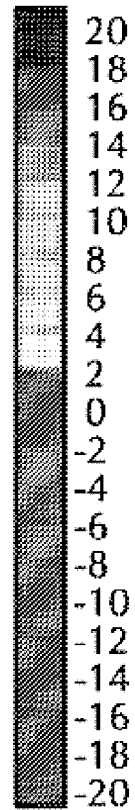
ФИГ. 2



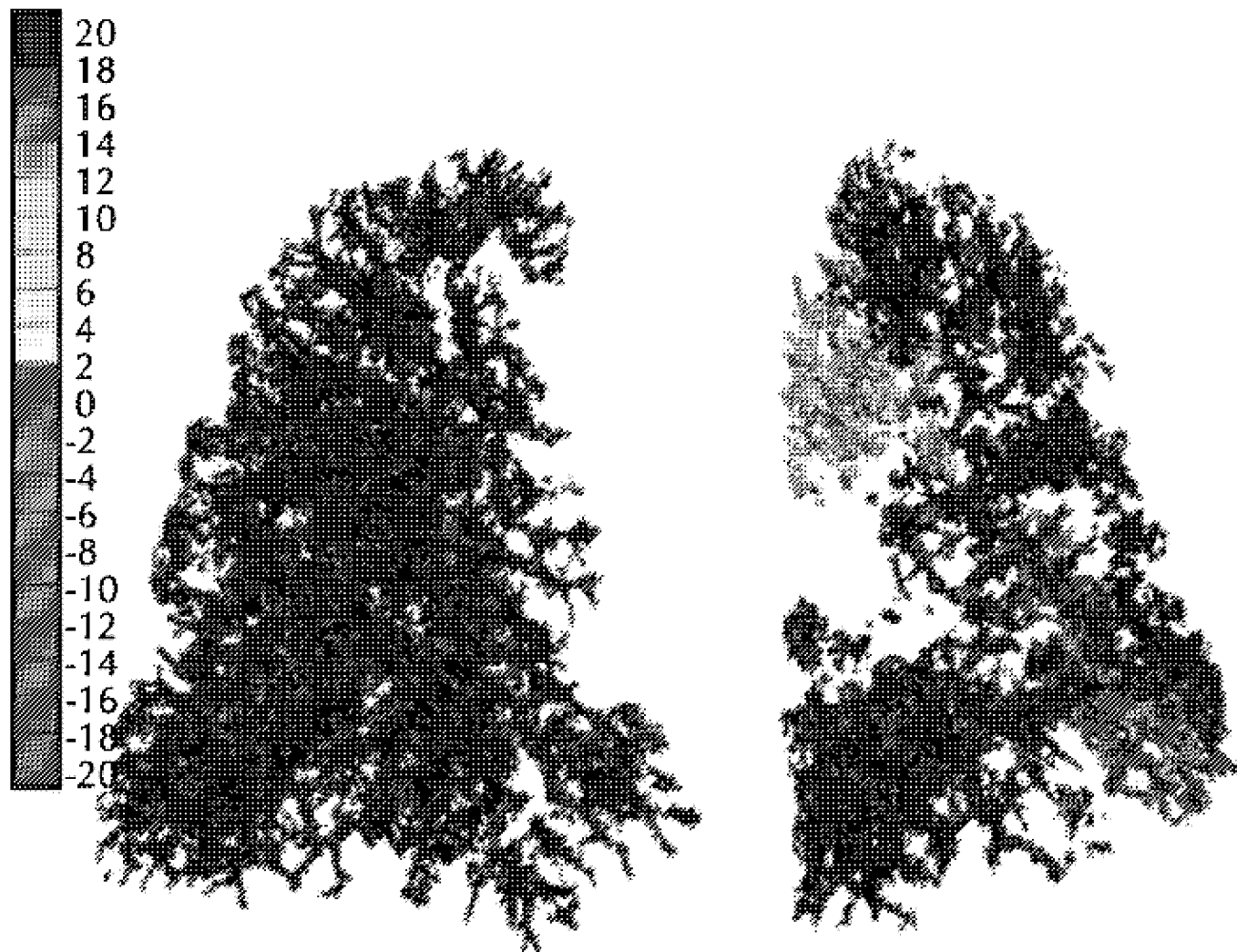
**ФИГ. 3**



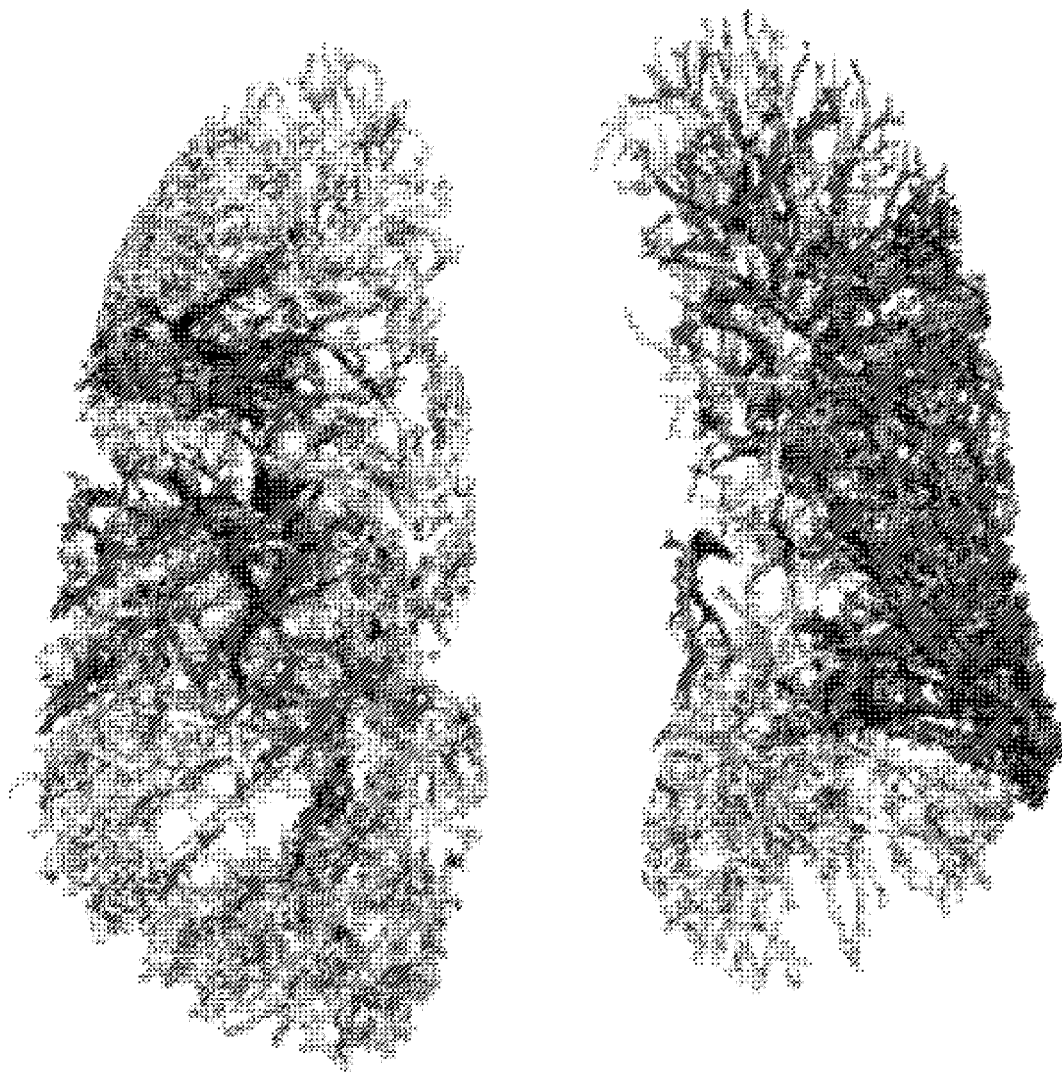
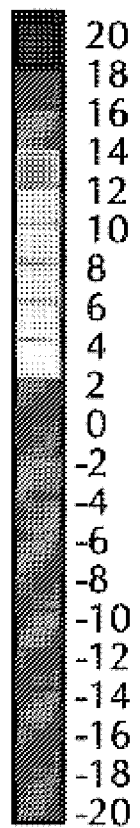
**ФИГ. 4**



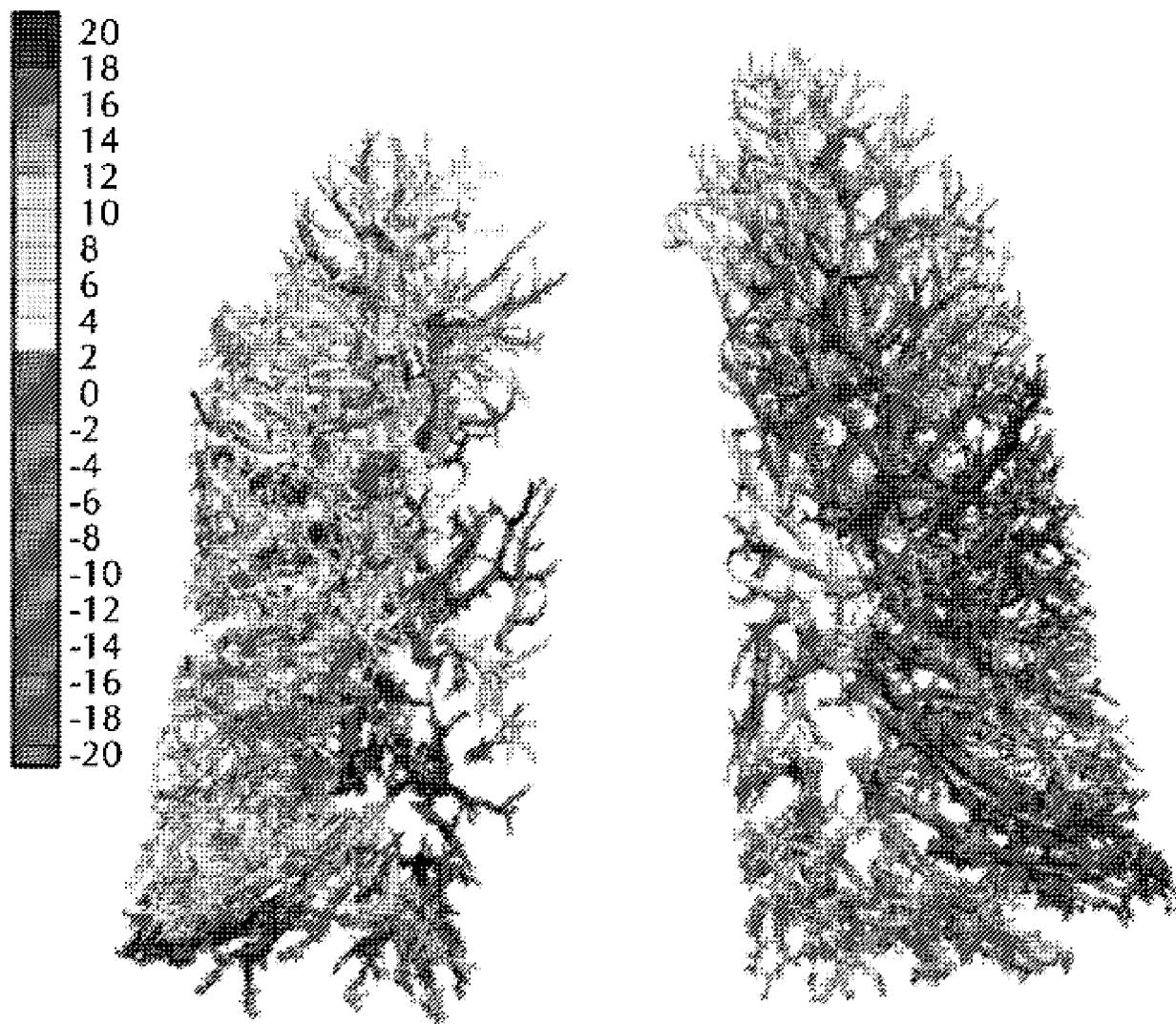
**ФИГ. 5**



**ФИГ. 6**

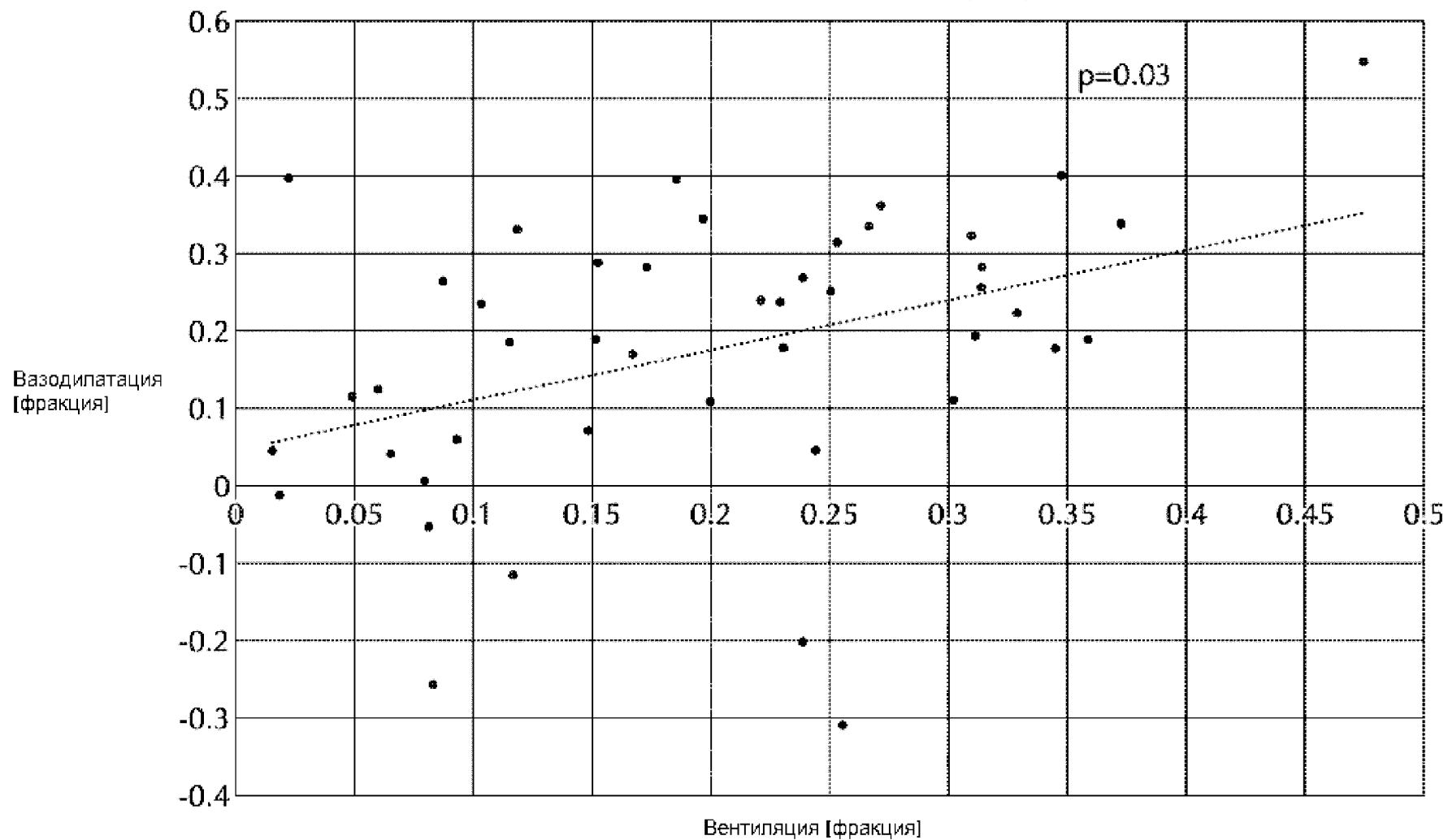


**ФИГ. 7**



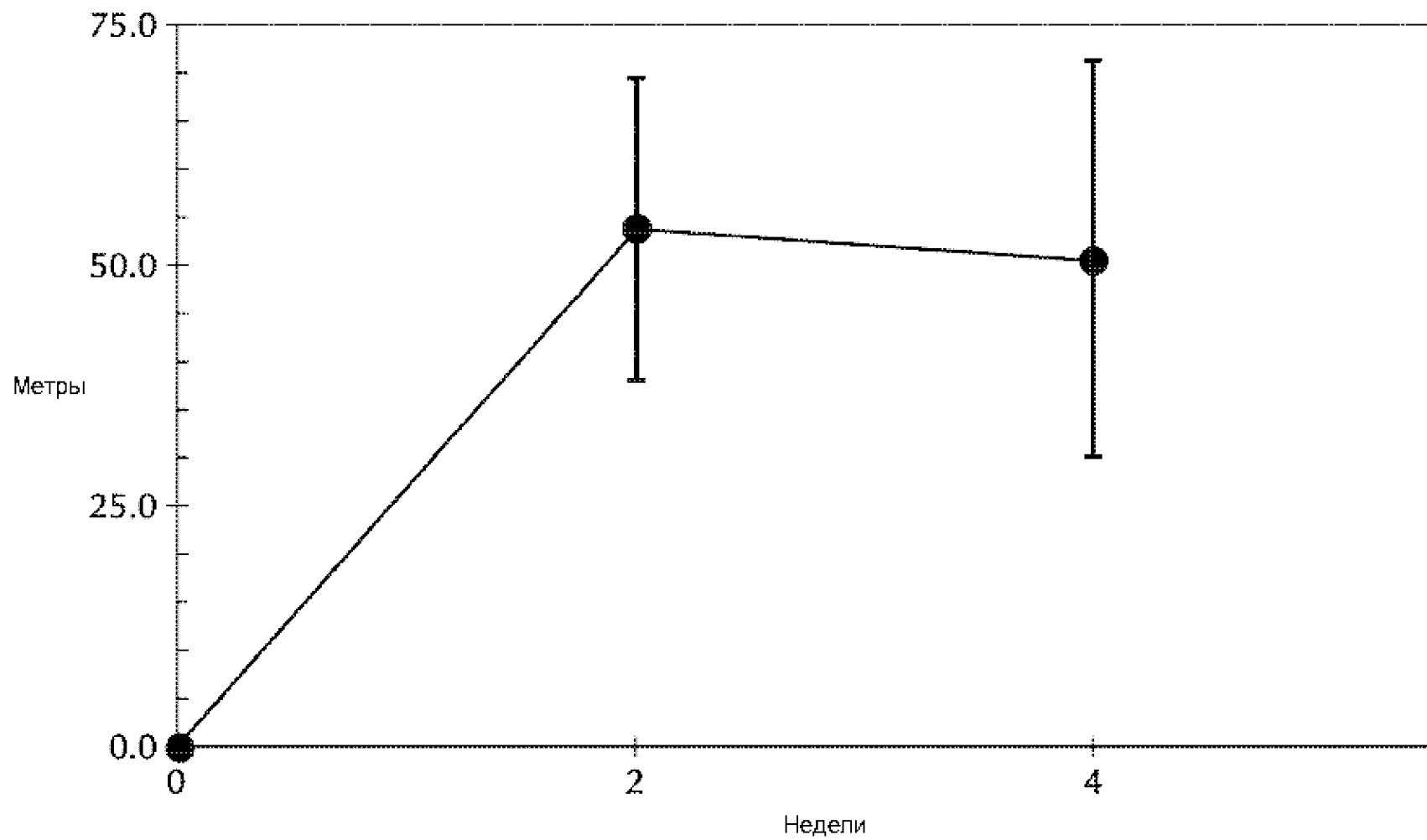
**ФИГ. 8**

Вентиляция относительно вазодилатации (n=9)

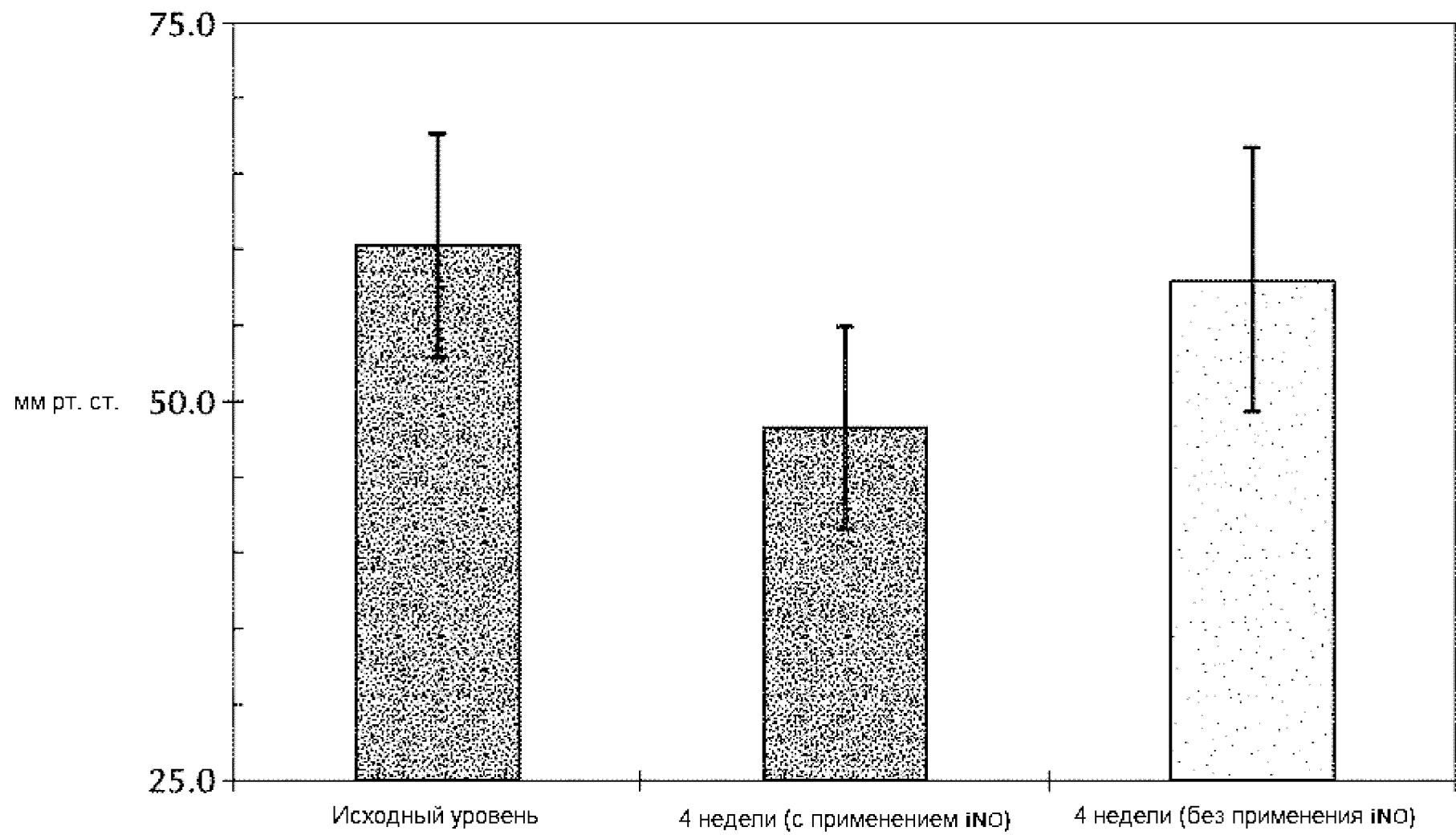


ФИГ. 9



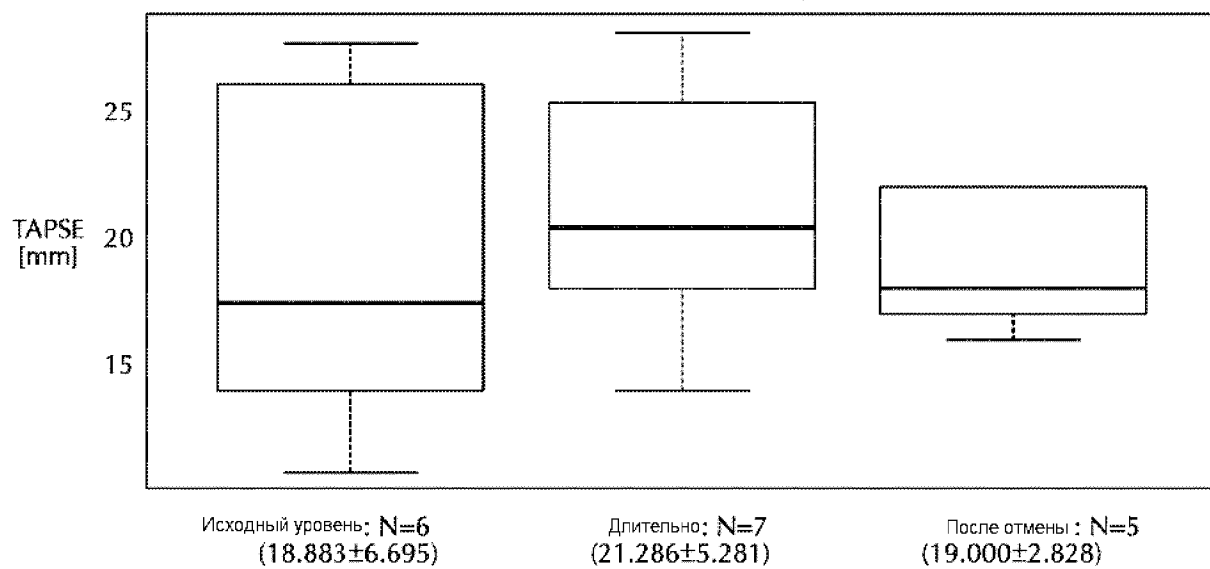


**ФИГ. 10**



**ФИГ. 11**

Исходный уровень ~ Длительно:  $p=0.400$   
Исходный уровень ~ После отмены:  $p=0.400$   
Длительно ~ После отмены:  $p=0.157$



**ФИГ. 12**