

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202390045 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2023.03.29

(51) Int. Cl. *A61K 31/454* (2006.01)  
*A61K 45/06* (2006.01)  
*A61P 9/04* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2021.06.14

---

(54) ЛЕЧЕНИЕ ДИСФУНКЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

---

(31) 63/039,438; 63/042,512

(32) 2020.06.15; 2020.06.22

(33) US

(86) PCT/US2021/037230

(87) WO 2021/257456 2021.12.23

(71) Заявитель:  
МИОКАРДИА, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

Тамби Жан-Франсуа, Эдельберг  
Джей М., Курио Грегори Ховард  
Такео, Келли Синтия Лайл, Янг  
Чан, Хензе Маркус Патрик, Дель  
Рио Карлос Л., Андерсон Роберт  
Ли, Сумандея Мариус П., Ганжу  
Житендра (US)

(74) Представитель:

Гизатуллин Ш.Ф., Гизатуллина Е.М.,  
Угрюмов В.М., Костюшенкова М.Ю.,  
Джермакян Р.В., Строкова О.В. (RU)

---

(57) В настоящем изобретении предложены способы, применения и композиции для лечения AF у пациента, такого как пациент с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса.

---

A1

202390045

202390045

A1

## ЛЕЧЕНИЕ ДИСФУНКЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

### ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

**[0001]** Эта заявка испрашивает приоритет по предварительной заявке на патент США 63/039 438, поданной 15 июня 2020 г., и предварительной заявке на патент США 63/042 512, поданной 22 июня 2020 г. Содержание этих приоритетных заявок включены в данный документ посредством ссылки во всей их полноте.

### УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

**[001]** Фибрилляция предсердий (AF - atrial fibrillation) является наиболее распространенным типом сердечной аритмии, которой страдают более 37 миллионов человек во всем мире. По мере старения населения планеты ожидается увеличение распространенности AF. Пациенты с AF подвержены повышенному риску инсульта, снижения когнитивных способностей, сердечно-сосудистых патологий и смертности. AF ассоциирована с такими фоновыми заболеваниями, как гипертензия, ишемическая болезнь сердца, ревматическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, ожирение, сахарный диабет и хроническая болезнь почек. Симптомы включают, помимо прочего, учащенное сердцебиение, тахикардию, одышку, слабость, головокружение, усталость, боль в груди и спутанность сознания.

**[002]** AF определяется как наджелудочковая тахиаритмия с некоординированной активацией предсердий, приводящей к неэффективному сокращению предсердий, и может быть результатом структурных и/или электрических аномалий предсердий. Электрокардиографические характеристики включают нерегулярные интервалы R-R (при наличии AV-проведения), отсутствие четких повторяющихся P-волн и нерегулярную активность предсердий. С течением времени частота и продолжительность эпизодов увеличиваются, и они становятся менее чувствительными к лекарственным средствам. Как правило, выделяют четыре типа AF (January et al., *JACC* (2014) 64(21):2246-80; Kirchhof et al., *Eur Heart J.* (2016) 37:2893-2962). Пароксизмальная AF, также известная как перемежающаяся или самокупирующаяся AF, прекращается в течение семи дней после начала либо спонтанно, либо после вмешательства. Персистирующая AF представляет собой непрерывную AF, сохраняющаяся более семи дней; при этом для восстановления синусового ритма может потребоваться фармакологическая или электрическая

кардиоверсия. Длительно персистирующая АФ представляет собой непрерывную АФ, которая сохраняется более 12 месяцев и может не отвечать на медикаментозное лечение или кардиоверсию. Постоянная (хроническая) АФ представляет собой персистирующую АФ, при которой пациент и врач совместно решают прекратить дальнейшие попытки восстановления и/или поддержания синусового ритма.

**[003]** АФ влияет на функцию и геометрию левого предсердия и наоборот. Со временем АФ может привести к снижению функции левого предсердия (LA) (например, фракции опорожнения LA (LAEF)), а также к ремоделированию предсердий (например, фиброзу и/или увеличению объема LA, которое может стать необратимым). Кроме того, нарушение функции левого предсердия (например, LAEF) ассоциировано с впервые возникшей фибрилляцией предсердий (Hirose et al., *Eur Heart J.* (2012) 13(3):243-50), а также с рецидивом АФ после корректирующих процедур, таких как абляция. Увеличение LA сильно коррелирует с рецидивом АФ после электрической кардиоверсии. Измененный функциональный индекс (LAFI), рассчитанный по LAEF, индексированному максимальному объему LA, и временному интегралу скорости оттока левого желудочка, ассоциирован с неблагоприятным ремоделированием предсердий и повышает риск развития АФ и/или сердечно-сосудистых заболеваний даже при нормальном размере левого предсердия (Sardana et al., *J Am Soc Echocardiogr.* (2017) 30(9):904-12). В обсервационных исследованиях было продемонстрировано, что параметры LA являются мощными независимыми предикторами сердечно-сосудистых исходов, включая АФ (Von Jeinsen et al., *J Am Soc Echocardiograph.* (2019) 33(1):72-81; Schaaf et al., *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* (2017) 18:46-53).

**[004]** АФ часто сочетается с сердечной недостаточностью. АФ возникает более чем у половины пациентов с сердечной недостаточностью, в то время как сердечная недостаточность возникает более чем у одной трети пациентов с АФ. Сердечная недостаточность (HF - Heart failure) представляет собой клинический синдром, при котором сердце пациента не может обеспечить достаточный приток крови к органам и системам для удовлетворения метаболических потребностей организма. У некоторых пациентов с HF сердцу трудно перекачивать достаточное количество крови для поддержки других органов тела. У других пациентов может наблюдаться затвердевание или ригидность самой сердечной мышцы, что блокирует или уменьшает приток крови к сердцу. Эти два состояния приводят к недостаточному кровообращению в организме и застою в легких. HF может поражать правую или левую сторону сердца или обе стороны одновременно. Это может быть острое (кратковременное) или хроническое (продолжающееся) состояние. HF

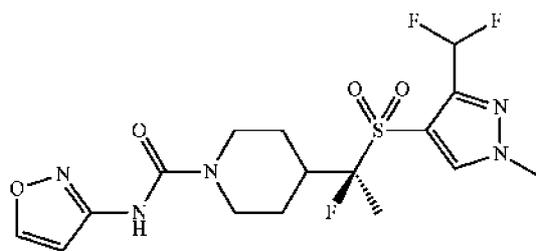
можно назвать застойной HF, когда жидкость скапливается в различных частях тела. Симптомы включают, помимо прочего, чрезмерную усталость, внезапное увеличение веса, потерю аппетита, постоянный кашель, нерегулярный пульс, дискомфорт в груди, боль в груди, учащенное сердцебиение, отек (например, отек легких, рук, ног, лодыжек, лица, кистей рук или живота), одышку (диспноэ), выступающие вены на шее и снижение толерантности к физическим нагрузкам или работоспособности. AF и HF могут вызывать и усугублять друг друга, что приводит к значительному ухудшению прогноза и повышению уровня смертности у коморбидных пациентов.

**[005]** Современные методы лечения AF включают стратегии контроля частоты и ритма, а также корректирующие процедуры, такие как хирургическое вмешательство (например, абляция) и кардиоверсия с восстановлением синусового ритма. Однако нарушение функции и геометрии LA способствует рецидиву AF после корректирующего лечения; при этом ни один из современных методов лечения не направлен непосредственно как на снижение функции предсердий, так и на увеличение предсердий. Кроме того, пациенты с сочетанием AF и HF имеют значительно худший прогноз. Эффективных методов лечения коморбидности AF и HF не существует. Во многих случаях препараты, продемонстрировавшие свою эффективность только при AF или только при HF, имеют низкую эффективность (например, бета-блокаторы) и/или плохой профиль безопасности и переносимости (например, антиаритмические препараты класса I) у пациентов с сочетанной патологией HF и AF (Kotecha et al., *Eur Heart J* (2015) 36:3250-7).

**[006]** Соответственно, сохраняется острая медицинская потребность в новых безопасных, хорошо переносимых и эффективных методах лечения для улучшения функции предсердий у пациентов с AF, особенно в сочетании с систолической дисфункцией, такой как снижение фракции выброса левого желудочка (например, HFrEF).

### СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

**[007]** В настоящем изобретении предлагается способ лечения дисфункции предсердий у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества Соединения I, при этом указанное Соединение I представляет собой (R)-4-(1-((3-(дифторметил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-1-фторэтил)-N-(изоксазол-3-ил)пиперидин-1-карбоксамид, имеющий структурную формулу (I)



(I),

или его фармацевтически приемлемой соли, необязательно при этом у указанного пациента наблюдается фибрилляция предсердий.

**[008]** В одном аспекте настоящего изобретения предлагается способ лечения предсердной кардиомиопатии у пациента, нуждающегося в этом (например, у пациента с дисфункцией предсердий, у пациента с фибрилляцией предсердий и т. д.), включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества Соединения I, необязательно при этом.

**[009]** В одном аспекте настоящего изобретения предлагается способ лечения предсердной тахикардии у пациента, нуждающегося в этом (например, у пациента с дисфункцией предсердий, у пациента с фибрилляцией предсердий и т. д.), включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества Соединения I.

**[0010]** В одном аспекте настоящего изобретения предлагается способ лечения фибрилляции предсердий у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества Соединения I.

**[0011]** В одном аспекте настоящего изобретения предлагается способ уменьшения частоты рецидивов фибрилляции предсердий у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества Соединения I. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения частота рецидивов фибрилляции предсердий снижается у пациента на 10% или более (например, на 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% или 90% или более).

**[0012]** В одном аспекте настоящего изобретения предлагается способ уменьшения бремени фибрилляции предсердий у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества Соединения I. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения бремя фибрилляции предсердий у пациента уменьшается на 10% или более (например, на 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% или 90% или более).

**[0013]** В одном аспекте настоящего изобретения предлагается способ сокращения продолжительности эпизода фибрилляции предсердий у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества

Соединения I. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения продолжительность эпизода фибрилляции предсердий у пациента сокращается на 10% или более (например, на 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% или 90% или более).

**[0014]** В одном аспекте настоящего изобретения предлагается способ уменьшения количества эпизодов фибрилляции предсердий за период наблюдения у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества Соединения I. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения количество эпизодов фибрилляции предсердий у пациента уменьшается на 10% или более (например, на 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% или 90% или более).

**[0015]** В одном аспекте настоящего изобретения предлагается способ поддержания синусового ритма у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества Соединения I. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения у пациента наблюдается устойчивая предсердная тахикардия в течение 12 месяцев или менее (например, 9, 6 или 3 месяцев или менее) до этапа введения. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предсердная тахикардия представляет собой фибрилляцию предсердий.

**[0016]** В одном аспекте настоящего изобретения предлагается способ восстановления синусового ритма у пациента с предсердной тахикардией, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества Соединения I в комбинации с кардиоверсией (например, электрической кардиоверсией). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предсердная тахикардия представляет собой фибрилляцию предсердий.

**[0017]** В одном аспекте настоящего изобретения предлагается способ предотвращения кардиомиопатии, индуцированной тахикардией, у пациента с фибрилляцией предсердий, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества Соединения I. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения указанная кардиомиопатия, индуцированная тахикардией представляет собой сердечную недостаточность (например, сердечную недостаточность со сниженной фракцией выброса (HFrEF)).

**[0018]** В некоторых вариантах осуществления описанных способов у пациента наблюдается увеличение левого предсердия. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения описанные способы включают отбор пациентов с увеличением левого предсердия для лечения Соединением I.

**[0019]** В настоящем изобретении также предлагаются фармацевтические композиции, содержащие Соединение I и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество; Соединение I и фармацевтические композиции для применения в любом из описанных в данном документе способов лечения; и применение Соединения I для изготовления лекарственного средства для применения в любом из описанных в данном документе способов лечения.

**[0020]** Другие признаки, задачи и преимущества настоящего изобретения станут очевидными из последующего подробного описания. Однако следует понимать, что подробное описание с указанием вариантов осуществления и аспектов настоящего изобретения приведено только в качестве иллюстрации, а не ограничения. Различные изменения и модификации в пределах объема настоящего изобретения станут очевидными специалистам в данной области техники из подробного описания.

#### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

**[0021]** **Фиг. 1** представляет собой набор графиков, показывающих влияние Соединения I на скорость обмена АТФ (АТРазы) *ex vivo* в миофибриллах LV и LA свиней. Соединение I увеличивало скорость обмена АТФ (АТРазы) в миофибриллах LV и LA свиней (**Панель А**), повышая чувствительность к  $Ca^{2+}$  в волокнах (**Панели В и С**; **Панель В**: напряжение LV/кривая рСа) при сохранении жесткости (**Панель D**). **Панели А-D**: среднее  $\pm$  SEM. КОНТР, контроль; LA, левое предсердие; LV, левый желудочек; рСа,  $Ca^{2+}$  чувствительность.

**[0022]** **Фиг. 2** представляет собой пару графиков, демонстрирующих влияние Соединения I на SET и функцию и геометрию левого предсердия *in vivo* у собак с индуцированной HF. Соединение I удлиняло SET, повышая показатели систолической функции LV и ударного объема (**Панель А**), одновременно уменьшая размер и улучшая работу LA (**Панель В**). **Панели А и В**: среднее  $\pm$  SEM.

5HR, 5 часов после введения; LA, левое предсердие; LAEF, фракция опорожнения левого предсердия; LAFI, функциональный индекс левого предсердия; LV, левый желудочек; LVFS, фракционное укорочение левого желудочка; LVSV, ударный объем левого желудочка; PRE, до введения дозы (т.е. исходный уровень); SET, время систолического выброса.

**[0023]** **Фиг. 3** представляет собой схематическую диаграмму, демонстрирующую дизайн эксперимента по влиянию Соединения I на индуцируемость AF, размер и функцию левого

предсердия у собак породы бигль при наличии фенилэфрина. AFIB: фибрилляция предсердий. NSR: нормальный синусовый ритм. PE: фенилэфрин.

**[0024] Фиг. 4** представляет собой набор графиков, демонстрирующих влияние Соединения I на систолическое кровяное давление (SBP), минимальный объем левого предсердия (LA Vol<sub>min</sub>), фракцию выброса левого предсердия (LA EF), и продолжительность фибрилляции предсердий (AF<sub>duration</sub>) у собак, которые подверглись протоколу индуцируемости AF, как описано в Примере 3. CPD I: Соединение I. PACE: импульсная стимуляция темпа. PE: фенилэфрин. PRE: до лечения.

**[0025] Фиг. 5** представляет собой схематическую диаграмму, демонстрирующую дизайн эксперимента по влиянию добутамина на индуцируемость AF, размер и функцию левого предсердия у собак породы бигль при наличии фенилэфрина. AFIB: фибрилляция предсердий. NSR: нормальный синусовый ритм. PE: фенилэфрин.

**[0026] Фиг. 6** представляет собой набор графиков, демонстрирующих, слева направо, сравнение изменения фракции выброса левого желудочка ( $\Delta$ EF) между Соединением I и добутамином и влияние добутамина на минимальный объем левого предсердия (LA Vol<sub>min</sub>), фракцию опорожнения левого предсердия (LA EF), и продолжительность фибрилляции предсердий (AF<sub>duration</sub>) у собак, которые подверглись протоколу индуцируемости AF, как описано в Примере 3. CPD I: Соединение I. DOB: добутамин. PE: фенилэфрин. PRE: до лечения.

**[0027] Фиг. 7A и 7B** представляют собой схематические диаграммы, демонстрирующие дизайн клинического исследования для лечения HFrEF с помощью Соединения I. 2 р/д, два раза в день; MAD, многократно возрастающие дозы; SAD, однократно возрастающие дозы; SRC, Комитет по рассмотрению вопросов безопасности.

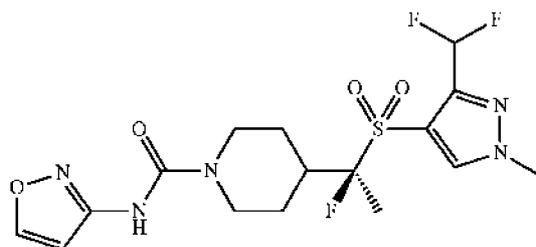
**[0028] Фиг. 8** представляет собой график, демонстрирующий изменение LAFI по сравнению с исходным уровнем в зависимости от концентрации Соединения I в плазме. Продемонстрированная линия получена методом непараметрического метода LOESS (локально оцененное сглаживание диаграммы рассеяния).

## ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

**[0029]** В настоящем изобретении предлагаются способы, применения и композиции, относящиеся к лечению пациентов с дисфункцией предсердий (например, AF), включая пациентов с коморбидной дисфункцией предсердий и систолической дисфункцией (нарушение систолической функции сердца, например, сниженная фракция выброса левого желудочка, такая как HFrEF).

## **Фармацевтические композиции**

[0030] Фармацевтические композиции, применяемые в описанных способах лечения, содержат Соединение I в качестве активного фармацевтического ингредиента (API). Соединение I относится к соединению (R)-4-(1-((3-(дифторметил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-1-фторэтил)-N-(изоксазол-3-ил)пиперидин-1-карбоксамид, который имеет следующую химическую структурную формулу (I):



(I),

или его фармацевтически приемлемой соли. Соединение I является модулятором миозина, который увеличивает образование поперечных мостиков (измеряемое по высвобождению фосфата) между кардиальным актином и миозином. Формирование и отсоединение поперечных мостиков являются важными этапами в каждом цикле сокращения сердца. Соединение I обратимо связывается с миозином, увеличивая количество поперечных мостиков миозин/актин, доступных для участия в сильно связанном состоянии химико-механического цикла, и тем самым увеличивая сокращение. Однако Соединение I не ингибирует отсоединение поперечных мостиков (измеряемое по высвобождению ADP) и, следовательно, не влияет ни на какие другие состояния цикла сокращения, а также не влияет на гомеостаз кальция. Соединение I улучшает функцию предсердий частично за счет улучшения (например, увеличения) сократительной способности предсердных кардиомиоцитов (т.е. сократительной способности предсердий) без неблагоприятного воздействия на другие важные параметры функции сердечно-сосудистой системы.

[0031] Фармацевтические композиции, применяемые в настоящем изобретении, могут быть предоставлены в лекарственной форме для перорального применения (например, в форме жидкости, суспензии, эмульсии, капсулы или таблетки). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения частицы Соединения I прессуют в таблетки, каждая из которых содержит 5, 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175 или 200 мг Соединения I. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения частицы Соединения I можно суспендировать в подходящей жидкости, такой как вода, суспендирующий носитель и/или ароматизированный сироп для перорального введения.

[0032] Твердый API Соединения I в таблетках или пероральных суспензиях может иметь

средний размер частиц, например, 1-100, 1-50 или 15-50 мкм в диаметре (например, 1-5, 5-10, 1-10, 10-20 или 15-25 мкм в диаметре). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения Соединение I имеет средний размер частиц не более 30, 25, 20, 15, 10 или 5 мкм в диаметре. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения твердый API Соединения I имеет средний размер частиц 15-25 мкм в диаметре для распределения частиц по размерам (PSD) D50 (т.е. 50% частиц имеют размер частиц 15-25 мкм в диаметре). В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения Соединение I имеет средний размер частиц 10 мкм или менее в диаметре, например, D50 не более (NMT) 10 мкм. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения Соединение I имеет средний размер частиц 5 мкм или менее в диаметре, например, D50 NMT 5 мкм. Анализ размера частиц обычно проводят с помощью метода PSD, подходящего для определения размера первичных частиц. Для уменьшения агломератов можно применять ультразвук. Метод PSD, применяемый для измерения размера частиц, сам по себе не должен приводить к изменению размера первичных частиц. В некоторых примерах настоящего изобретения метод PSD выполнялся с помощью Malvern Mastersizer 2000 с ультразвуком и без него.

**[0033]** Помимо API Соединения I, фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут также содержать фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества. Например, применяемые в настоящем изобретении таблетки могут содержать наполнители, разбавители, связующие вещества, вещества, способствующие скольжению, смазывающие вещества и разрыхлители. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения таблетки Соединения I содержат одно или большее количество из следующих веществ: микрокристаллическая целлюлоза, моногидрат лактозы, гипромеллоза, кроскармеллоза натрия и стеарат магния. Таблетки могут быть покрыты оболочкой для облегчения приема внутрь.

### **Категории пациентов**

**[0034]** Способы лечения по настоящему изобретению можно применять для лечения пациента с дисфункцией предсердий. Например, у пациента может быть фибрилляция предсердий. Аномальная сократимость, объем, функция предсердий и/или предсердная кардиомиопатия могут способствовать дисфункции предсердий.

**[0035]** Пациенту может быть, например, 18 лет или больше.

**[0036]** Дисфункция левого желудочка обнаруживается у 20-30% пациентов с AF. В некоторых случаях у пациента наблюдается как дисфункция предсердий (например,

фибрилляция предсердий), так и систолическая дисфункция (также известная как желудочковая систолическая дисфункция). Систолическая дисфункция может представлять собой, например, сниженную фракцию выброса левого желудочка (например, HFrEF). Пациент может получать или не получать предшествующее лечение по поводу дисфункции предсердий и/или систолической дисфункции. Объем крови, перекачиваемой сердцем, обычно определяется: (а) сокращением сердечной мышцы (т.е. насколько хорошо сердце сжимается или его систолической функцией) и (b) наполнением камер сердца (т.е. насколько хорошо сердце расслабляется и наполняется кровью или его диастолической функцией). Показатель фракции выброса используется для оценки насосной функции сердца; он представляет собой процент крови, перекачиваемой из левого желудочка (основной насосной камеры) за одно сокращение. Нормальная или сохраненная фракция выброса больше или равна 50 процентам. Если систолическая функция сердца нарушена в такой степени, что сердце демонстрирует значительное снижение фракции выброса (т. е. фракция выброса < 50%), это состояние известно как сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса (HFrEF). HFrEF с фракцией выброса  $\leq 40\%$  является классической HFrEF, в то время как HFrEF с фракцией выброса 41-49% классифицируется как сердечная недостаточность со средней фракцией выброса (HFmrEF) в соответствии с рекомендациями Фонда Американского колледжа кардиологов / Американской кардиологической ассоциации от 2013 г. (Yancy et al., *Circulation* (2013) 128:e240-327) и согласованного экспертного решения ACC от 2019 г. по оценке риска, ведению и клинической траектории пациентов, госпитализированных с сердечной недостаточностью (Hollenberg et al., *J Am Coll Cardiol* (2019) 74:1966–2011). В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения у пациента наблюдается как дисфункция предсердий (например, фибрилляция предсердий), так и диастолическая дисфункция. В некоторых случаях у пациента наблюдается дисфункция предсердий (например, фибрилляция предсердий), систолическая дисфункция и диастолическая дисфункция.

**[0037]** Подлежащая лечению дисфункция предсердий включает, помимо прочего, предсердную кардиомиопатию (например, миопатию левого предсердия) и предсердную аритмию (например, предсердную тахикардию), такую как AF или трепетание предсердий. Дисфункция предсердий (например, предсердная тахикардия) может быть острой или хронической. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения у пациента может быть дисфункция предсердий (например, предсердная тахикардия, такая как AF) непрерывно в течение, например, не более 10 лет, 9 лет, 8 лет,

7 лет, 6 лет, 5 лет, 4 лет, 3 лет, 2 лет, 12 месяцев, 9 месяцев, 6 месяцев, 3 месяцев, 1 месяца, 2 недель или 1 недели до терапии по настоящему изобретению.

**[0038]** В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пациент имеет АФ, которая может проявляться клинически или может быть субклинической (бессимптомной). Если случаи АФ вызваны поражением сердечных клапанов, ее называют клапанной АФ. АФ без диагностированного нарушения сердечного клапана называется неклапанной АФ. Например, в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения неклапанная АФ представляет собой АФ при отсутствии ревматического митрального стеноза, механического или биопротезного сердечного клапана или восстановленного митрального клапана. С точки зрения времени и продолжительности АФ, которая подлежит лечению, может быть, например, пароксизмальной, персистирующей или длительно персистирующей. В некоторых случаях АФ является персистирующей, но не длительно персистирующей АФ; то есть присутствует в течение 12 месяцев или меньше. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения пациент имеет бремя АФ 1-70%, 2-70%, 3-70%, 1-99%, 2-99% и т. д. Если не указано иное, бремя АФ относится к количеству АФ у индивидуума. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения бремя АФ может быть количественно определено как процент времени, в течение которого пациент находится в состоянии АФ за период наблюдения. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения бремя АФ может быть количественно определено как продолжительность самого продолжительного эпизода АФ у пациента или количество эпизодов АФ в течение периода наблюдения.

**[0039]** В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пациент дополнительно имеет одно или большее количество патологических состояний, выбранных из апноэ во сне, гипертензии, гиперлипидемии, гипертиреоза, ожирения, сахарного диабета, непереносимости глюкозы, употребления алкоголя, употребления табака, предшествующего инфаркта миокарда, хронической обструктивной болезни легких, сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца, ревматической болезни сердца, клапанного порока сердца, неклапанного порока сердца, гипертрофии левого желудочка, диастолической дисфункции левого желудочка и заболевания почек.

**[0040]** В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пациент имеет генетическую предрасположенность к АФ, такую как наследственная кардиомиопатия или каналопатия.

**[0041]** В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пациент имеет послеоперационную АФ, т.е. впервые возникшая АФ в период сразу после хирургического вмешательства (например, хирургического вмешательства на сердце).

**[0042]** В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пациент имеет имплантированное устройство с предсердным проводником (например, кардиостимулятор, ICD, CRT) или имплантируемый петлевой регистратор (ILR).

**[0043]** В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пациент имеет балл по модифицированной шкале симптомов согласно Европейской ассоциации сердечного ритма (EHRA) 1, 2a, 2b, 3 или 4, как определено **Таблице 1** ниже.

**Таблица 1. Модифицированная шкала симптомов EHRA**

<b>Балл по модифицированной шкале EHRA</b>	<b>Симптомы пациента</b>	<b>Описание</b>
1	Отсутствует	АФ не вызывает никаких симптомов
2a	Легкие	Нормальная повседневная активность, на которую не влияют симптомы, связанные с АФ
2b	Умеренные	Нормальная повседневная активность, на которую не влияют симптомы, связанные с АФ, но пациента беспокоят симптомы
3	Тяжелые	Нормальная повседневная активность, на которую влияют симптомы, связанные с АФ
4	Обуславливают нетрудоспособность	Прекращение нормальной повседневной деятельности

**[0044]** В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пациент получал или получает лечение антикоагулянтами, препаратом, регулирующим скорость или ритм сердечных сокращений; или подвергся физическому вмешательству, такому как абляция (например, катетерная абляция, хирургическая абляция и т.д.) или кардиоверсии (например, электрическая кардиоверсия или фармакологическая кардиоверсия); или любой их комбинации; но симптомы АФ продолжают проявляться. Такие симптомы могут включать, например, учащенное сердцебиение, тахикардию, усталость, головокружение, слабость, дискомфорт в груди, снижение физической активности, учащенное мочеиспускание, одышку, стенокардию, пресинкопе, синкопе, нарушения сна, спутанность сознания, психосоциальный дистресс или любой симптом АФ, описанный в данном документе.

**[0045]** В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения способы лечения по настоящему изобретению применяют для лечения пациента с дисфункцией предсердий

(такой как AF, например, пароксизмальная или персистирующая AF), при этом пациент имеет любой один или комбинацию следующих признаков:

- имплантированное устройство с предсердным проводником (кардиостимулятор, ICD, CRT) или имплантируемый петлевой регистратор (ILR), при этом указанное устройство/ILR может иметь возможность удаленной передачи данных;
- задокументированное бремя AF от 2 до 70% (например, в течение  $\geq 2$  непрерывных недель);
- клинический диагноз AF (на основании данных электрокардиографии), не обусловленный транзиторными состояниями (например, послеоперационными и т. д.); а также
- по меньшей мере один эпизод устойчивой AF в течение 6 месяцев (на основании медицинской документации, или ЭКГ в 12 отведениях, или эпизода AF >10 минут при холтеровском мониторинге или накладке, или предшествующей электрической кардиоверсии) и без признаков долговременной персистирующей или постоянной AF.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения у пациента нет ни одного из следующих признаков или их комбинации:

- a) бремя AF на скрининге < 2% или > 70%;
- b) AF обратимой этиологии (например, при заболеваниях щитовидной железы, алкогольной, легочной эмболии, раннем послеоперационном периоде, остром перикардите, травме и др.);
- c) легочная гипертензия, которую лечат легочными сосудорасширяющими средствами (например, антагонистами эндотелиновых рецепторов, ингибиторами PDE5 и т. д.);
- d) известная каналопатия (например, синдром удлиненного интервала QT, синдром Бругада, КПЖТ и т. д.);
- e) длительно существующая персистирующая или постоянная фибрилляция предсердий;
- f) фибрилляция предсердий диагностирована более чем за 10 лет до начала лечения;
- g) диаметр LA > 60 мм;
- h) катетерная абляция менее чем за 6 месяцев до начала лечения или запланированная или вероятная катетерная абляция во время лечения;
- i) введение новой антиаритмической терапии менее чем за 1 месяц до начала лечения или запланированное введение новой антиаритмической терапии во время лечения;
- j) электрическая кардиоверсия, выполненная менее чем за 1 месяц до начала лечения;
- k) сердечная недостаточность IV класса по NYHA;

- l) симптоматическая гипотензия или систолическое кровяное давление < 90 мм рт.ст. или диастолическое кровяное давление > 95 мм рт.ст.;
- m) тяжелое поражение аортального клапана или митральный стеноз, запланированное или ожидаемое митральное клипирование или восстановление митрального клапана во время лечения, гипертрофическая или инфильтративная кардиомиопатия, активный миокардит, констриктивный перикардит или клинически значимый врожденный порок сердца;
- n) значимая сердечно-сосудистая патология, возникшая менее чем за 90 дней до начала лечения, при этом указанная сердечно-сосудистая патология необязательно представляет собой острый коронарный синдром или инсульт;
- o) сердечно-сосудистое вмешательство, проведенное менее чем за 90 дней до начала лечения, при этом указанное сердечно-сосудистое вмешательство необязательно представляет собой АКШ, ЧКВ или восстановление клапана;
- p) имплантация устройства, выполненная менее чем за 45 дней до начала лечения, при этом указанное устройство необязательно представляет собой кардиостимулятор или CRT;
- q) госпитализация по поводу сердечной недостаточности или лечение в/в инотропными агентами менее чем за 90 дней до начала лечения;
- r) терминальная стадия сердечной недостаточности; или
- s) ожидаемая продолжительность жизни менее 6 месяцев.

**[0046]** Если у пациента наблюдается систолическая дисфункция в дополнение к типу дисфункции предсердий, описанному в данном документе (например, AF), указанная систолическая дисфункция может представлять собой желудочковую дисфункцию, например, дисфункцию левого желудочка. Систолическая дисфункция может быть, например, синдромом или нарушением, выбранным из группы, состоящей из сниженной фракции выброса левого желудочка (LVEF), сердечной недостаточности (например, сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса (HF<sub>r</sub>EF), сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (HF<sub>p</sub>EF), застойной сердечной недостаточности или диастолической сердечной недостаточности (со сниженным систолическим резервом)), кардиомиопатии (например, ишемической кардиомиопатии, дилатационной кардиомиопатии, гипертрофической кардиомиопатии (например, выраженной гипертрофической кардиомиопатии), постинфарктной кардиомиопатии, вирусной кардиомиопатии, токсической кардиомиопатии (необязательно после антрациклиновой противоопухолевой терапии), метаболической кардиомиопатии (необязательно кардиомиопатии в сочетании с заместительной ферментной терапией),

инфильтративной кардиомиопатии (необязательно амилоидоза) и диабетической кардиомиопатии), кардиогенного шока, состояния, при котором инотропная поддержка после операции на сердце приносит пользу (например, желудочковая дисфункция сердечно-сосудистой операции с шунтированием), миокардита (например, вирусного миокардита), атеросклероза, вторичного альдостеронизма, инфаркта миокарда, клапанного порока (например, митральной регургитации или аортального стеноза), системной гипертензии, легочной гипертензии или легочной артериальной гипертензии, пагубного ремоделирования сосудов, отека легких и дыхательной недостаточности.

**[0047]** У пациента может возникнуть систолическая сердечная недостаточность левого желудочка, правого желудочка или обоих желудочков. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пациент имеет правожелудочковую сердечную недостаточность. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пациент имеет легочную гипертензию (т. е. легочную артериальную гипертензию).

**[0048]** Систолическая сердечная недостаточность может характеризоваться сниженной фракцией выброса, такой как сниженная фракция выброса левого желудочка (например, менее чем около 50%, 45%, 40% или 35%, включая LVEF 15-35%, 15-40% (например, 15-39%), 15-49%, 20-40%, 20-45%, 20-49%, 40-49% и 41-49%) и/или увеличение конечно-диастолического давления и объема желудочков.

**[0049]** В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пациент имеет HFrEF (т.е. фракция выброса < 50%). Сердечная недостаточность с фракцией выброса  $\leq 40\%$  является классической HFrEF, тогда как сердечная недостаточность с фракцией выброса 41-49% классифицируется как сердечная недостаточность со средней фракцией выброса (HFmrEF). У пациента может быть снижена фракция выброса левого желудочка (LVEF) менее чем на 50%, например, менее чем на 45%, 40%, 35%, 30%, 25%, 20% или 15%. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения пациент имеет LVEF  $\leq 45\%$  (например, 20-45%),  $\leq 40\%$  (например, 15-40%, 25-40%, 15-39% или 25-39%) или  $\leq 35\%$  (например, 15-35%). HFrEF может быть ишемического или неишемического происхождения, и может быть хронической или острой.

**[0050]** В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пациент имеет стабильную HF, например, стабильную HFrEF. В контексте данного документа, пациент, состояние которого является «стабильным» в отношении заболевания, относится к пациенту, у которого есть заболевание и не наблюдается ухудшения симптомов, которое может привести к госпитализации или срочному посещению. Например, у пациентов со

стабильной HF может быть нарушена систолическая функция, но симптомы дисфункции можно контролировать или стабилизировать с помощью доступных методов лечения.

**[0051]** В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пациент имеет стабильную HFrEF (например, стабильная хроническая HFrEF средней степени тяжести), определяемая одним или обоими из следующих признаков: (i) LVEF менее 50%; и (ii) длительный прием медикаментозного лечения по поводу сердечной недостаточности в соответствии с существующими рекомендациями, которое может включать по меньшей мере один из следующих препаратов: бета-блокатор, ингибитор ACE, ARB и ARNI.

**[0052]** В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пациент имеет пароксизмальную или персистирующую AF с нормальной фракцией выброса левого желудочка (например, больше или равно 50% и меньше 60%). В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения пациент имеет AF (например, пароксизмальную или персистирующую) и сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса (например, больше или равно 50% и меньше 60%). В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения пациент имеет AF (например, пароксизмальную или персистирующую) и нормальную фракцию выброса левого желудочка без сердечной недостаточности.

**[0053]** В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения способы лечения по настоящему изобретению можно применять для лечения пациента с дилатационной кардиомиопатией (DCM) (например, идиопатической DCM или генетической DCM). В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения пациент имеет расширенный левый или правый желудочек, фракцию выброса менее 50% (например,  $\leq 40\%$ ), и отсутствие известной коронарной болезни. DCM может быть генетической DCM, при которой пациент имеет по меньшей мере одну генетическую мутацию в саркомерном сократительном или структурном белке, который, как известно, вызывает DCM (см., например, Hershberger et al., *Nat Rev Cardiol.* (2013) 10(9):531-47 and Rosenbaum et al., *Nat Rev Cardiol.* (2020) 17(5):286-97), таком как тяжелая цепь миозина, титин или тропонин T. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения генетическая мутация находится в гене, выбранном из *ABCC9*, *ACTC1*, *ACTN2*, *ANKRD1*, *BAG3*, *CRYAB*, *CSRP3*, *DES*, *DMD*, *DSG2*, *EYA4*, *GATAD1*, *LAMA4*, *LDB3*, *LMNA*, *MYBPC3*, *MYH6*, *MYH7*, *MYPN*, *PLN*, *PSEN1*, *PSEN2*, *RBM20*, *SCN5A*, *SGCD*, *TAZ*, *TCAP*, *TMPO*, *TNNC1*, *TNNI3*, *TNNT2*, *TPMI*, *TTN*, *VCL*, или любой их комбинации. Например, генетическая мутация находится в гене, выбранном из *ACTC1*, *DES*, *MYH6*, *MYH7*, *TNNC1*, *TNNI3*, *TNNT2*, *TTN*, или любой

их комбинации. В конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения генетическая мутация находится в гене *MYH7* или в гене *TTN*.

**[0054]** В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пациент, получавший терапию, описанную в данном документе, получал или получает лечение препаратом Entresto® и/или омекамтив, но у него продолжают проявляться симптомы систолической сердечной недостаточности. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пациент получал или получает лечение ингибитором АСЕ, или ARB, или ARNI в сочетании с бета-блокатором и, необязательно, антагонистом альдостерона (при этом эти агенты могут быть, например, выбраны из описанных в данном документе), но у него продолжают проявляться симптомы систолической сердечной недостаточности.

**[0055]** В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пациент, получавший терапию, описанную в данном документе, имеет сердечную недостаточность класса I, II, III или IV по Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA), как определено в **Таблице 2** ниже. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения пациент имеет сердечную недостаточность класса II-IV по NYHA.

**Таблица 2. Классы сердечной недостаточности по Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA)**

<b>Класс</b>	<b>Симптомы пациента</b>
I	Без ограничения физической активности. Обычная физическая нагрузка не вызывает чрезмерной утомляемости, учащенного сердцебиения, диспноэ (одышки).
II	Незначительное ограничение физической активности. Комфорт в покое. Обычная физическая нагрузка вызывает утомляемость, учащенное сердцебиение, диспноэ (одышку).
III	Выраженное ограничение физической активности. Комфорт в покое. Меньшая, чем обычно, активность вызывает усталость, учащенное сердцебиение или диспноэ.
IV	Выполнение любой физической активности вызывает дискомфорт. Симптомы сердечной недостаточности в покое. При любых физических нагрузках дискомфорт усиливается.

**[0056]** Способы лечения по настоящему изобретению можно применять для лечения пациента с AF с систолической дисфункцией или без нее (например, сниженной фракцией выброса левого желудочка). В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения способы лечения по настоящему изобретению можно применять для лечения пациента с AF и сниженной фракцией выброса левого желудочка < 50% (например, HFrEF). Например, указанную терапию можно применять для поддержания синусового ритма (например, нормального синусового ритма) у пациентов с AF и сниженной фракцией выброса левого желудочка < 50% (например, HFrEF) и/или можно применять для снижения частоты рецидивов фибрилляции предсердий у пациентов с AF и сниженной фракцией выброса левого желудочка < 50% (например, HFrEF). В конкретных вариантах осуществления

настоящего изобретения пациент имеет пароксизмальную или персистирующую АФ. В некоторых случаях указанную терапию можно применять для поддержания синусового ритма (например, нормального синусового ритма) у пациента с АФ (например, пароксизмальной или персистирующей АФ) и/или можно применять для снижения частоты рецидивов фибрилляции предсердий фибрилляции предсердий у пациента с АФ (например, пароксизмальной или персистирующей АФ).

**[0057]** В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения способы лечения по настоящему изобретению можно применять для лечения пациента с дисфункцией предсердий (например, АФ), необязательно в сочетании со сниженной фракцией выброса левого желудочка (например, HFrEF), у которого наблюдается митральная регургитация. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения митральная регургитация является хронической. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения митральная регургитация является острой.

**[0058]** В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения способы лечения по настоящему изобретению можно применять для лечения пациента с дисфункцией предсердий (такой как АФ, например, пароксизмальная или персистирующая АФ), и систолической дисфункцией (например, сниженной фракцией выброса левого желудочка, такой как HFrEF), при этом указанный пациент имеет любой один или комбинацию следующих признаков:

- Документально подтвержденное снижение LVEF < 50% в течение последних 12 месяцев и по меньшей мере через 30 дней после

1) госпитализации по поводу явления, которое может привести к снижению EF (например, острый коронарный синдром/инфаркт миокарда, сепсис и т. д.);

2) вмешательства, которое может увеличить EF (например, сердечная ресинхронизирующая терапия, коронарная реваскуляризация); или же

3) первого обращения по поводу HF;

- HFrEF с LVEF  $\leq$  40%, при этом пациент получает любой один или комбинацию следующих агентов: бета-блокатор, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ACE), блокатор рецептора ангиотензина (ARB) и ингибитор ангиотензинового рецептора/неприлизина (ARNI);

- NT-proBNP  $\geq$  150 пг/мл в начале терапии или  $\geq$  100 пг/мл, если у пациента высокий ВМІ или пациент темнокожий;

- имплантированное устройство с предсердным проводником (кардиостимулятор, ICD, CRT) или имплантируемый петлевой регистратор (ILR), при этом указанное устройство/ILR может иметь возможность удаленной передачи данных;
- задокументированное бремя AF от 2 до 70% (например, в течение  $\geq 2$  непрерывных недель); и
- клинический диагноз AF (на основании данных электрокардиографии), не обусловленный транзиторными состояниями (например, послеоперационными и т. д.), а также
- по меньшей мере один эпизод устойчивой AF в течение 6 месяцев (на основании медицинской документации, или ЭКГ в 12 отведениях, или эпизода AF >10 минут при холтеровском мониторинге или накладке, или предшествующей электрической кардиоверсии) и без признаков долговременной персистирующей или постоянной AF.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения у пациента нет ни одного из следующих признаков или их комбинации:

- a) бремя AF < 2% или > 70%;
- b) AF обратимой этиологии (например, при заболеваниях щитовидной железы, алкогольной, легочной эмболии, раннем послеоперационном периоде, остром перикардите, травме и др.);
- c) легочная гипертензия, которую лечат легочными сосудорасширяющими средствами (например, антагонистами эндотелиновых рецепторов, ингибиторами PDE5 и т. д.);
- d) известная каналопатия (например, синдром удлиненного интервала QT, синдром Бругада, КПЖТ и т. д.);
- e) длительно существующая персистирующая или постоянная фибрилляция предсердий;
- f) AF диагностирована более чем за 10 лет до начала лечения;
- g) диаметр LA > 60 мм;
- h) катетерная абляция менее чем за 6 месяцев до начала лечения или запланированная или вероятная катетерная абляция во время лечения;
- i) введение новой антиаритмической терапии менее чем за 1 месяц до начала лечения или запланированное введение новой антиаритмической терапии во время лечения;
- j) электрическая кардиоверсия, выполненная менее чем за 1 месяц до начала лечения;
- k) сердечная недостаточность IV класса по NYHA;
- l) симптоматическая гипотензия или систолическое кровяное давление < 90 мм рт.ст. или диастолическое кровяное давление > 95 мм рт.ст.;

- m) тяжелое поражение аортального клапана или митральный стеноз, запланированное или ожидаемое митральное клипирование или восстановление митрального клапана во время лечения, гипертрофическая или инфильтративная кардиомиопатия, активный миокардит, констриктивный перикардит или клинически значимый врожденный порок сердца;
- n) значимая сердечно-сосудистая патология, возникшая менее чем за 90 дней до начала лечения, при этом указанная сердечно-сосудистая патология необязательно представляет собой острый коронарный синдром или инсульт;
- o) сердечно-сосудистое вмешательство, проведенное менее чем за 90 дней до начала лечения, при этом указанное сердечно-сосудистое вмешательство необязательно представляет собой АКШ, ЧКВ или восстановление клапана;
- p) имплантация устройства, выполненная менее чем за 45 дней до начала лечения, при этом указанное устройство необязательно представляет собой кардиостимулятор или CRT;
- q) госпитализация по поводу сердечной недостаточности или лечение в/в инотропными агентами менее чем за 90 дней до начала лечения;
- г) терминальная стадия сердечной недостаточности; или
- с) ожидаемая продолжительность жизни менее 6 месяцев.

**[0059]** В некоторых вариантах осуществления настоящего документа у пациента, получающего терапию, описанную в данном документе (например, у пациента с дисфункцией предсердий и/или систолической дисфункцией, как описано в данном документе), наблюдается увеличение левого предсердия (LAE). В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения левое предсердие считается увеличенным, если:

- диаметр левого предсердия (LAD) составляет  $> 4,1$  см у мужчин или  $> 3,9$  см у женщин;
- $LA_{\min}Vi$  составляет  $> 19$  мл/м<sup>2</sup>;
- $LA_{\max}Vi$  составляет  $> 41$  мл/м<sup>2</sup>;
- LAEF составляет  $\leq 45\%$ ; или
- существуют любые комбинации вышеперечисленного.

Например, пациент может иметь LAD 4,1-6,0 см (мужчины) или 3,9-6,0 см (женщины). В некоторых вариантах осуществления настоящего документа пациент может иметь LAD 4,1-5,5 см (мужчины) или 3,9-5,5 см (женщины). В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения у пациента может быть относительно небольшое увеличение левого предсердия (например, 4,1-4,6 см (мужчины) или 3,9-4,2 см (женщины)). В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения у пациента может быть относительно умеренное увеличение левого предсердия (например, 4,7-5,1 см (мужчины)

или 4,3-4,6 см (женщины)). В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения у пациента может быть относительно выраженное увеличение левого предсердия (например,  $\geq 5,2$  см (мужчины) или  $\geq 4,7$  см (женщины)). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения описанные способы лечения включают этап выбора пациентов с LAE для лечения Соединением I; при этом указанный выбор может быть основан, например, на эхокардиографии.

**[0060]** Терапия, описанная в данном документе, может включать этап выбора пациента с типом дисфункции предсердий, как описано в данном документе (например, AF). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пациента дополнительно выбирают как имеющего тип систолической дисфункции, как описано в данном документе (например, сниженная фракция выброса левого желудочка, такая как HFrEF).

**[0061]** В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пациент, получавший терапию, описанную в данном документе, ранее получал или получает лечение по поводу дисфункции предсердий и/или систолической дисфункции, например, в соответствии со стандартом лечения указанного патологического состояния (состояний), и при этом пациент не продемонстрировал адекватного улучшения при указанном лечении.

**[0062]** В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пациент, получавший терапию, описанную в данном документе, ранее лечился по поводу AF с помощью терапевтического агента или вмешательства, описанного в данном документе. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения пациент подвергся абляции (например, катетерной абляции) или кардиоверсии (например, электрической кардиоверсии) и, соответственно, находится в состоянии после абляции или после кардиоверсии.

### **Схемы лечения**

**[0063]** Терапия Соединением I, описанная в данном документе, может лечить у пациента дисфункцию предсердий (например, AF). В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения у пациента также может быть систолическая дисфункция, такая как сниженная фракция выброса левого желудочка (например, HFrEF). Пациент может получать терапию по настоящему изобретению в течение по меньшей мере одного месяца, по меньшей мере шести месяцев, по меньшей мере двенадцати месяцев, по меньшей мере одного года или дольше или до тех пор, пока пациент больше не будет нуждаться в лечении.

**[0064]** В некоторых вариантах осуществления настоящей терапии Соединение I вводят в общей суточной дозе 10-700 мг (например, 50-150 мг) перорально. Например, Соединение

I можно вводить перорально в общей суточной дозе 10, 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 525, 550, 600 мкг или 700 мг. В качестве другого примера, Соединение I можно вводить в общей суточной дозе 50, 100 или 150 мг перорально. В одном варианте осуществления настоящего изобретения Соединение I вводят перорально в дозе 10-175 мг 2 р/д (два раза в день) (например, 10, 25, 30, 35, 37,5, 40, 45, 50, 55, 60, 62,5, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170 или 175 мг). Например, Соединение I можно вводить перорально в дозе 10-75 мг (например, 10 мг, 25 мг, 50 мг или 75 мг) 2 р/д. В другом варианте осуществления настоящего изобретения Соединение I вводят перорально в дозе 25-350 мг 1 р/д (один раз в день) (например, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 235, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 275, 280, 285, 290, 295, 300, 305, 310, 315, 320, 325, 330, 335, 340, 345 или 350 мг). Например, Соединение I можно вводить перорально в дозе 50-150 мг (например, 50 мг, 100 мг или 150 мг) 1 р/д. Интервалы между дозами 2 р/д составляют, например, приблизительно 10-12 часов, когда это возможно (например, утром и вечером).

**[0065]** В контексте данного документа, введение Соединения I или фармацевтической композиции, содержащей Соединение I («лекарственное средство на основе Соединения I»), включает самостоятельный прием пациентом (например, пероральный прием пациентом).

**[0066]** В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пациент перорально принимает нагрузочную дозу Соединения I с пищей или без нее, после чего следует поддерживающая доза (например, доза, описанная выше) приблизительно через 10-12 часов, с пищей или без нее, а затем продолжают рекомендуемый ежедневный прием поддерживающей дозы с пищей или без нее (например, утром и вечером для схем введения два раза в день). Нагрузочная доза может быть, например, в 1,5 раза больше поддерживающей дозы для схемы введения 1 р/д или в 2 раза больше для схемы введения 2 р/д. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения нагрузочная доза составляет 50-250 мг Соединения I, например, для поддерживающей дозы 25-75 мг 2 р/д или 50-150 мг 1 р/д.

**[0067]** В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения абсорбции Соединения I организмом пациента может способствовать пища. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пища имеет высокое содержание жира; то есть более 50% калорий пищи приходится на жир). В некоторых вариантах осуществления

настоящего изобретения, когда Соединение I принимают с пищей (например, пищей с высоким содержанием жира), средний размер частиц API Соединения I составляет более 15 мкм в диаметре, а доза 1 р/д превышает приблизительно 200 мг. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения общая суточная доза Соединения I, необходимая пациенту, если лекарственное средство принимают после еды (например, в пределах около двух часов от приема пищи, в пределах около полутора часов от приема пищи или в пределах около одного часа от приема пищи), может быть ниже общей суточной дозы, необходимой пациенту, если лекарственное средство принимается натощак. «В пределах около X часов от приема пищи» означает примерно за X часов до начала или после окончания приема пищи.

**[0068]** В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пациент принимает таблетки или капсулы с Соединением I перорально: с пищей или в пределах около двух часов от приема пищи (например, в пределах около полутора часов от приема пищи или в течение около одного часа от приема пищи). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пациент принимает лекарственное средство перорально один раз в день во время еды. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пациент принимает лекарственное средство перорально два раза в день во время еды. Например, пациент может принимать лекарственное средство за завтраком и ужином. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения лекарственное средство можно принимать со стаканом напитка, такого как вода или молоко (например, цельное молоко), если это необходимо.

**[0069]** В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения API Соединения I в лекарственном средстве является микронизированным и имеет средний размер частиц 10 мкм или менее в диаметре (D50 не более (NMT) 10 мкм) или 5 мкм или менее в диаметре (D50 NMT 5 мкм). В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения, когда частицы Соединения I в лекарственном средстве имеют D50 NMT 5 или 10 мкм, лекарственное средство может приниматься пациентом перорально два раза в день (например, каждые 10-12 часов или утром и вечером) с пищей или без нее.

**[0070]** Доза, применяемая для конкретного пациента, может быть скорректирована в зависимости от состояния пациента и/или уникального PK профиля пациента. Существующие исследования демонстрируют, что протестированные дозы и экспозиции препаратов являются безопасными и хорошо переносятся. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения Соединение I можно вводить пациенту в дозе, обеспечивающей концентрацию в плазме от 1000 до 8000 нг/мл (например, 1000-2000

нг/мл, 1500-3000 нг/мл, 2000-3000 нг/мл, 3000-4000 нг/мл, 3000-4500 нг/мл, 3500-5000 нг/мл, 4000-5000 нг/мл, 5000-6000 нг/мл, 6000-7000 нг/мл или 7000-8000 нг/мл). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения Соединение I можно вводить пациенту в дозе, которая приводит к концентрациям в плазме  $< 2000$ ,  $2000-3500$  или  $\geq 3500$  нг/мл (например,  $2000-3500$  нг/мл). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения Соединение I можно вводить пациенту в количествах, которые приводят к концентрации Соединения I в плазме выше 1500, 2000, 2250, 2500, 2750, 3000, 3500, 4000, 5000, 6000 или 7000 нг/мл. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения целевая концентрация Соединения I в плазме составляет 1000-4000 нг/мл. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения целевая концентрация Соединения I в плазме составляет 1500-3500 нг/мл. В отдельных вариантах осуществления настоящего изобретения целевая концентрация Соединения I в плазме составляет 2000-3500 нг/мл. Концентрацию Соединения I в плазме можно определить любым методом, известным в данной области техники, таким как, например, высокоэффективная жидкостная хроматография (HPLC), жидкостная хроматография-масс-спектрометрия (LC-MS, такая как высокоэффективная LC-MS), газовая хроматография (GC) или с помощью любой их комбинации.

**[0071]** В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения описанные в данном документе способы лечения включают наблюдение за пациентом на предмет нежелательных явлений, таких как головная боль, вялость, дискомфорт в груди, брадикардия, блокада сердца, синусовая тахикардия, желудочковая тахикардия, учащенное сердцебиение, сердечная аритмия, повышение уровней NT-proBNP, повышение уровня тропонина и кардиальная ишемия. Если возникает тяжелое нежелательное явление, пациент может лечиться от нежелательного явления и/или может прекратить лечение Соединением I.

### **Комбинированная терапия**

**[0072]** В настоящем изобретении предлагается как монотерапия Соединением I, так и комбинированная терапия. При комбинированной терапии, схему лечения Соединением I по настоящему изобретению применяют в комбинации с дополнительной схемой лечения, например, медикаментозной терапией на основании рекомендаций (GDMT), также называемой стандартной терапией (SOC) для лечения одного или большего количества заболеваний сердца у пациента, или в комбинации с другой терапией, пригодной для лечения соответствующего заболевания или нарушения. Дополнительный

терапевтический агент можно вводить способом и в количестве, обычно применяемом для указанного агента, или в уменьшенном количестве, и его можно вводить одновременно, последовательно или одновременно с Соединением I.

**[0073]** В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения Соединение I вводят в дополнение к SOC при состоянии дисфункции предсердий, таком как фибрилляция предсердий; состоянии систолической дисфункции, таком как систолическая сердечная недостаточность и/или сниженная фракция выброса левого желудочка; или при обоих состояниях.

**[0074]** В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения пациенту с дисфункцией предсердий (например, фибрилляцией предсердий) в дополнение к лекарственному средству, содержащему Соединение I, вводят другой терапевтический агент для лечения дисфункции предсердий. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения указанный терапевтический агент представляет собой антитромботический агент (например, антикоагулянт, такой как NOAC), агент для контроля частоты сердечных сокращений, антиаритмический агент (например, антиаритмический агент класса Ia, Ic или III), фармакологический кардиоверсионный агент, ингибитор RAAS и др. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения лекарственное средство, содержащее Соединение I, вводят пациенту, который перенес или планирует немедикаментозное вмешательство, такое как электрическая кардиоверсия, окклюзия ушка левого предсердия (например, с помощью устройства Watchman) или иссечение, абляция атриовентрикулярного узла (например, с постоянной желудочковой стимуляцией), катетерная абляция, хирургическая абляция (например, процедура Maze), гибридная катетерная и хирургическая абляция, абляция легочных вен или установка постоянный кардиостимулятор. Также рассматривается любая комбинация вышеуказанных агентов и вмешательств.

**[0075]** В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения лекарственное средство, содержащее Соединение I, вводят пациенту вместо антиаритмического агента. Пациент мог получать предшествующее лечение антиаритмическим агентом, которое затем заменяется лекарственным средством, содержащим Соединение I, или пациента можно лечить лекарственным средством, содержащим Соединение I, без предварительного лечения антиаритмическим агентом.

**[0076]** В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пациенту с дисфункцией предсердий (например, AF) проводят абляцию (например, катетерную абляцию, хирургическую абляцию и т. д.) в дополнение к лекарственному средству,

содержащему Соединение I. В некоторых случаях пациента лечат лекарственным средством, содержащим Соединение I, после абляции (например, после катетерной абляции).

[0077] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пациент с дисфункцией предсердий (например, AF) лечится антикоагулянтом (например, NOAC) в комбинации с агентом для частоты сердечных сокращений (например, бета-блокатором, дигоксином и/или амиодароном) в дополнение к лекарственному средству, содержащему Соединение I.

[0078] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пациенту с дисфункцией предсердий (например, AF) проводят кардиоверсию (например, электрическую кардиоверсию) в дополнение к лекарственному средству, содержащему Соединение I. В некоторых случаях пациента лечат лекарственным средством, содержащим Соединение I, после кардиоверсии (например, после электрической кардиоверсии).

[0079] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пациенту с дисфункцией предсердий (например, AF) проводят кардиоверсию (например, электрическую кардиоверсию) в комбинации с антиаритмическим агентом (например, амиодароном, соталолом или дофетилидом) в дополнение к лекарственному средству, содержащему Соединение I.

[0080] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пациенту с дисфункцией предсердий (например, AF) проводят абляцию (например, катетерную абляцию, хирургическую абляцию и т. д.) и назначают антиаритмическое средство.

[0081] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения пациенту с систолической дисфункцией (например, сниженной фракцией выброса левого желудочка, такой как HFrEF) в дополнение к дисфункции предсердий (например, AF) вводят в дополнение к лекарственному средству, содержащему Соединение I и, необязательно, терапевтический агент для лечения дисфункции предсердий, как описано в данном документе, еще один терапевтический агент для лечения систолической дисфункции. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения указанный терапевтический агент представляет собой бета-блокатор, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ACE), антагонист рецептора ангиотензина (например, блокатор рецептора ангиотензина II), ингибитор ангиотензинового рецептора/неприлизина (ARNI) (например, сакубитрил/валсартан), антагонист минералокортикоидных рецепторов (например, антагонист альдостерона), препарат для снижения уровня холестерина (например, статин), ингибитор I<sub>f</sub> каналов (например, ивабрадин), ингибитор нейтральной эндопептидазы

(NEPi), положительный инотропный агент, калий или магний, ингибитор пропротеин конвертазы субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9), сосудорасширяющий агент, диуретик (например, петлевой диуретик, такой как фуросемид), ингибитор RAAS, активатор или модулятор растворимой гуанилатциклазы (sGC) (например, верицигуат), ингибитор SGLT2 (например, дапаглифлозин), антиаритмический препарат, антикоагулянт, антитромботический агент, антиагрегант или любую их комбинацию. В конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения пациента лечат ARNI, бета-блокатором и/или MRA в дополнение к лекарственному средству, содержащему Соединение I. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения ARNI, бета-блокатор и/или MRA выбирают из описанных в данном документе препаратов, в любой комбинации. В конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения пациента лечат ингибитором ACE, и/или ARB, и/или ARNI, в сочетании с бета-блокатором и, необязательно, антагонистом альдостерона в дополнение к лекарственному средству, содержащему Соединение I. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения ингибитор ACE, ARB, ARNI, бета-блокатор и/или антагонист альдостерона выбирают из описанных в данном документе препаратов, в любой комбинации.

**[0082]** В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пациента с дисфункцией предсердий (например, AF) и систолической дисфункцией (например, сниженной LVEF, такой как HFrEF) лечат с помощью катетерной абляции в дополнение к лекарственному средству, содержащему Соединение I.

**[0083]** В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пациента с дисфункцией предсердий (например, AF) и систолической дисфункцией (например, сниженной LVEF, такой как HFrEF) лечат антикоагулянтом (например, NOAC) в комбинации с агентом для контроля частоты сердечных сокращений (например, бета-блокатором, дигоксином и/или амиодароном) в дополнение к лекарственному средству, содержащему Соединение I.

**[0084]** В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пациента с дисфункцией предсердий (например, AF) и систолической дисфункцией (например, сниженной LVEF, такой как HFrEF) лечат с помощью электрической кардиоверсии в комбинации с антиаритмическим препаратом (например, амиодароном, соталолом или дофетилидом) в дополнение к лекарственному средству, содержащему Соединение I.

**[0085]** В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пациента с дисфункцией предсердий (например, AF) и систолической дисфункцией (например, сниженной LVEF, такой как HFrEF) лечат с помощью кардиоверсии, антикоагулянта,

диуретика, агента для контроля частоты сердечных сокращений, антагониста RAAS и агента для контроля ритма в дополнение к лекарственному средству, содержащему Соединение I.

**[0086]** В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пациента с дисфункцией предсердий (например, AF) и систолической дисфункцией (например, сниженной LVEF, такой как HFrEF) лечат с помощью антикоагулянта, диуретика, а также ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ACE), блокатора рецептора ангиотензина II (ARB) и/или антагониста минералокортикоидного рецептора в дополнение к лекарственному средству, содержащему Соединение I.

**[0087]** В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пациента с дисфункцией предсердий (например, AF) и систолической дисфункцией (например, сниженной LVEF, такой как HFrEF) лечат ARNI, таким как сакубитрил/валсартан (Entresto®) или ингибитором натрий-глюкозного котранспортера 2 (SGLT2i), таким как эмпаглифозин (например, Jardiance®), дапаглифлозином (например, Farxiga®), канаглифлозином (например, Invokana®), или сотаглифлозином, в дополнение к лекарственному средству, содержащему Соединение I.

**[0088]** В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пациента с дисфункцией предсердий (например, AF) и систолической дисфункцией (например, сниженной LVEF, такой как HFrEF) лечат с помощью ARNI, бета-блокатора и/или MRA в дополнение к лекарственному средству, содержащему Соединение I.

**[0089]** В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пациента с дисфункцией предсердий (например, AF) и систолической дисфункцией (например, сниженной LVEF, такой как HFrEF) лечат ингибитором ACE, и/или ARB, и/или ARNI, в сочетании с бета-блокатором и, необязательно, антагонистом альдостерона в дополнение к лекарственному средству, содержащему Соединение I.

**[0090]** В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пациента с систолической дисфункцией (например, сниженной LVEF, такой как HFrEF) лечат ингибитором ACE или ARB в комбинации с лекарственным средством, содержащим Соединение I, для предотвращения возникновения нового эпизода AF.

**[0091]** В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения Соединение I вводят пациенту с дисфункцией предсердий (например, AF) в дополнение к SOC для HFrEF в комбинации с AF; например, SOC по алгоритму CAN-TREAT (Kotecha et al., *Eur Heart J.* (2015) 36:3250-7). Указанный алгоритм включает Кардиоверсию, Антикоагулянтную терапию (например, с помощью антагонистов витамина К, таких как варфарин или NOAC),

Нормализацию баланса жидкости (например, с помощью диуретиков), Достижение исходной частоты сердечных сокращений < 110 ударов в минуту (например, с помощью бета-блокаторов или дигоксина), модуляцию Ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (например, с помощью ингибиторов ACE, ARB и/или антагонистов минералокортикоидных рецепторов), Раннее рассмотрение возможности контроля ритма (например, применение антиаритмических агентов, таких как амиодарон и/или дофетилид, кардиоверсии и/или катетерной абляции), Современные методы лечения сердечной недостаточности (например, ресинхронизирующая терапия) и Лечение других сердечно-сосудистых заболеваний, таких как ишемия и артериальная гипертензия.

**[0092]** Пригодные ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ACE) могут включать, например, каптоприл, эналаприл, фозиноприл, лизиноприл, периндоприл, хинаприл, рамиприл и трандолаприл.

**[0093]** Пригодные антиаритмические препараты (агенты для контроля ритма) могут включать, например, амиодарон, дронедазон, пропafenон, флекаинид, дофетилид, ибутилид, хинидин, прокаинамид, дизопирамид и соталол. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антиаритмические препараты относятся к классу Ia, Ic или III.

**[0094]** Пригодные антикоагулянты могут включать, например, варфарин, апиксабан, ривароксабан, эдоксабан и дабигатран. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антикоагулянты представляют собой пероральные антикоагулянты (ОАС); в определенных вариантах осуществления настоящего изобретения ОАС можно вводить с антагонистами витамина К. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антикоагулянты представляют собой пероральные антикоагулянты, не содержащие витамин К (NOAC). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антикоагулянты представляют собой антагонисты витамина К (например, варфарин, аценокумарол, фенпрокумон и др.).

**[0095]** Пригодные ARB могут включать, например, A-81988, A-81282, BIBR-363, BIBS39, BIBS-222, BMS-180560, BMS-184698, кандесартан, кандесартан цилексетил, CGP-38560A, CGP-48369, CGP-49870, CGP-63170, CI-996, CV-11194, DA-2079, DE-3489, DMP-811, DuP-167, DuP-532, E-4177, элисартан, EMD-66397, EMD-73495, эпросартан, EXP-063, EXP-929, EXP-3174, EXP-6155, EXP-6803, EXP-7711, EXP-9270, FK-739, GA-0056, HN-65021, HR-720, ICI-D6888, ICI-D7155, ICI-D8731, ирбесартан, изотеолин, KRI-1177, KT3-671, KW-3433, лозартан, LR-B/057, L-158809, L-158978, L-159282, L-159874, L-161177, L-162154, L-163017, L-159689, L-162234, L-162441, L-163007, LR-B/081, LR B087, LY-285434, LY-

302289, LY-315995, LY-235656, LY-301875, ME-3221, олмесартан, PD-150304, PD-123177, PD-123319, RG-13647, RWJ-38970, RWJ-46458, саралазина ацетат, S-8307, S-8308, SC-52458, сапризартан, саралазин, сармезин, SL-91.0102, тасосартан, телмисартан, UP-269-6, U-96849, U-97018, UP-275-22, WAY-126227, WK-1492.2K, YM-31472, WK-1360, X-6803, валсартан, ХН-148, XR-510, YM-358, ZD-6888, ZD-7155, ZD-8731 и золазартан.

**[0096]** Пригодные антагонисты минералокортикоидных рецепторов включают, например, ингибиторы альдостерона, такие как калийсберегающие диуретики. Примеры включают, например, эплеренон, спиронолактон и канренон.

**[0097]** Пригодные фармакологические агенты для кардиоверсии включают, например, флекаинид, дофетилид, пропафенон, амиодарон, ибутилид, вернакалант и т. д.

**[0098]** Пригодные положительные инотропные агенты включают, например, дигоксин, пимобендан, агонисты бета-адренергических рецепторов, такие как добутамин, ингибиторы фосфодиэстеразы (PDE)-3, такие как милринон, и агенты, повышающие чувствительность к кальцию, такие как левосимендан.

**[0099]** Пригодные агенты для контроля частоты сердечных сокращений включают, например, бета-блокаторы, недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов (например, верапамил, дилтиазем), дигоксин, дигитоксин, наперстянку и амиодарон. Пригодные бета-блокаторы включают, например, бисопролол, карведилол, карведилол CR, атенолол, эсмолол, ландилол, небиволол, пропранолол, надолол, метапролол тартрат и метопролол сукцинат пролонгированного действия (метопролол CR/XL)).

**[00100]** Пригодные вазодилататоры включают, например, ингибиторы фосфодиэстеразы, антагонисты эндотелиновых рецепторов, ингибиторы ренина, модуляторы миозина гладких мышц, изосорбида динитрат и гидралазин. В случае дисфункции предсердий можно применять блокаторы кальциевых каналов.

**[00101]** В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения Соединение I вводят в сочетании с изменениями образа жизни, такими как снижение потребления алкоголя или кофеина, отказ от курения, ограничение приема стимуляторов, достижение или поддержание здорового веса, физическая активность, лечением апноэ во сне и/или контролем высокого кровяного давления и/или уровня сахара в крови, или любой их комбинации.

**[00102]** Если возникает какой-либо нежелательный эффект, пациент может получать лечение для купирования этого нежелательного эффекта. Например, пациента, испытывающего головную боль из-за лечения Соединением I, можно лечить анальгетиком, таким как ибупрофен и ацетаминофен.

## Результаты лечения

[00103] С помощью способов лечения по настоящему изобретению лечат и/или уменьшают дисфункцию предсердий. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения с помощью указанных способов лечения также лечат и/или уменьшают систолическую дисфункцию. В контексте данного документа термины «лечить», «лечение» и «воздействие» относятся к любым показателям успеха лечения или облегчения патологии, поражения, состояния или симптома, связанного с дисфункцией, включая любой объективный или субъективный параметр, такой как сокращение; ремиссия; уменьшение симптомов; достижение более высокой степени переносимости патологии, поражения, состояния или симптома для пациента; уменьшение частоты или продолжительности патологии, поражения, состояния или симптома; или, в некоторых ситуациях, задержку или предотвращение возникновения патологии, поражения, состояния или симптома. Лечение или облегчение симптомов может быть основано на любом объективном или субъективном параметре, включая, например, результат физического обследования. Например, лечение дисфункции предсердий (например, AF) включает в себя, помимо прочего, любой один или комбинацию следующих признаков: улучшение сократительной способности миоцитов предсердий, улучшение сократимости предсердий, уменьшение тяжести кардиомиопатии предсердий, уменьшение тяжести предсердной аритмии (например, тахиаритмии), уменьшение рецидивов AF, снижение бремени AF, предотвращение возникновения AF, поддержание синусового ритма (например, после кардиоверсии), восстановление синусового ритма (например, в сочетании с кардиоверсией), уменьшение объема левого предсердия (например, минимальный или максимальный объем), увеличение фракции опорожнения левого предсердия, увеличение функционального индекса левого предсердия и облегчение или предотвращение симптомов дисфункции предсердий. Симптомы дисфункции предсердий (например, AF) могут включать, например, учащенное сердцебиение, тахикардию, усталость, головокружение, слабость, дискомфорт в груди, снижение физической активности, учащенное мочеиспускание, одышку, стенокардию, пресинкопе, синкопе, нарушения сна, спутанность сознания, психосоциальный дистресс. Лечение систолической дисфункции включает, помимо прочего, любой один или комбинацию следующих признаков: улучшение сердечной функции пациента, а также облегчение или предотвращение симптомов систолической сердечной недостаточности (особенно во время физической нагрузки, включая ходьбу или подъем по лестнице). Симптомы систолической сердечной

недостаточности могут включать, например, одышку (например, ортопноэ, пароксизмальную ночную одышку), кашель, сердечную астму, свистящее дыхание, артериальную гипотензию, головокружение, спутанность сознания, похолодание конечностей в покое, легочный застой, хронический венозный застой, отек лодыжек, периферические отек или анасарку, никтурия, асцит, гепатомегалию, желтуху, коагулопатию, утомляемость, непереносимость физической нагрузки, набухание яремных вен, хрипы в легких, периферический отек, перераспределение легочных сосудов, интерстициальный отек, плевральный выпот и задержка жидкости.

**[00104]** В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения способы лечения по настоящему изобретению уменьшают бремя АФ и/или количество рецидивов АФ у пациента (например, у пациента из популяции, описанной в данном документе). Бремя АФ и/или рецидивы АФ могут быть снижены на 10 % и более. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения бремя АФ и/или рецидивы АФ снижаются на 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, или 95 % или более, или 100 %. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения процент времени, которое пациент проводит в состоянии АФ за период наблюдения, снижается на 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, или 95 % или более, или 100 %. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения способы лечения по настоящему изобретению уменьшают продолжительность самого продолжительного эпизода АФ у пациента или количество эпизодов АФ в течение периода мониторинга, например, на 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, или 95 % или более, или 100 %. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения период мониторинга может составлять минуты (например, 10 минут, 20 минут, 30 минут, 40 минут, 50 минут или более; от 10 минут до 59 минут), часы (например, 1 час, 2 часа, 4 часа, 6 часов, 8 часов, 12 часов, 18 часов или более; от 1 часа до 24 часов), дни (например, 1 день, 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней или 6 дней или более), недели (например, 1 неделя, 2 недели, 4 недели, 8 недель, 12 недель, 16 недель, 20 недель, 24 недели, 32 недели, 40 недель или более) или годы. Например, период мониторинга может составлять 24 часа, 1 неделю, 2 недели, 1 месяц, 2 месяца, 3 месяца, 4 месяца, 5 месяцев, 6 месяцев, 1 год или более.

**[00105]** В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения способы лечения по настоящему изобретению поддерживают синусовый ритм (например, нормальный синусовый ритм) у пациента (например, у пациента из популяции, описанной в данном

документе). В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения пациенту выполняли или будут выполнять кардиоверсию (например, электрическую кардиоверсию). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения способы лечения по настоящему изобретению в комбинации с кардиоверсией (например, электрической кардиоверсией) восстанавливают синусовый ритм (например, нормальный синусовый ритм) у пациента. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения синусовый ритм сохраняется по меньшей мере в течение одного, двух, трех, четырех, пяти, шести или семи дней; по меньшей мере в течение одной, двух, трех или четырех недель; по меньшей мере в течение одного, двух, трех, четырех, пяти, шести, девяти или двенадцати месяцев; по меньшей мере в течение 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 лет; или дольше; или до тех пор, пока пациент больше не будет нуждаться в лечении.

**[00106]** В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения способы лечения по настоящему изобретению снижают риск или отсрочивает возникновение инфаркта миокарда, желудочковой аритмии, сердечной недостаточности, хронического заболевания почек, терминальной стадии почечной недостаточности, внезапной сердечной смерти или смерти от всех причин у пациента.

**[00107]** В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения способы лечения по настоящему изобретению улучшают качество жизни пациента, что измеряется с помощью Теста с 6 минутной ходьбой (6-MWT), Канзасского опросника для пациентов с кардиомиопатией (KCCQ), Опросника для оценки влияния фибрилляции предсердий на качество жизни ( AFEQT) и/или Опросника Mayo для оценки AF-специфических симптомов (MAFSI).

**[00108]** В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения с помощью способов лечения по настоящему изобретению можно предотвращать или отсрочить кардиомиопатию, индуцированную тахикардией, у пациента с фибрилляцией предсердий. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения кардиомиопатия, индуцированная тахикардией, представляет собой сердечную недостаточность (например, HFrEF).

**[00109]** В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения с помощью способов лечения по настоящему изобретению можно предотвращать или отсрочить возникновение AF (первичный эпизод AF) у пациента. В дополнительном или альтернативном варианте с помощью способов лечения можно предотвращать или отсрочить рецидив AF у пациента. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения пациент имеет систолическую дисфункцию, такую как хроническая сердечная

недостаточность (например, HFrEF в течение трех месяцев и более). В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения у пациента наблюдается увеличение левого предсердия. В некоторых случаях у пациента наблюдается систолическая дисфункция и увеличение левого предсердия.

**[00110]** В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения с помощью способов лечения по настоящему изобретению предотвращают или задерживают прогрессирование AF у пациента. Например, с помощью описанных способов лечения можно предотвращать или отсрочить у пациента прогрессирование от пароксизмальной к персистирующей AF или от пароксизмальной или персистирующей AF к длительно существующей персистирующей или постоянной AF. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения пациент имеет систолическую дисфункцию, такую как хроническая сердечная недостаточность (например, HFrEF в течение трех месяцев и более). В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения у пациента наблюдается увеличение левого предсердия. В некоторых случаях у пациента наблюдается систолическая дисфункция и увеличение левого предсердия.

**[00111]** Фармакодинамические (PD) параметры, которые можно использовать для измерения функции предсердий пациента, приведены в **Таблице 3** ниже. Эти параметры PD обычно используются клиницистами и могут быть измерены с помощью стандартной трансторакальной эхокардиограммы.

**Таблица 3. Параметры трансторакальной эхокардиографии (ТТЕ)**

Сокращения	Параметр
LAEF	Фракция опорожнения левого предсердия
LA <sub>max</sub> Vi	Индекс максимального объема левого предсердия
LA <sub>min</sub> Vi	Индекс минимального объема левого предсердия
LAFI	Функциональный индекс левого предсердия

**[00112]** В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения способы лечения по настоящему изобретению:

- увеличивают LAEF у пациента на 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 % и более;

- уменьшают LA<sub>min</sub>Vi у пациента на 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 % и более;

- уменьшают LA<sub>max</sub>Vi у пациента на 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 % и более;

- увеличивают LAFI у пациента на 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 % и более;

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения у пациента может быть увеличение левого предсердия до начала терапии.

**[00113]** Описанные способы лечения могут снизить риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний и/или риск, частоту или продолжительность госпитализаций/обращений за неотложной медицинской помощью для популяции пациентов, описанной в данном документе. Госпитализация и обращения за неотложной медицинской помощью могут быть связаны с дисфункцией предсердий, как описано в данном документе, систолической дисфункцией, как описано в данном документе, или и тем, и другим. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения «снижение риска» явления означает увеличение периода времени до указанного явления по меньшей мере на 10 % (например, по меньшей мере на 15 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80%, 90%, 100% и более). Риск может быть относительным риском или абсолютным риском. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения описанные способы лечения снижают частоту госпитализаций и обращений за неотложной помощью по меньшей мере на 10 % (например, по меньшей мере на 15 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % или 100 %). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения описанные способы лечения сокращают продолжительность госпитализации по меньшей мере на 10 % (например, по меньшей мере на 15 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % или 100 %).

**[00114]** К преимуществам описанных способов лечения относятся особенности, заключающиеся в том, что лечение

(i) оказывает минимальное влияние на релаксацию (например, не более чем умеренное увеличение времени систолического выброса и отсутствие заметного влияния на диастолическую функцию), гомеостаз кальция или уровень тропонина (например, не более чем умеренное повышение тропонина);

(ii) не влияет на высвобождение ADP;

(iii) не меняет распределения сердечных фаз;

(iv) оказывает не более чем умеренное влияние на SET;

(v) не вызывает медикаментозно обусловленной ишемии сердца (например, что определяется по клиническим симптомам, ЭКГ, сердечным биомаркерам, таким как тропонин, мышечная/мозговая креатинкиназа (СК-МВ), визуализации сердца и коронарным ангиограммам);

(vi) не вызывает медикаментозно обусловленной предсердной или желудочковой

аритмии;

(vii) не вызывает медикаментозно обусловленного поражения печени, измеряемого по уровню аланинаминотрансферазы или аспартатаминотрансферазы, билирубина; а также

(viii) не приводит к аномалиям мочи, сыворотки, крови, систолического кровяного давления, диастолического кровяного давления, пульса, температуры тела, насыщения крови кислородом или показателей электрокардиографии (ЭКГ).

### **Готовые изделия и наборы**

[00115] В настоящем изобретении также предлагаются готовые изделия, например, наборы, содержащие одну или большее количество доз лекарственного средства, содержащего Соединение I, и инструкции для пациентов (например, для лечения в соответствии с описанным в данном документе способом). Готовые изделия могут также содержать дополнительный терапевтический агент в случае комбинированной терапии. Таблетки или капсулы с Соединением I могут быть помещены в блистеры, а затем упакованы, например, по 5-20 таблеток на блистерный лист; при этом каждая таблетка или капсула может содержать 5, 25, 50, 75 или 100 мг Соединения I, и такой блистерный лист может дополнительно включать или не включать таблетку или капсулу нагрузочной дозы. Настоящее изобретение также включает способы изготовления указанных изделий.

[00116] Если в данном документе не определено иное, научные и технические термины, применяемые в связи с настоящим описанием, имеют значения, которые обычно понимаются специалистами в данной области техники. Типовые способы и материалы описаны ниже, хотя способы и материалы, аналогичные или эквивалентные описанным в данном документе, также могут применяться на практике или при тестировании настоящего изобретения. В случае конфликта, данное описание, включая определения, является преваляющим. Обычно номенклатура, применяемая в связи с кардиологией, медициной, медицинской и фармацевтической химией и клеточной биологией, и описанные в данном документе способы, хорошо известны и широко применяются в данной области техники. Ферментативные реакции и способы очистки проводят в соответствии со спецификациями производителя, как это обычно осуществляется в данной области техники или как описано в данном документе. Кроме того, если иное не требуется по контексту, термины в единственном числе включают множественное число, а термины во множественном числе включают единственное число. В данном описании и вариантах осуществления слова «иметь» и «содержать» или варианты, такие как «имеет», «имеющий», «содержит» или «содержащий», будут пониматься как подразумевающие включение указанного целого

числа или группы целых чисел, но не исключая при этом любого другого целого числа или группы целых чисел. Также следует отметить, что термин «или» обычно применяется в том смысле, в котором он включает «и/или», если контекстом явно не указано иное. В контексте данного документа термин «около» относится к числовому диапазону, который составляет 10 %, 5 % или 1 % плюс или минус от указанного числового значения в контексте конкретного применения. Кроме того, заголовки, представленные в данном документе, предназначены только для удобства и не интерпретируют объем или значение заявленных вариантов осуществления.

[00117] Все публикации и другие ссылки, упомянутые в данном документе, полностью включены в данный документ посредством ссылки. Хотя в данном документе цитируется ряд документов, это цитирование не является признанием того, что какой-либо из этих документов составляет часть общеизвестных сведений в данной области техники.

[00118] Следующие примеры представлены для лучшего понимания этого изобретения. Эти примеры приведены только в целях иллюстрации и не должны рассматриваться как ограничивающие объем настоящего изобретения каким-либо образом.

## ПРИМЕРЫ

### **Пример 1: Биохимические исследования *ex vivo* эффектов Соединения I на функцию левого предсердия**

[00119] В этом примере описаны доклинические исследования эффектов Соединения I на функцию левого предсердия.

#### **Материалы и способы**

##### *Исследования скорости обмена АТФ*

[00120] Способность Соединения I избирательно повышать скорость обмена АТФ в миокарде оценивали с применением миофибрилл левого предсердия (LA) и левого желудочка (LV), полученных из сердец юкатанских мини-свиней, а также миозинов субфрагмента-1 (S1) из сердечных (рекомбинантных человеческих), скелетных (поясничная мышца кролика) и гладких (куриный желудок) мышц. Сердца свиней собирали, а левые предсердия/желудочки вырезали, рассекали, замораживали в жидком азоте и хранили при -80 °С. Миофибриллы и миозины S1 готовили, как описано в публикации Kawas et al., *J Biol Chem.* (2017) 292(40):16571-7. Как предсердные (n = 4 сердца, по 2 повторения в каждом), так и желудочковые (n = 3 сердца, по 2 повторения в каждом) миофибриллы анализировали при постоянной концентрации 1,0 мг/мл (при чувствительности к Ca<sup>2+</sup> [pCa] 6,0). Миозин S1 скелетных мышц кролика (0,2 мкМ, n = 8),

куриного желудка (0,5 мкМ, n = 10), а также рекомбинантный человеческий сердечный (0,5 мкМ, n = 10) анализировали с постоянной концентрацией актина (14 мкМ).

**[00121]** Измерения АТРазы в стационарном состоянии при различных концентрациях Соединения I (0-50 мкМ, в 2% DMSO) проводили с помощью сопряженной ферментной системы, использующей пируваткиназу и лактатдегидрогеназу. Эта ферментная система связывает образование ADP с окислением NADH, что приводит к изменению оптической плотности при 340 нм. Буферная система, применяемая во всех экспериментах, представляла собой 12 mM PIPES, 2 mM MgCl<sub>2</sub> и 1 mM дитиотреитола (DTT) при pH 6,8 (буфер PM12). Все измерения проводили при 25 °C с применением планшет-ридера (SpectraMax; Molecular Devices, LLC, штат Калифорния, США) для отслеживания изменения абсорбции в зависимости от времени; данные нормализовали к посекундной шкале, как описано в публикации Green et al., *Science* (2016) 351(6273):617-21. Данные представлены как средние (стандартное отклонение [SD]) в тексте или как среднее ± стандартная ошибка среднего (SEM) на фигурах; Значения половинной максимальной эффективной концентрации (EC<sub>50</sub>) (и 95% доверительные интервалы [CI]) рассчитывали с помощью четырехпараметрической модели (GraphPad Prism, GraphPad Software Inc., штат Калифорния, США).

#### *Исследования генерации силы миокарда*

**[00122]** Способность Соединения I повышать генерацию силы миокарда при данной концентрации Ca<sub>2+</sub> оценивали с применением мышечных волокон LA (n = 6) и LV (n = 6) с оболочкой, полученных из трех разных сердец юкатанских мини-свиней. Вкратце, как описано ранее, 3 сердца собирали, промывали и отправляли в холодном растворе для кардиоплегии (Custodiol® НТК; Essential Pharmaceuticals, LLC, штат Северная Каролина, США). После получения мышечные волокна LV (папиллярные) и LA рассекали при 4 °C в сильно расслабляющем растворе (100 mM BES, 10 mM EGTA, 6,57 mM MgCl<sub>2</sub>, 10 mM креатинфосфат, 6,22 mM АТР, 41,89 mM Кргор, 2,5 мкМ пепстатин, 1 мкМ лейпептин, 50 мкМ PMSF, 5 mM NaN<sub>3</sub>, pH 7,0). Пучки волокон разрезали и снимали оболочку (в сильно расслабляющем растворе, содержащем 1% Triton X-100), закрепляли Т-образными зажимами из алюминиевой фольги и устанавливали на механический аппарат (Augora Scientific Inc., Онтарио, Канада). Длину саркомера устанавливали равной 2,0 мкм. Стационарное изометрическое натяжение и жесткость (через 3% растяжение в течение 250 мс) измеряли при повышении концентрации Ca<sup>2+</sup> (pCa от 8,0 до 4,5, с поправкой на поддержание ионной силы 180 mM) дважды, сначала в отсутствие (контроль, 1% DMSO), а затем в присутствии Соединения I (3 мкМ, 1% DMSO). Во всех случаях значения

натяжения нормализовали к контрольному максимальному изометрическому натяжению (при  $pCa$  4,5). Активную и пассивную жесткость рассчитывали путем измерения наклона ранней (зависимой от  $Ca^{2+}$ ) и поздней фаз, соответственно, реакции натяжения на короткие 3% растяжения. Данные представлены как средние (SD) в тексте или как среднее  $\pm$  SEM на фигурах; Значения  $EC_{50}$  (и 95% CI) рассчитывали с помощью четырехпараметрической модели (GraphPad Prism, GraphPad Software Inc., штат Калифорния, США).

## **Результаты**

**[00123]** Соединение I повышало активность АТФазы и чувствительность к кальцию в миофибриллах/мышечных волокнах LV и LA.

**[00124]** Соединение I ассоциировалось с дозозависимым увеличением активности саркомера (скорость обмена АТФазы) как в желудочках (половина максимальной активной концентрации [ $AC_{50}$ ]: 6,0 мкМ; 95% доверительный интервал [CI]: 3,7–27,5), так и в предсердиях ( $AC_{50}$ : 3,6 мкМ; 95% CI: 2,7–5,0) миофибрилл, достигая увеличения ( $\pm$  стандартное отклонение [SD]) в 3,0 раза ( $\pm$  0,3) и 2,3 раза ( $\pm$  0,3) соответственно при 50 мкМ (**Фиг. 1, Панель А**). Соединение I активировало сердечный (человеческий) миозин S1 (увеличение скорости обмена АТФазы в 1,4 раза [9] при 3 мкМ), но не изоформы скелетных или гладких мышц (данные не приведены). В волокнах с оболочкой, Соединение I (в концентрации 3 мкМ) сдвигало соотношение натяжение- $pCa^{2+}$  влево (т.е. вызывало большее натяжение при заданной концентрации  $Ca^{2+}$ ), повышая чувствительность к  $Ca^{2+}$  ( $pCa_{50}$ , [ $\pm$  SD]  $p < 0,05$  по сравнению со значениями до обработки) как желудочковых волокон (от 5,8 [ $\pm$  0,04] до 6,1 [ $\pm$  0,07], **Фиг. 1, Панели В и С**) так и предсердных волокон (от 5,7 [ $\pm$  0,05] до 5,8 [ $\pm$  0,10], **Фиг. 1, Панель С**), без изменения пассивной жесткости (**Фиг. 1, Панель D**) или способности генерировать максимальную силу (данные не приведены).

**[00125]** Таким образом, Соединение I в концентрации 3 мкМ увеличивает скорость обмена АТФазы на 56% в LA и на 85% в LV миофибриллах свиньи; сдвигает чувствительность к кальцию влево, увеличивая натяжение LV на 43% при  $pCa$  6,0; и значительно увеличивает чувствительность к кальцию в миофибриллах как LV, так и в LA свиней. Эти данные демонстрируют, что Соединение I увеличивает активность АТФазы и чувствительность к кальцию как в левом предсердии, так и в левом желудочке, что приводит к увеличению силы сокращения.

## **Пример 2: Функциональное исследование *in vivo* эффектов Соединения I на функцию левого предсердия**

**[00126]** В этом примере оценивали способность Соединения I улучшать работу миокарда

*in vivo* при наличии хронической дисфункции/ремоделирования LV.

### **Материалы и способы**

[00127] Семь собак-самцов породы бигль подвергали процедурам согласно модифицированному протоколу серийной коронарной микроэмболизации с целью индукции хронической дисфункции LV и HF (Geist et al., *J Pharmacol Toxicol Methods* (2019) 99:106595), что определялось как ремоделированием LV, так и снижением фракции выброса LV (LVEF). Подгруппе животных (n = 5) также хирургическим путем имплантировали радиотелеметрический передатчик (TL11M3-D70-PCTR; Data Sciences Int., штат Миннесота, США) для измерения системного артериального давления и давления в LV. Применяемые методики микроэмболизации и применения инструментов были ранее валидированы (Hartman et al., *JACC Basic Transl Sci.* (2018) 3(5):625-38).

[00128] Эффекты Соединения I (2-3 мг/кг пероральной таблетки; n = 14) на функцию и геометрию LV/LA, а также на системную/желудочковую гемодинамику исследовали с помощью эхокардиографии перед введением дозы (т. е. исходный уровень), а также через 5 часов после лечения, у находящихся в сознании, слегка седированных животных (буторфанол 0,25-0,5 мг/кг внутривенно) .

[00129] В этих экспериментах по данным 2D эхокардиографии и эхокардиографии с 2D-наведением в М-режиме (CX50; Philips Medical System, штат Массачусетс, США) получали размер LV, размер LA(LAd) и размер аорты (Aod), а также оценки объема LV (методы Симпсона и Тейхгольца) в конечной систоле/диастоле в изображениях как по короткой оси (на папиллярном уровне), так и/или по апикально/парастернальной длинной оси. На основании этих измерений рассчитывали ударный объем LV (LVSV), сердечный выброс (CO), фракционное укорочение LV (LVFS), фракционную площадь укорочения LV и LVEF, а также отношение LAd/Aod. Измеряли скорость кровотока в выносящем тракте LV (LVOT) (с помощью доплерографии) и рассчитывали интеграл скорость-время LVOT (LVOT-VTI). Кроме того, биплоскостным методом измеряли максимальный (конечно-систолический, LA<sub>max</sub>) и минимальный (конечно-диастолический, LA<sub>min</sub>) объемы LA; рассчитывали как фракцию опорожнения LA (LAEF =  $100 \times [LA_{max} - LA_{min}] / LA_{max}$ ) так и функциональный индекс LA (LAFI =  $[LAEF \times LVOT-VTI] / LA_{max}$  index) (Thomas et al., *Eur J Echocardiogr* (2008) 9(3):356-362). Диастолические трансмитральные пиковые скорости потока (E и A), скорости тканей митрального кольца (e', s' и a') и их отношения во время раннего наполнения (E/e') регистрировались/использовались в качестве показателей диастолической активности. Во всех случаях индексированные объемы предсердий и желудочков рассчитывали путем нормализации к оценочной площади поверхности тела

$(0,101 \times [\text{масса тела в кг}] \times \frac{2}{3})$ , в то время как сообщаемые данные были получены путем усреднения не менее трех сердечных циклов. Наконец, гемодинамические сигналы регистрировались в цифровом виде (1000 Гц) и непрерывно записывались с помощью системы сбора/анализа данных (IOX; ЕМКА Technologies). Частоту сердечных сокращений (ЧСС), конечно-систолическое и конечно-диастолическое давление, а также пиковые скорости подъема и снижения давления ( $dP/dt_{\max}$  и  $dP/dt_{\min}$ , соответственно), индекс сократимости ( $dP/dt/P$  при  $dP/dt_{\max}$ ) и константу времени релаксации миокарда ( $\tau_{1/2}$ , время 50% затухания от  $dP/dt_{\min}$ ) получали из сигнала давления LV. Систолическое, диастолическое и среднее системное кровяное давление, а также пульсовое давление получали из сигнала аортального давления. Гемодинамические данные представляли как средние значения в течение по меньшей мере 1 минуты (в стационарном состоянии). Данные *in vivo* представлены как среднее (SD) в тексте или как среднее  $\pm$  SEM на фигурах; средние различия между значениями до и после лечения оценивали с помощью двустороннего парного *t*-критерия с уровнем значимости 0,05, установленным *a priori* (GraphPad Prism, GraphPad Software Inc., штат Калифорния, США).

## **Результаты**

**[00130]** У собак с сердечной недостаточностью, индуцированной микроэмболизацией, неотложное лечение Соединением I улучшало LVEF [ $\pm$  SD] (от 41 [5]% до 51 [6]%;  $p < 0,05$ ), LVFS (от 19,6 [2,7]% до 25,6 [3,6]%;  $p < 0,05$ ) и пиковую глобальную периферическую деформацию LV (LVGCS: от -13,5 [4,4]% до -17,3 [4,4]%;  $p < 0,05$ ), обуславливая увеличение обоих LVSV (33,0 [5,9] мл против 43,6 [10,7] мл;  $p < 0,05$ ) (**Фиг. 2, Панель А**) и сердечного выброса (**Таблица 4**). Кроме того, Соединение I удлиняло SET (178 [24] мс против 201 [29] мс;  $p < 0,05$ ) (**Фиг. 2, Панель А**), но оказывало незначительное влияние на конечно-диастолические размеры LV, производные индексы наполнения желудочков или давления наполнения LV (**Таблица 4**). В подгруппе собак, обследованных на предмет системной гемодинамики/гемодинамику LV (с помощью телеметрии), Соединение I не влияло на системное давление ( $\pm$  SD), такое как систолическое кровяное давление (110 [10] против 119 [10] мм рт. ст.) или конечное диастолическое давление LV (от 18 [2] до 16 [4] мм рт. ст.), несмотря на небольшое снижение частоты сердечных сокращений (от 108 [45] до 99 [50] ударов в минуту;  $p < 0,05$ ).

**[00131]** Соединение I также уменьшало объемы LA, особенно в конце диастолы (индекс минимального объема LA [ $LA_{\min}Vi$ ]: 21,2 [8,3] мл/м<sup>2</sup> против 17,9 [9,0] мл/м<sup>2</sup>;  $p < 0,05$ ), улучшая как фракцию опорожнения LA (LAEF: 20,4 [4,4]% против 31,1 [6,9]%;  $p <$

0,05) так и функциональный индекс LA (Thomas et al., *Eur J Echocardiogr* (2008) 9(3):356–62) (LAFI: 7,7 [3,3]% против 15,2 [6,5]%;  $p < 0,05$ ) (Фиг. 2, Панель В и Таблица 4).

**Таблица 4. Кардиальные и гемодинамические эффекты неотложного введения Соединения I (2-3 мг/кг перорально) собакам с индуцированной сердечной недостаточностью**

Параметр, среднее ( $\pm$ SD)	Исходный уровень	Соединение I
<b>Показатели систолической функции LV</b>		
LVSV, мл	33,0 ( $\pm$ 5,9)	<b>43,6 (<math>\pm</math> 10,7)*</b>
CO, л/мин	3,4 ( $\pm$ 0,9)	<b>4,1 (<math>\pm</math> 1,6)*</b>
LVEF, %	41 ( $\pm$ 5)	<b>51 (<math>\pm</math> 6)*</b>
LVFS, %	19,6 ( $\pm$ 2,7)	<b>25,6 (<math>\pm</math> 3,6)*</b>
SET, мс	178 ( $\pm$ 24)	<b>200 (<math>\pm</math> 30)*</b>
LVGCS, %	-13,5 ( $\pm$ 4,4)	<b>-17,3 (<math>\pm</math> 4,4)*</b>
<b>Размеры и объемы LV</b>		
LVEDD, см	4,3 ( $\pm$ 0,2)	4,3 ( $\pm$ 0,3)
LVESD, см	3,4 ( $\pm$ 0,2)	<b>3,2 (<math>\pm</math> 0,2)*</b>
<b>Релаксация/диастолическая функция</b>		
$e'$ , см/с	7,4 ( $\pm$ 1,0)	7,3 ( $\pm$ 1,1)
$E/e'$ , n/u	9,7 ( $\pm$ 1,9)	10,2 ( $\pm$ 1,2)
E, см/с	71 ( $\pm$ 12)	74 ( $\pm$ 40)
A, см/с	41 ( $\pm$ 6)	46 ( $\pm$ 8)
E/A	1,6 ( $\pm$ 0,2)	1,6 ( $\pm$ 0,3)
LVEDP, мм рт.ст.	18 ( $\pm$ 2)	16 ( $\pm$ 4)
$a'$ , см/с	4,0 ( $\pm$ 1,2)	<b>5,4 (<math>\pm</math> 1,3)*</b>
<b>Объем и функция левого предсердия</b>		
LAEF, %	20,4 ( $\pm$ 4,4)	<b>31,1 (<math>\pm</math> 6,9)*</b>
LA <sub>max</sub> объем. индекс, мл/м <sup>2</sup>	26,7 ( $\pm$ 9,7)	<b>25,1 (<math>\pm</math> 9,7)*</b>
LA <sub>min</sub> объем. индекс, мл/м <sup>2</sup>	21,2 ( $\pm$ 8,3)	<b>17,9 (<math>\pm</math> 9,0)*</b>
LAFI	7,7 ( $\pm$ 3,3)	<b>15,2 (<math>\pm</math> 6,5)*</b>
<b>Основные показатели жизнедеятельности (лежа на спине)</b>		
ЧСС, уд/мин	108 ( $\pm$ 45)	<b>99 (<math>\pm</math> 50)*</b>
SBP, мм рт.ст.	110 ( $\pm$ 10)	119 ( $\pm$ 10)
DBP, мм рт.ст.	66 ( $\pm$ 10)	72 ( $\pm$ 13)

Данные являются средними ( $\pm$  SD).

A, поздняя пиковая скорость волны из митрального притока по Доплеру;  $a'$ , поздняя пиковая скорость митрального кольца в диастолу; уд/мин, ударов в минуту; CO, сердечный выброс (оценочный); DBP, диастолическое кровяное давление; E ранняя пиковая скорость волны из митрального притока по Доплеру; соответственно;  $e'$  поздняя пиковая скорость митрального кольца в диастолу соответственно; HF, сердечная недостаточность; ЧСС, частота сердечных сокращений; LAEF, фракция опорожнения левого предсердия; LAFI, функциональный индекс левого предсердия; LA<sub>max</sub> и LA<sub>min</sub>, индексированные максимальный (конечно-систолический) и минимальный (конечно-диастолический) объемы левого предсердия соответственно; LVEDD и LVESD, конечно-диастолический и конечно-систолический диаметры левого желудочка, соответственно; LVEDP, конечно-диастолическое давление левого желудочка; LVEF, фракция выброса левого желудочка; LVFS, фракционное укорочение левого желудочка; LVGCS, глобальная окружная деформация левого желудочка; LVSV, ударный объем левого желудочка; SBP,

систолическое кровяное давление; SD, стандартное отклонение; SET, время систолического выброса.

\* $p < 0,05$ .

### **Пример 3: Функциональное исследование *in vivo* эффектов Соединения I на индуцируемость фибрилляции предсердий**

[00132] В этом примере оценивается влияние эффектов Соединения I на функцию и размер левого предсердия и исследуется его потенциальное влияние на изменение субстратов фибрилляции предсердий.

#### **Материалы и способы**

[00133] Эффекты Соединения I на индуцируемость AF, размер и функцию левого предсердия исследовали с помощью эхокардиографии (ЕЧНО) и электрокардиограммы (ЭКГ) у собак породы бигль с фенилэфрином (PE) и сравнивали с эффектами PE, взятого отдельно. Дизайн эксперимента описан на **Фиг. 3**.

[00134] Собаки породы бигль ( $n = 8$ ) подвергались оперативному исследованию под изофлурановой анестезией. Подгруппа животных ( $n = 3$ ) имела хронически индуцированную дисфункцию левого желудочка ( $EF < 40\%$ ). Животным назначали либо носитель, либо Соединение I. Выполняли процедуры анестезии, и чрескожный интродьюсер (в строгих асептических условиях) помещали в яремную вену для введения катетера в правое предсердие или коронарный синус. После инструментальной обработки и стабилизации выполняли первую ЕЧНО под анестезией и брали кровь для анализа.

[00135] После первой ЕЧНО и забора крови, как только был достигнут устойчивый исходный уровень, выполняли протокол индуцируемости AF, состоящий из пяти-десяти импульсов по 10 секунд с частотой 33 Гц. После каждого импульса регистрировали секунды, в течение которых сохранялась AF. AF определяли по (1) наличию нерегулярного быстрого ответа желудочков, (2) отсутствию зубца Р и (3) наличию низкочастотных нерегулярных колебаний (зубцы f). Если AF спонтанно переходила в синусовый ритм менее чем через 10 минут, подавали следующий импульс. После восстановления регулярного синусового ритма каждый 10-секундный импульс отделялся примерно таким же промежутком времени, как и длительность предыдущей AF. Если AF отсутствовала, то каждый импульс отделялся примерно через 10-30 секунд после завершения предыдущего всплеска. Если AF сохранялась более 20 минут, протокол индуцирования останавливали и регистрировали продолжительность AF. Если в любой момент времени AF не конвертировалась спонтанно до того, как животное должно было выйти из наркоза, можно было попытаться провести медикаментозную конверсию. Если 5-10 x 10-секундных

импульсов с частотой 33 Гц не вызывали постоянной АФ, тогда правое предсердие можно было стимулировать с различной частотой (~ 10-33 Гц) и в течение большей продолжительности (от ~ 10 секунд до 15 минут).

**[00136]** Затем с фиксированной скоростью вводили РЕ (0,5-20 мкг/кг/мин). У животных фенилэфрин (РЕ) вызывал повышение системного/левожелудочкового давления (например, SBP:  $38 \pm 7\%$ , от  $88,6 \pm 2,7$  до  $122,4 \pm 6,9$  мм рт.ст.,  $P < 0,05$ ), увеличивая размеры левого предсердия (например, LA<sub>min</sub>:  $+28 \pm 3\%$ , от  $22,9 \pm 2,0$  до  $29,3 \pm 2,5$  мл/м<sup>2</sup>,  $P < 0,05$ ) и создавая субстрат для индукции АФ посредством серий коротких (10 с) импульсных стимуляций правого предсердия.

**[00137]** Через 5-15 минут (или по истечению периода времени, достаточного для достижения стационарного состояния) проводили вторую ЕСНО под наркозом. После этого выполняли протокол индуцируемости АФ (как описано выше). Все наблюдения АФ (визуализированные с помощью записей ECG) документировали, включая продолжительность времени, в течение которого АФ сохранялась. Затем РЕ отключали и позволяли гемодинамическим эффектам, опосредованным РЕ, восстановиться (т.е. вымывание). После восстановления синусового ритма (применяли кардиоверсию, если АФ сохранялась более 30 минут), проводили третью ЕСНО под наркозом. Затем через подходящую вену в/в вводили либо Соединение I, либо носитель. Лечение состояло из болюса и в/в инфузии (титрованной до соответствия конечно-систолическому давлению в LV или пиковому LVP, как при введении РЕ отдельно, и нацеливалось на точно такую же дозу). После 10-минутной инфузии выполняли четвертую ЕСНО под наркозом. Затем начинали инфузию РЕ (применяли ту же фиксированную скорость, что и выше) в комбинации с Соединением I или носителем. После установления стабильной гемодинамики (~10 минут) брали кровь на анализ и выполняли финальную ЕСНО и протокол индуцируемости АФ. После успешного завершения протокола индуцируемости АФ и возвращения к нормальному синусовому ритму животным давали возможность восстановиться.

## **Результаты**

**[00138]** Неотложное введение Соединения I (0,3-0,4 мг/кг в/в болюсно, с в/в инфузией 0,3/0,4 мг/кг/час) увеличивает время систолического выброса (SET:  $+10 \pm 3\%$ ,  $P < 0,05$ ), увеличивая ударный объем левого желудочка (SV:  $16 \pm 5\%$ ,  $P < 0,05$ ) и фракционное укорочение (FS:  $13 \pm 3\%$ ,  $P < 0,05$ ); системное давление сохранялось при применении Соединения I (SBP:  $135,7 \pm 6,2$  мм рт. ст.). Однако Соединение I уменьшало размер левого предсердия (LA Vol<sub>min</sub>), увеличивало фракцию опорожнения предсердий (LA EF) и снижало

индуцируемость AF (например, продолжительность AF)(Фиг. 4). В целом, Соединение I значительно замедляло индуцируемость AF, уменьшая при этом размер левого предсердия, по сравнению с контрольными условиями.

#### **Пример 4: Функциональное исследование *in vivo* эффекта добутамина на функцию левого предсердия и индуцируемость фибрилляции предсердий**

[00139] В данном примере оцениваются эффекты инотропного препарата добутамина на функцию и размер левого предсердия, а также на индуцируемость фибрилляции предсердий.

#### **Материалы и способы**

[00140] Эффекты добутамина на индуцируемость AF, размер и функцию левого предсердия исследовали с помощью эхокардиографии (ЕЧО) и электрокардиограммы (ЭКГ) у собак породы бигль с фенилэфрином (PE) и сравнивали с эффектами PE, взятого отдельно. У собак породы бигль (без дисфункции левого желудочка) оценивали функцию и размер левого предсердия, а также индуцируемость фибрилляции предсердий в соответствии с протоколами, описанными в Примере 3 (схема эксперимента приведена на Фиг. 5), что позволяет сравнить эффекты добутамина с эффектами Соединения I, как продемонстрировано в Примере 3.

#### **Результаты**

[00141] Добутамин является инотропным агентом, который увеличивает сократительную способность LV благодаря механизму действия, отличному от механизма действия Соединения I. Эффекты введения добутамина (инфузия 1-10 мкг/кг/ч) сравнивали с эффектами, описанными в Примере 3 для Соединения I. Было продемонстрировано, что оба агента увеличивают сократительную способность LV ( $\Delta EF$ ; Фиг. 6, крайняя левая панель). Однако, в отличие от Соединения I, добутамин не уменьшал продолжительность AF, а фактически увеличивал ее (Фиг. 6, крайняя правая панель). Эти результаты демонстрируют, что способность Соединения I снижать продолжительность AF обусловлена его уникальным механизмом и не является общим результатом повышения сократимости LV.

**Пример 5: Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое, исследование, состоящее из двух частей, с адаптивным дизайном для изучения**

## **эффекта Соединения I на размеры и функцию левого предсердия у пациентов со стабильной HFrEF**

**[00142]** В этом примере описано исследование с изучением влияния на размеры и функцию левого предсердия пероральных однократных и многократно возрастающих доз Соединения I у амбулаторных пациентов со стабильной сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса (HFrEF). Ключевые критерии приемлемости включали стабильную HFrEF ишемического или неишемического происхождения, лечение медикаментозной терапией на основании рекомендаций (первичные требования EF на Скрининге составляли от 20 до 45%, а позже были изменены поправкой на 15-35%). Субъекты с активной ишемией или тяжелым или клапанным пороком сердца исключались.

### **Материалы и способы**

#### *Дизайн исследования*

**[00143]** В Части 1 этого исследования, состоящего из двух частей, оценивали однократно возрастающие дозы (SAD) Соединения I, а в Части 2 оценивали многократно возрастающие дозы (MAD) Соединения I (**Фиг. 7А и 7В**).

**[00144]** В клиническое исследование были включены пациенты в возрасте 18-80 лет с клиническим диагнозом стабильной хронической сердечной недостаточности с фракцией выброса LV (LVEF) по данным эхокардиографии 45% или менее (впоследствии измененной до  $\leq 35\%$ ), получавших медикаментозную терапию на основании рекомендаций и изображений эхокардиограммы хорошего качества. Пациенты исключались, если у них была почечная недостаточность (расчетная скорость клубочковой фильтрации  $< 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), если у них был повышен сTnI на скрининге (значение, измеренное в центральной лаборатории с помощью анализа Abbott Architect  $> 0,15$  нг/мл, с верхним пределом нормы 0,03 нг/мл), если они были госпитализированы по поводу сердечной недостаточности или имели острый коронарный синдром или вмешательство в предшествующие 90 дней, или имели нескорректированную тяжелый клапанный порок сердца. Пациенты с существующей или недавней AF также исключались. Подробные критерии включения и невключения приведены ниже.

#### *Критерии включения*

1. Мужчины или женщины в возрасте 18–80 лет на скрининговом визите
2. ИМТ 18–40 кг/м<sup>2</sup>, включительно
3. Синусовый ритм или стабильная предсердная стимуляция со средней ЧСС в покое 50–95 ударов в минуту (уд/мин) включительно (пациенту будет отказано в приеме дозы, если в День 1 измерение ЧСС до введения дозы будет составлять  $\geq 95$  уд/мин. Значение

ЧСС является средним значением трех измерений, выполненных с интервалом в 1 минуту. Одно измерение не делает пациента неприемлемым для включения в исследование)

4. Наличие стабильной хронической HFrEF средней степени тяжести, что определяется всеми следующими признаками:
  - Для первых трех пациентов в каждой когорте исследования с многократным введением дозы, тестирующих новую (более высокую) суточную дозу: задокументированная LVEF 25–35% на скрининге (подтверждено Центральной лабораторией ECHO).
  - Для других пациентов в когортах исследования с многократным введением дозы (и всех пациентов в исследовании с однократной возрастающей дозой): задокументированная LVEF 15–35% на скрининге (подтверждено Центральной лабораторией ECHO).
    - LVEF должна быть подтверждена второй скрининговой ECHO, которая должна быть выполнена по меньшей мере через 7 дней после первоначальной скрининговой ECHO. Результаты обеих должны соответствовать критериям включения и должны быть получены из центральной лаборатории до введения дозы. В случае продления окон скрининга из-за пересмотров SRC следует приложить усилия, чтобы вторая ECHO была близкой по времени к запланированной рандомизации.
  - Длительный прием лекарственного средства для лечения сердечной недостаточности в соответствии с существующими рекомендациями, которое назначалось в стабильных дозах в течение  $\geq 2$  недель без намерений модифицировать дозу в ходе исследования. Это включает лечение по меньшей мере одним из следующих препаратов, если они хорошо переносятся и не противопоказаны: бета-блокатор, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ACE)/блокатор рецепторов ангиотензина (ARB)/ингибитор ангиотензинового рецептора/неприлизина (ARNI)

#### *Критерии не включения*

1. Ненадлежащие эхокардиографические акустические окна
2. Любая из следующих аномалий на ЭКГ: (a) QTcF  $> 480$  мс (коррекция по Fridericia, не связанная с электрокардиостимуляцией или увеличением продолжительности комплекса QRS, среднее значение трех скрининговых ЭКГ) или (b) атриовентрикулярная блокада второй степени типа II или выше у пациента без

кардиостимулятора

3. Повышенная чувствительность к Соединению I или любому из компонентов состава Соединения I.
4. Активная инфекция с клиническими проявлениями и как определено исследователем
5. Малигнизация любого типа в анамнезе в течение 5 лет до скрининга, за исключением следующих хирургически удаленных видов рака, возникших более чем за 2 года до скрининга: рак шейки матки *in situ*, немеланоматозный рак кожи, протоковая карцинома *in situ* и неметастатический рак предстательной железы
6. Положительный серологический тест на скрининге на инфекцию, вызванную вирусом иммунодефицита человека (HIV), вирусом гепатита С (HCV) или вирусом гепатита В (HBV)
7. Печеночная недостаточность (определяется по уровню аланинаминотрансферазы (ALT)/аспартатаминотрансфераза (AST) > 3 раз выше ULN и/или общего билирубина (TBL) > 2 раз выше ULN)
8. Тяжелая почечная недостаточность (определяется как существующая расчетная скорость клубочковой фильтрации [eGFR] <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> по упрощенному уравнению модификации диеты при заболеваниях почек [sMDRD])
9. Уровень калия в сыворотке < 3,5 или > 5,5 мэкв/л
10. Любые стойкие отклонения лабораторных параметров безопасности (биохимия, гематология, анализ мочи), которые исследователь и медицинский монитор считают клинически значимыми.
11. Анамнез или признаки любого другого клинически значимого нарушения, патологического состояния или заболевания (включая злоупотребление психоактивными веществами), которые, по мнению исследователя, могут представлять риск для безопасности пациента или препятствовать оценке, проведению процедур или завершению исследования или могут привести к преждевременному прекращению участия в исследовании.
12. Пациент участвовал в клиническом исследовании, в котором получал какой-либо исследуемый препарат (или в настоящее время применяет исследуемое устройство) в течение 30 дней до скрининга или в течение по меньшей мере 5-кратного периода полужизни (в зависимости от того, что дольше)
13. Предыдущее участие в клиническом исследовании с применением Соединения I, за исключением того, что пациенты, которые участвовали или не прошли скрининг в одной части этого исследования, могут участвовать в другой части, т. е. пациенты могут

участвовать в Части 1 (исследование с однократной возрастающей дозой), за которой следует Часть 2 (исследование с многократным введением дозы), или в Части 2 (исследование с многократным введением дозы), за которой следует Часть 1 (исследование с однократной возрастающей дозой), со следующими оговорками

- Если у пациента есть продолжающееся АЕ, было SAE или он соответствует каким-либо критериям остановки участия в исследовании, исследователь должен связаться со спонсором до включения пациента в следующую когорту.
- Пациенты должны иметь по меньшей мере 1 неделю вымывания после окончания исследуемого приема многократных доз перед исследуемым приемом однократной возрастающей дозы или в конце исследуемого приема однократной возрастающей дозы перед исследуемым приемом многократных доз.
- Пациентам не нужно проходить повторный скрининг, если скрининг в рамках исследования с многократным введением дозы был проведен в течение 12 недель после первого приема в рамках исследования с однократной возрастающей дозой, или если скрининг в рамках исследования с однократной возрастающей дозой был проведен в течение 12 недель после первого приема в рамках исследования с многократным введением дозы. Исследователи должны убедиться, что пациенты клинически стабильны и в промежуточный период не было исключений из исследования; если прошло более 12 недель или имеется клиническая нестабильность, то пациенты должны пройти повторный скрининг.

14. При скрининге симптоматическая гипотензия или систолическое ВР  $> 170$  мм рт. ст. или  $< 90$  мм рт. ст., или диастолическое ВР  $> 95$  мм рт. ст., или ЧСС  $< 50$  ударов в минуту. Значения ЧСС и ВР являются средними значениями трех измерений, выполненных с интервалом по меньшей мере в 1 минуту.

15. Стенокардия в настоящее время

16. Недавний ( $< 90$  дней) острый коронарный синдром

17. Коронарная реваскуляризация (чрескожное коронарное вмешательство [PCI] или шунтирование коронарной артерии [CABG]) в течение предшествующих 3 месяцев

18. Недавняя ( $< 90$  дней) госпитализация по поводу сердечной недостаточности, применение хронической в/в инотропной терапии, или другая сердечно-сосудистая патология (например, острое нарушение мозгового кровообращения)

19. Некорректированный тяжелый клапанный порок

20. Повышенный уровень тропонина I ( $> 0,15$  нг/мл) на скрининге на основании оценок Центральной лаборатории. Примечание. ULN анализа тропонина I в Центральной

лаборатории составляет 0,03 нг/мл.

21. Наличие дисквалифицирующих сердечных ритмов, которые исключают возможность ЭКГ- или эхокардиографических оценок, включая: (а) АФ в настоящее время, (b) недавнюю (< 2 недель) персистирующую АФ или (с) частые преждевременные сокращения желудочков. Примечание: пациенты с активной сердечной ресинхронизирующей терапией (CRT) или кардиостимулятором (PM) могут участвовать в исследовании, если указанные виды лечения были начаты по меньшей мере за 2 месяца до исследования, и изменения настроек CRT или PM в ходе исследования не планируются
22. Ожидаемая продолжительность жизни < 6 месяцев

### ***Часть 1 (Когорты SAD)***

**[00145]** В исследовании с однократной возрастающей дозой, однократные дозы Соединения I 175-550 мг или плацебо натошак оценивали перекрестным образом у 12 пациентов в двух последовательных когортах (1 и 2) с интервалами между однократными дозами в пределах от 3 дней (впоследствии изменено на 5) до 14 дней. В Когорту 1 были включены восемь пациентов, и все они получали плацебо и Соединение I в дозах 175 и 350 мг (в случайной последовательности и заслепленным методом) в течение трех периодов, А-С. Шесть пациентов были отобраны для участия в продолжении исследования в четвертом необязательном открытом периоде D. Дозы Соединения I, вводимые в период открытого исследования, включали: 350 мг (n = 1); 450 мг (разделенные на два введения; n = 1); 525 мг (n = 2); и 550 мг (разделенные на два введения; n = 2). В Когорту 2 были включены четыре пациента, и все они получали плацебо и Соединение I в дозах 400 и 500 мг в случайной последовательности (активные дозы 400 и 500 мг были разделены на два введения).

**[00146]** Для каждого периода лечения, оценку перед введением дозы с последующим введением однократной дозы проводили утром в День 1. Пациенту проводили серийные фармакокинетические (PK), фармакодинамические (PD [трансторакальная эхокардиография или TTE]), ЭКГ- и лабораторные оценки безопасности в течение Дня 1 (до вечера), а также в День 2. Пациенты выписывались утром в День 3 и возвращались в клинику в День 4 для окончательной оценки PK и анализа нежелательных явлений (AE). После завершения всех периодов лечения проводился визит последующего наблюдения в исследовательский центр в День 7.

### ***Часть 2 (Когорты MAD)***

**[00147]** Это было рандомизированное, с параллельными группами, DB, плацебо-контролируемое, с адаптивным дизайном, исследование с последовательно возрастающими

многократными (пероральными) дозами у стабильных пациентов с сердечной недостаточностью. В исследование были включены четыре когорты MAD (A, B, C, D) (Фиг. 7B). SRC рассматривал результаты каждой когорты, определял дозу и подтверждал первоначальный размер выборки для последующей когорты. Кроме того, первые 3 пациента в каждой когорте имели LVEF  $\geq$  25%; SRC рассматривал предварительные данные о безопасности этих пациентов и решал, следует ли открывать когорту для включения пациентов с LVEF < 25%.

**[00148]** В когорте A Соединение I 75 мг или соответствующее плацебо принимали дважды в день (2 р/д) после 2-часового голодания, и в течение последующих 2 часов прием пищи был запрещен. В когортах B, C и D пациенты получали Соединение I в дозе 50, 75 и 100 мг 2 р/д, соответственно, с пищей (Таблица 5).

**Таблица 5. Когорты в рамках исследования с многократным введением дозы**

	Доза	Количество пациентов, получавших Соединение I*
Когорта A (n = 8)	75 мг 2 р/д	6
Когорта B (n = 12)	50 мг 2 р/д	9
Когорта C (n = 12)	75 мг 2 р/д	9
Когорта D (n = 8)	100 мг 2 р/д	6

**[00149]** Пациенты были госпитализированы в отделение клинических исследований на 11 дней и прошли 3 последовательных периода исследования: (1) начальный вводный период с однократно заслепленным плацебо продолжительностью 2 дня (День 1-2); (2) рандомизированный (1:3) период двойного заслепленного лечения, в котором пациенты получали 7 дней плацебо или Соединение I, принимаемое перорально дважды в день (со Дня 3 по День 9); (3) период последующего наблюдения, когда пациенты выписывались из отделения в День 11, и при этом заключительный визит последующего наблюдения в клинику состоялся в День 16. В течение 11 дней госпитализации пациенты находились под постоянным наблюдением. Иногда пациентам, которым был имплантирован ICD, разрешалось не находиться постоянно в отделении, но они по-прежнему подвергались пристальному мониторингу, часто возвращаясь в отделение клинических исследований и проводя каждый прием двойного заслепленного лечения под наблюдением медицинского работника.

**[00150]** Пациенты получали дозу дважды в день (каждые 12 часов). Дозы могли вводиться с отклонениями  $\pm$  2 часа от запланированного времени введения при условии, что дозы

были разнесены по времени не менее чем на 10 часов и не более чем на 14 часов. Исключением для введения два раза в день был День 9 (последняя доза рандомизированного DB исследуемого медикаментозного лечения). В День 9 вводили однократную утреннюю дозу.

**[00151]** Перед каждым введением дозы анализировали все доступные данные о безопасности за предыдущие дни (для пациентов, не находящихся в стационаре, если пользовались услугами медсестры по уходу за пациентом на дому, медсестра и исследовательский центр ежедневно поддерживали связь для обеспечения безопасности). Введение DB лечения осуществляли примерно в одно и то же время каждый день.

**[00152]** Соединение I поставлялось в виде таблеток для перорального применения, которые были упакованы в блистеры и картонные коробки. Таблетки плацебо были предоставлены и представлены в соответствующей форме. Весь материал для клинических исследований был изготовлен, упакован, маркирован и распространен компанией Sanofi, Inc (Монпелье, Франция). Каждый блистер содержал таблетки по 25 мг, таблетки по 100 мг или таблетки плацебо. Блистеры разной прочности не использовались. Каждый блистер был промаркирован в соответствии с требованиями местного законодательства и таким образом, чтобы местный незаслепленный фармацевт мог приготовить каждую дозу в течение периода двойного заслепленного лечения. Кроме незаслепленного фармацевта, другой персонал исследовательского центра не знал о назначенном лечении.

**[00153]** В ходе исследования проводились множественные оценки, в том числе: серийные оценки ТТЕ (11-14 ТТЕ на пациента в Дни 1, 2, 3, 4, 7, 9, 10 и 11); отборы образцов РК (образец РК собирали одновременно с каждой эхокардиограммой после рандомизации); ЭКГ (в Дни 2, 3, 4, 7, 9, 10, 11 и 16); тропонин (образец собирали одновременно с каждой ЭКГ после рандомизации); лабораторные оценки безопасности. Госпитализированным пациентам проводилась непрерывная телеметрия. Холтеровское мониторирование проводили всем пациентам на исходном уровне (Дни 1-2) и в конце периода двойного заслепленного лечения (Дни 7-9). Ежедневно регистрировали показатели жизнедеятельности.

**[00154]** В дополнение к центральным оценкам, в исследовательских центрах проводили местные оценки ЭКГ с 12 отведениями, ТТЕ, результатов лабораторных исследований безопасности и уровня тропонина для мониторинга безопасности и ведения пациентов в режиме реального времени. Клиницисты были проинструктированы согласно протоколу о немедленном изменении дозы (т.е. введении более низкой дозы) в случае воздействия PD на ТТЕ, которые считаются чрезмерными (на основе местных ТТЕ); например, удлинение

времени систолического выброса  $> 75$  мс на двух последовательных ТТЕ или  $> 110$  мс на одной ТТЕ по сравнению с исходным уровнем (День 3, до введения дозы), или относительное увеличение двух параметров сократимости на  $> 50\%$  на двух последовательных ТТЕ. Введение также должно было быть прекращено в случае связанной с лекарственным средством коронарной ишемии, подозрения на непредвиденное серьезное нежелательное явление, связанное с лекарственным средством, поражения печени или в случае клинически значимых и стойких изменений основных показателей жизнедеятельности или аритмии или, ЧСС-скорректированного интервала QT по методу Fridericia (QTcF).  $> 500$  мс (не связано со стимуляцией или удлинением продолжительности комплекса QRS).

### *Исследуемое лечение*

**[00155]** В Части 1 (SAD) исследования пациенты получали отдельные возрастающие дозы Соединения I (от 2 до 3 доз) и одну дозу соответствующего плацебо. В Части 2 (MAD) исследования пациенты получали однократно заслепленное плацебо 2 р/д в течение 1 и 2 дней, а затем получали лечение DB (либо плацебо, либо Соединение I) в течение 7 дней (Дни с 3 по 9). В когортах A, B, C и D в День 9 пациенты получали однократную дозу плацебо или Соединения I утром для серийной оценки РК/PD, а со Дня 3 по День 8 пациенты этих когорт получали плацебо или Соединение I 2 р/д.

**[00156]** Лекарственная субстанция Соединения I была такой, как описано в Примере 1 выше, и поставлялась в форме таблеток по 5, 25 или 100 мг. Таблетки плацебо были предоставлены в форме соответствующих таблеток. Таблетки были помещены в блистеры, а затем в картонные коробки. Каждый блистер содержал только 5 мг, только 25 мг, только 100 мг или только плацебо. Блистеры были упакованы в «Kit Boxes».

### *Исследуемое лекарственное средство, введение и схема*

**[00157]** Исследуемое лекарственное средство состояло из таблеток Соединения I по 5 мг, таблеток по 25 мг, таблеток по 100 мг или соответствующих таблеток плацебо. В Части 1 (SAD), Соединение I или плацебо вводили после ночного воздержания от приема пищи (по меньшей мере 6 часов), тогда как в Части 2 (MAD) Соединение I вводили после 2-часового воздержания от приема пищи (Когорта A) или во время еды (Когорты B, C и D). Дозу принимали с минимум 240 мл воды, но при необходимости употребляли больше воды. Всю дозу вводили в течение периода до 15 минут. Время приема дозы, используемое для определения будущих оценок, было временем приема последней таблетки. В когортах для Части 2 (MAD) применяли схему 2 р/д.

**[00158]** В Части 1 (SAD) пациенты воздерживались от приема пищи в течение ночи (приблизительно 6 часов) до 4 часов после приема дозы. За исключением воды, потребляемой вместе с дозой, дополнительную воду можно принимать примерно за 1 час до приема дозы и примерно через 1 час после приема дозы. Если дозы были разделены, субъекты воздерживались от приема пищи 6 часов до приема первой половинной дозы. Легкий перекус с низким содержанием жира можно было съесть через 2 часа после первой половинной дозы, а воздержание от приема пищи надо было продолжить в течение 2 часов после второй половинной дозы.

**[00159]** В Части 2 (MAD) пациенты Когорты А воздерживались от приема пищи в течение 2 часов до и 2 часов после введения дозы. Например, если утреннее введение дозы происходило в 8 часов утра, пациенты могли перекусить в 6 часов утра и полноценно позавтракать в 10 часов утра. Если послеобеденное введение дозы происходило в 8 часов вечера, пациенты могли поужинать в 6 часов вечера и перекусить в 10 часов вечера. Это время можно было скорректировать в зависимости от местных предпочтений в схеме, но дозы должны быть разделены интервалом по меньшей мере 10,5 часов. Пациенты из Когорт В, С и D принимали пищу с каждой дозой.

#### ***Тактика при преувеличенном фармакологическом эффекте и передозировке***

**[00160]** На основании доклинических фармакологических характеристик преувеличенные эффекты Соединения I могут привести к ишемии миокарда. Продолжительность эффекта будет соответствовать РК-профилю Соединения I с  $T_{max}$  от 4 до 6 часов и периодом полужизни около 15 часов у здоровых добровольцев, но немного более длительным периодом полужизни у пациентов, получавших Соединение I в составе Когорты 1 (20-25 часов). Клинические признаки и симптомы, которые могут включать боль в груди, головокружение, диафорез и изменения ЭКГ, должны начать ослабевать в течение короткого периода времени. Любой пациент с признаками и/или симптомами, которые могли быть вторичными по отношению к кардиальной ишемии, немедленно оценивался врачом на предмет возможной кардиальной ишемии и дополнительных ЭКГ и серийных уровней тропонинов, полученных как часть оценки по мере необходимости.

**[00161]** Если были признаки кардиальной ишемии, то пациент получал стандартную терапию ишемии по мере необходимости, включая дополнительный кислород и нитраты. Требовалась осторожность при введении агентов, увеличивающих ЧСС, поскольку Соединение I может удлинять SET, что может привести к уменьшению диастолической продолжительности, приводя к уменьшению диастолического наполнения желудочков. Кроме того, преувеличенный фармакологический эффект может увеличить потребность

миокарда в кислороде, поэтому препараты, которые могут еще больше увеличить потребность миокарда в кислороде, назначали с осторожностью.

**[00162]** Пациенты, получившие большую дозу, чем планировалось, получали соответствующую поддержку, например, описанную выше, если наблюдается преувеличенный фармакологический эффект.

### ***Сопутствующая терапия***

**[00163]** Во время исследования пациенты продолжали принимать свои лекарственные средства для лечения застойной сердечной недостаточности и других заболеваний в тех же дозах и в то же время, что и обычно, чтобы как можно лучше поддерживать одинаковые условия преднагрузки и постнагрузки. на протяжении всего исследования, с целью сведения к минимуму искажающих факторов при оценке эффектов Соединения I. В частности, если пациент лечился диуретиками, время введения диуретиков относительно ДВ лечения оставалось одинаковым на протяжении всего исследования. Время введения диуретиков, если применимо, регистрировали. Если пациент не был госпитализирован, его инструктировали относительно соблюдения постоянного времени ежедневного приема лекарственных средств, включая диуретики, если это применимо, и записи времени приема.

**[00164]** Исследователь пересматривал все применяемые рецептурные и безрецептурные лекарственные средства. Вопросы, касающиеся включения в исследование или приема лекарственных средств, обсуждались с медицинским монитором. Безрецептурные лекарственные средства можно было принимать в стабильных дозах на протяжении всего исследования (по усмотрению исследователя) и в количестве, не превышающем указанное на этикетке. Регистрировался прием всех сопутствующих препаратов (рецептурных или безрецептурных). Прием других исследуемых препаратов прекращали по меньшей мере за 30 дней до скрининга или за 5 периодов полужизни (в зависимости от того, что дольше).

**[00165]** Если у пациента было АЕ, требующее лечения (включая прием внутрь ацетаминофена или ибупрофена), лекарственное средство регистрировали; включая время введения (начало/прекращение), дату, дозу и показания.

### **Результаты исследования**

**[00166]** При дозе 50 мг 2 р/д, Соединение I достигало стационарной концентрации в диапазоне от 2000 до <3500 нг/мл. Соединение I значительно снижало  $LA_{min}Vi$  (-2,1 мл/м<sup>2</sup> [ $p < 0,01$ ] и -2,4 мл/м<sup>2</sup> [ $p < 0,01$ ] при средних и высоких концентрациях соответственно), увеличивало LAEF (+3,3% [ $p < 0,05$ ] и 3,6% [ $p < 0,05$ ] при средних и высоких концентрациях соответственно) и улучшало LAFI (+6,1 [ $p < 0,01$ ] и +5,8 [ $p < 0,01$ ] при средних и высоких концентрациях соответственно) (Таблица 6 и Фиг. 8).

**Таблица 6. Исследование с множеством доз – изменение эхокардиографических переменных по сравнению с исходным уровнем (с поправкой на плацебо) в соответствии с диапазонами концентраций Соединения I в плазме**

	Исходный уровень <sup>a</sup> (n = 40)	Среднее изменение (SE) <sup>b,c</sup> по группам концентраций Соединения I в плазме		
		< 2000 нг/мл (n = 30)	2000 – <3500 нг/мл (n = 26)	≥ 3500 нг/мл (n = 13)
<b>Объем и функция левого предсердия</b>				
LAEF (%)	41 (8)	2,1 (1,2)	<b>3,3* (1,3)</b>	<b>3,6* (1,6)</b>
LA <sub>max</sub> Vi (мл/м <sup>2</sup> )	28 (9)	-1,2 (0,6)	-1,1 (0,7)	-1,3 (0,8)
LA <sub>min</sub> Vi (мл/м <sup>2</sup> )	17 (7)	<b>-1,8** (0,6)</b>	<b>-2,1** (0,6)</b>	<b>-2,4** (0,7)</b>
LAFI	26 (13)	2,6 (1,5)	<b>6,1** (1,6)</b>	<b>5,8** (2,0)</b>
Соотношение площади выброса MR/площади LA (%)	8,7 (10,5)	0,3 (1,2)	-0,6 (1,3)	<b>-4,2* (1,6)</b>

A, поздняя пиковая скорость волны из митрального притока по Допплеру; уд/мин, ударов в минуту; DBP, диастолическое кровяное давление; e', пиковая кольцевая скорость атриовентрикулярного клапана в начале диастолы; E, ранняя пиковая скорость волны из митрального притока по Допплеру; IVRT, время изоволюмической релаксации; LA, левое предсердие; LAEF, фракция опорожнения левого предсердия; LAFI, функциональный индекс левого предсердия; LA<sub>max</sub>Vi, индекс максимального объема левого предсердия; LA<sub>min</sub>Vi, индекс минимального объема левого предсердия; LS, метод наименьших квадратов; LV, левый желудочек; LVEDD, конечно-диастолический диаметр левого желудочка; LVEDVi, индекс конечно-диастолического объема левого желудочка; LVEF, фракция выброса левого желудочка; LVESD, конечно-систолический диаметр левого желудочка; LVESVi, индекс конечного систолического объема левого желудочка; LVFS, фракционное укорочение левого желудочка; LVGCS, глобальная окружная деформация левого желудочка; LVGLS, глобальная продольная деформация левого желудочка; LSVS, ударный объем левого желудочка; MR, митральная регургитация; SBP, систолическое кровяное давление; SD, стандартное отклонение; SE, стандартная ошибка; SET, время систолического выброса; TTE, трансторакальная эхокардиограмма.

Для анализа, все оценки включены в столбец, соответствующий концентрации Соединения I, достигаемой одновременно с оценками. В результате, только 4 пациента вошли в группу с более низкой (<2000 нг/мл) концентрацией Соединения I, 13 пациентов вошли как в группу с более низкой, так и в группу со средней (2000–<3500 нг/мл) концентрацией Соединения I, и 13 пациентов – во все три группы концентрации Соединения I.

<sup>a</sup>Абсолютные средние арифметические значения и стандартное отклонение для исходного измерения для всех пациентов, получавших Соединение I, за исключением пациентов, получавших плацебо.

<sup>b</sup>Средняя разница LS (SE) между каждой группой концентрации в плазме (< 2000 нг/мл, 2000 – < 3500 и ≥ 3500 нг/мл) и плацебо (концентрация = 0) в изменении параметров ТТЕ по сравнению с исходным уровнем.

<sup>c</sup>SE средней разницы LS = SE средней разницы LS.

\*  $p < 0,05$ .

\*\* $p < 0,01$ .

### **Резюме**

**[00167]** У пациентов с HFrEF (средний возраст 60 лет, женщины 25%, ишемическая болезнь сердца 48%, средняя фракция выброса LV 32%) Соединение I (при концентрациях в плазме ≥ 2000 нг/мл) снижало индекс минимального объема LA (до -2,4 мл/м<sup>2</sup>,  $p < 0,01$ ) и повышало индексфункции LA (до 6,1,  $p < 0,01$ ) по сравнению с плацебо. Эти результаты согласуются с доклиническими данными о прямой активации сократительной способности LA (см. Примеры 1 и 2).

**[00168]** Активаторы сердечного миозина усиливают активность миофибриллярной АТФазы, что приводит к Ca<sup>2+</sup>-независимому увеличению как сократимости миокарда, так и продолжительности систолы (т.е. SET) (Teerlink, *Heart Fail Rev.* (2009) 14(4):289-98), все свойства, присущие Соединению I, теперь подтверждаются как доклиническими, так и клиническими наблюдениями. Однако Соединение I также является селективным и прямым активатором сердечного актомиозина, который не препятствует максимальному продуцированию силы желудочковым миокардом (Kampourakis et al., *J Physiol* (2018) 596(1):31-46; Nagy et al., *Br J Pharmacol.* (2015) 172(18):4506-18; Woody et al., *Nat Commun.* (2018) 9(1):3838). Более того, Соединение I непосредственно увеличивает продуцирование силы в волокнах LA, которые, как известно, состоят из более слабых (альфа) миозиновых моторов (Aksel et al., *Cell Rep.* (2015) 11(6):910-20), еще больше подчеркивая его способность сохранять/усиливать внутреннюю выработку энергии миозина (рабочий ход).

**[00169]** Эти исследования подтверждают, что Соединение I улучшало размер/функцию предсердий у пациентов с HFrEF.

### **Пример 6: Рандомизированное, двойное слепое, в параллельных группах, исследование клинической эффективности и безопасности длительного лечения Соединением I у пациентов со сниженной LVEF и пароксизмальной или персистирующей AF**

**[00170]** В этом примере описан дизайн исследования, предназначенного для установления клинической эффективности и безопасности длительного лечения Соединением I у пациентов со сниженной LVEF (<50%) и пароксизмальной или персистирующей AF.

[00171] Первичные цели исследования эффективности будут включать оценку влияния Соединения I на объем и функцию LV и LA, измеренную с помощью TTE, а также оценку клинической эффективности Соединения I в отношении бремени AF, непрерывно измеряемого с помощью имплантированного устройства или ILR.

[00172] Первичные цели исследования безопасности будут включать оценку клинической безопасности и переносимости длительного лечения Соединением I.

[00173] Вторичные цели исследования будут включать:

- оценка эффектов Соединения I на другие параметры TTE (например, SET, диастолическую функцию);
- оценка эффекта Соединения I на биомаркеры (например, NT-proBNP, высокочувствительные тропонины);
- Оценка клинической эффективности Соединения I при рецидивах AF;
- Оценка клинической эффективности Соединения I на класс по NYHA;
- Оценка клинической эффективности Соединения I в отношении исходов, о которых сообщают пациенты (например, KCCQ, AFEQT);
- Оценка фармакокинетики Соединения I после длительного лечения; а также
- Оценка эффектов PK-PD Соединения I.

[00174] Поискные цели исследования будут включать:

- Оценка клинической эффективности Соединения I в отношении бремени AF, измеренная с помощью накладки Zio (все пациенты);
- Оценка клинической эффективности Соединения I в дни жизни и вне клиники;
- Оценка клинической эффективности Соединения I относительно исходов (например, смерть от CV-патологии, госпитализация по поводу CV-патологии, неотложные обращения по поводу HF или AF);
- Оценка клинической эффективности Соединения I в тесте с 6-минутной ходьбой (6MWT);  
и
- Оценка влияния Соединения I на уровень активности (например, акселерометрия).

### *Дизайн исследования*

[00175] В исследование будут включены две когорты (Когорта 1 и Когорта 2). Планируется включить в общей сложности около 200 субъектов; однако могут быть включены дополнительные когорты. Из 200 пациентов 100 будут иметь имплантируемое устройство или ILR (Когорта 1), а 100 будут в Когорте 2. Ожидаемая продолжительность исследования для отдельного пациента составляет до 8 месяцев, включая около 2-6 недель

для скрининга, 6 месяцев (24 недели) для лечения и 4 недели для последующего наблюдения.

**[00176]** Каждая когорта будет включать четыре параллельные группы по 25 пациентов в каждой, получающих плацебо, Соединение I по 25 мг 2 р/д, Соединение I по 50 мг 2 р/д или Соединение I по 75 минут 2 р/д.

### ***Критерии включения***

**[00177]** Это исследование разработано для включения пациентов, которые соответствуют следующим критериям:

1. Мужчины или женщины в возрасте от 18 до 85 лет на скрининговом визите
2. Задokumentированное снижение LVEF (<50%), основанное на самой последней ТТЕ, выполненной в течение последних 12 месяцев, или скрининговом эхокардиографическом исследовании.

- Самая последняя квалификационная LVEF не должна быть выполнена во время эпизода AF и, если применимо, должна быть проведена по меньшей мере через 30 дней после любого из следующего:

- 1) госпитализации по поводу явления, которое может привести к снижению EF (например, острый коронарный синдром/инфаркт миокарда, сепсис);
- 2) вмешательства, которое может увеличить EF (например, сердечная ресинхронизирующая терапия, коронарная реваскуляризация); или же
- 3) первого обращения по поводу HF;

- Если диагноз HFrEF с LVEF  $\leq 40\%$ , пациенту следует назначить GDMT (т. е. стандартную терапию), включающую по меньшей мере один из следующих препаратов, за исключением случаев непереносимости или противопоказаний: бета-блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ACE), локатор рецепторов ангиотензина (ARB) и ингибитор ангиотензинового рецептора/неприлизина (ARNI). Такая терапия должна назначаться в стабильных дозах в течение  $\geq 3$  недель до рандомизации, без намерений модифицировать дозу в ходе исследования.

4. NT-proBNP на скрининге  $\geq 150$  пг/мл (или  $\geq 100$  пг/мл при высоком BMI или у чернокожего пациента)
5. Диагностика фибрилляции предсердий (AF), как определено ниже:
  - Для Когорты 1 (имплантированное устройство/ILR и пароксизмальная AF) пациент должен соответствовать всем следующим критериям:

- Бремя AF может непрерывно измеряться, т. е. у пациента есть имплантированное устройство с предсердным проводником (кардиостимулятор, ICD, CRT), или имплантируемый петлевой регистратор (ILR) на скрининге или пациент желает имплантировать ILR в период скрининга; А ТАКЖЕ
- Бремя AF на скрининге (на основании данных устройства на скрининге) колеблется от 2 до 70%. Для пациентов, желающих имплантировать ILR, квалификационное бремя AF будет определяться на основании данных 2w Zio накладки, полученных во время скрининга. ILR следует имплантировать только после того, как пациент будет признан подходящим для участия в исследовании. ПРИМЕЧАНИЕ. Данные устройства/ILR на скрининге должны охватывать  $\geq 2$  непрерывных недель.
- Для Когорты 2 (без имплантированного устройства/ILR, пароксизмальной или персистирующей AF), пациент должен соответствовать всем следующим критериям:
  - Бремя AF невозможно постоянно измерять, А ТАКЖЕ
  - у пациента был установлен клинический диагноз AF (на основании данных электрокардиографии), не обусловленный транзиторными состояниями (например, послеоперационными и т. д.), А ТАКЖЕ
  - у пациента был по меньшей мере один эпизод устойчивой AF в течение 6 месяцев (на основании медицинской документации, или ЭКГ в 12 отведениях, или эпизода AF >10 минут при холтеровском мониторинге или накладке, или предшествующей ECV) и без признаков долговременной персистирующей или постоянной AF.
- 6. Только для пациентов Когорты 1:
  - имплантированное устройство с предсердным проводником/ILR должно иметь возможность удаленной передачи данных
  - пациент имеет желание и может передавать данные устройства из дома.

***Критерии невключения***

**[00178]** Пациенты, соответствующие любому из следующих критериев, будут исключены из исследования:

### **Относительно АФ:**

- Пациент считается включенным в Когорту 1 (т. е. имеет имплантированное устройство или ILR или желает получить ILR) и имеет бремя АФ на скрининге < 2% или > 70%
- АФ имеет обратимую этиологию (при заболеваниях щитовидной железы, алкогольной, легочной эмболии, раннем послеоперационном периоде, остром перикардите, травме и др.)
- Пациент с легочной гипертензией, которую лечат легочными сосудорасширяющими средствами (антагонистами эндотелиновых рецепторов, ингибиторами PDE5 и т. д.);
- Известная каналопатия (например, синдром удлиненного интервала QT, синдром Бругада или КПЖТ)
- АФ диагностирована более чем за 10 лет до скрининга
- Признаки длительно существующей персистирующей или постоянной АФ
- Эпизод АФ во время скрининга, требующий ECV или изменения антиаритмической терапии (**ПРИМЕЧАНИЕ: допускается один повторный скрининг**)
- АФ при рандомизации (ЭКГ в 12 отведениях)

**ПРИМЕЧАНИЕ:** *пациент может быть рандомизирован через несколько дней после восстановления синусового ритма*

- Диаметр LA (на основании последней TTE) > 60 мм
- Недавняя (< 6 месяцев до скрининга) или запланированная катетерная абляция или вероятность ее проведения во время исследования
- Недавнее (<1 месяца до скрининга) или запланированное введение новой антиаритмической терапии во время исследования — отсутствие намерения изменить схему введения антиаритмических препаратов
- Электрическая кардиоверсия (ECV), выполненная менее чем за 1 месяц до скрининга или во время скрининга
- (необязательно) Пациент не может использовать и записывать ЭКГ в 6 отведениях дома.

### **Относительно HF:**

- Ненадлежащие эхокардиографические акустические окна
- Класс IV NYHA на скрининге
- На скрининге, симптоматическая гипотензия или систолическое кровяное давление (BP) < 90 мм рт.ст. или диастолическое кровяное давление > 95 мм рт.ст
- Тяжелое поражение аортального клапана или митральный стеноз, запланированное или ожидаемое митральное клипирование или восстановление митрального клапана в ходе исследования, гипертрофическая или инфильтративная кардиомиопатия, (например,

амилоидоз), активный миокардит, констриктивный перикардит или клинически значимый врожденный порок сердца

- Недавнее ( $\leq 90$  дней до скрининга) серьезное сердечно-сосудистое явление (например, острый коронарный синдром, инсульт и т. д.)
- Недавнее ( $\leq 90$  дней до скрининга) или запланированное сердечно-сосудистое вмешательство (включая, помимо прочего: CABG, PCI, восстановление клапанов)
- Недавняя ( $\leq 45$  дней до скрининга) или запланированная имплантация устройства, кроме имплантации IIR во время скрининга (например, кардиостимулятор, CRT)
- Недавняя ( $\leq 90$  дней) госпитализация по поводу сердечной недостаточности или лечение внутривенными инотропами
- Терминальная стадия HF определяется как требующая вспомогательных устройств для левого желудочка, внутриаортальной баллонной контрпульсации (IABP) или любого типа механической поддержки или ожидающая трансплантации сердца.

#### **Другие критерии невключения:**

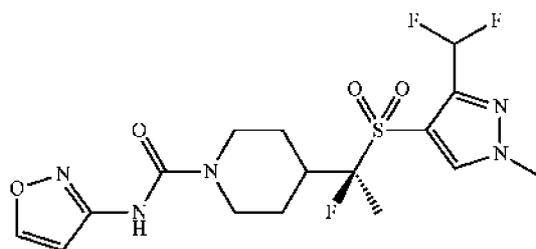
- Повышенная чувствительность к Формуле I или любому из компонентов состава Формулы I.
- Активная инфекция с клиническими проявлениями, как определено исследователем
- Малигнизация любого типа в анамнезе в течение 5 лет до Скрининга, за исключением следующих хирургически удаленных видов рака, возникших более чем за 2 года до Скрининга: рак шейки матки in situ, немеланоматозный рак кожи, протоковая карцинома in situ и неметастатический рак предстательной железы
- Лабораторные показатели:
  - Тяжелая почечная недостаточность (определяется как существующая расчетная скорость клубочковой фильтрации [eGFR]  $< 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> по упрощенному уравнению модификации диеты при заболеваниях почек [sMDRD])
  - Уровень калия в сыворотке  $< 3,5$  или  $> 5,5$  мэкв/л при последнем определении до рандомизации (допускается 1 повторное лабораторное исследование)
  - AST или ALT  $> 3$  x ULN или общий билирубин  $> 2$  x ULN при последнем определении до рандомизации (допускается 1 повторное лабораторное исследование)
  - Любые стойкие (2 или более) отклонения лабораторных параметров безопасности (биохимия, гематология), которые исследователь и медицинский монитор считают клинически значимыми,
- Анамнез или признаки любого другого клинически значимого нарушения, патологического состояния или заболевания (включая злоупотребление

психоактивными веществами), которые, по мнению исследователя или врача, могут представлять риск для безопасности субъекта или препятствовать оценке, проведению процедур или завершению исследования или могут привести к преждевременному прекращению участия в исследовании.

- Ожидаемая продолжительность жизни < 6 месяцев.
- Субъект участвовал в клиническом исследовании, в котором получал какой-либо исследуемый препарат (или в настоящее время применяет исследуемое устройство) в течение 30 дней до скрининга или в течение по меньшей мере 5-кратного периода полужизни (в зависимости от того, что дольше)

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

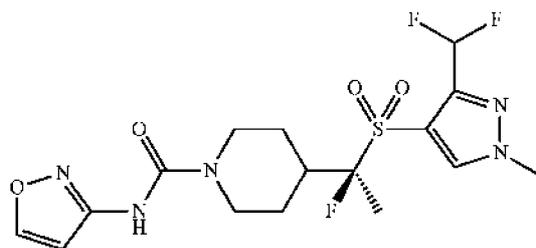
1. Способ лечения дисфункции предсердий у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества Соединения I, при этом указанное Соединение I представляет собой (R)-4-(1-((3-(дифторметил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-1-фторэтил)-N-(изоксазол-3-ил)пиперидин-1-карбоксамид, имеющий структурную формулу (I)



(I),

или его фармацевтически приемлемой соли, необязательно при этом у указанного пациента наблюдается фибрилляция предсердий.

2. Способ лечения предсердной кардиомиопатии у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества Соединения I, при этом указанное Соединение I представляет собой (R)-4-(1-((3-(дифторметил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-1-фторэтил)-N-(изоксазол-3-ил)пиперидин-1-карбоксамид, имеющий структурную формулу (I)

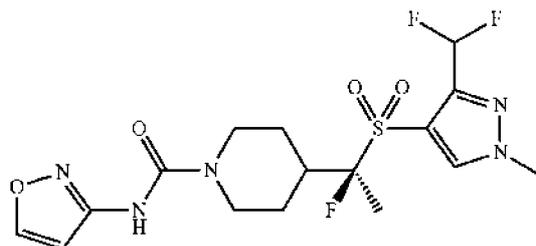


(I),

или его фармацевтически приемлемой соли, необязательно при этом у указанного пациента наблюдается фибрилляция предсердий.

3. Способ лечения предсердной тахикардии у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества Соединения I, при этом указанное Соединение I представляет собой (R)-4-(1-((3-

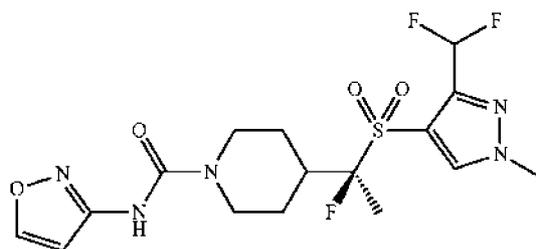
(дифторметил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)сульфонил)-1-фторэтил)-N-(изоксазол-3-ил)пиперидин-1-карбоксамид, имеющий структурную формулу (I)



(I),

или его фармацевтически приемлемой соли, необязательно при этом у указанного пациента наблюдается фибрилляция предсердий.

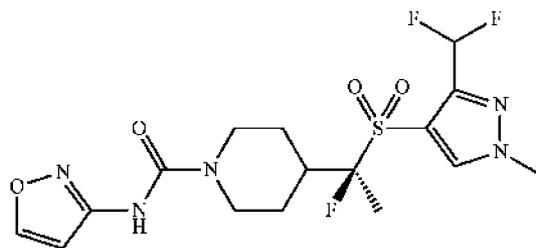
4. Способ лечения фибрилляции предсердий у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества Соединения I, при этом указанное Соединение I представляет собой (R)-4-(1-((3-(дифторметил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)сульфонил)-1-фторэтил)-N-(изоксазол-3-ил)пиперидин-1-карбоксамид, имеющий структурную формулу (I)



(I),

или его фармацевтически приемлемой соли.

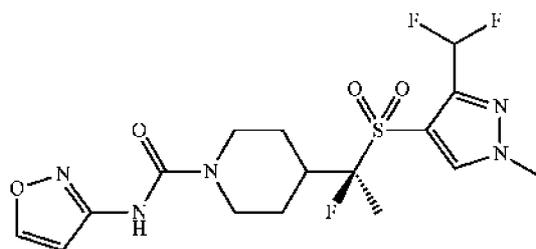
5. Способ снижения частоты рецидивов фибрилляции предсердий у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества Соединения I, при этом указанное Соединение I представляет собой (R)-4-(1-((3-(дифторметил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)сульфонил)-1-фторэтил)-N-(изоксазол-3-ил)пиперидин-1-карбоксамид, имеющий структурную формулу (I)



(I),

или его фармацевтически приемлемой соли, необязательно при этом частота рецидивов фибрилляции предсердий снижается на 10% или более.

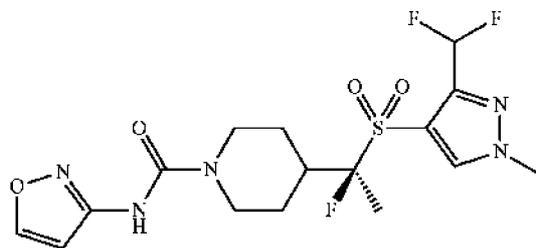
6. Способ снижения бремени фибрилляции предсердий у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества Соединения I, при этом указанное Соединение I представляет собой (R)-4-(1-((3-(дифторметил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-1-фторэтил)-N-(изоксазол-3-ил)пиперидин-1-карбоксамид, имеющий структурную формулу (I)



(I),

или его фармацевтически приемлемой соли, необязательно при этом время фибрилляции предсердий снижается на 10% или более.

7. Способ сокращения продолжительности эпизода фибрилляции предсердий у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества Соединения I, при этом указанное Соединение I представляет собой (R)-4-(1-((3-(дифторметил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-1-фторэтил)-N-(изоксазол-3-ил)пиперидин-1-карбоксамид, имеющий структурную формулу (I)

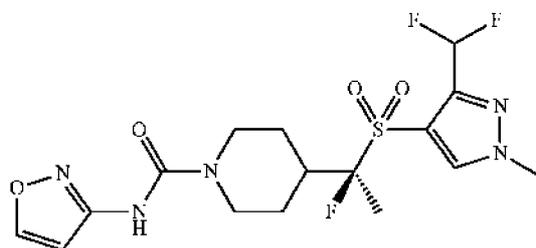


(I),

или его фармацевтически приемлемой соли, необязательно при этом продолжительность указанного эпизода снижается на 10% или более.

8. Способ снижения количества эпизодов фибрилляции предсердий за период наблюдения у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества Соединения I, при этом указанное

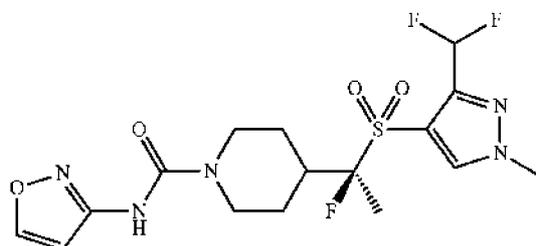
Соединение I представляет собой (R)-4-(1-((3-(дифторметил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-1-фторэтил)-N-(изоксазол-3-ил)пиперидин-1-карбоксамид, имеющий структурную формулу (I)



(I),

или его фармацевтически приемлемой соли, необязательно при этом количество эпизодов фибрилляции предсердий снижается на 10% или более.

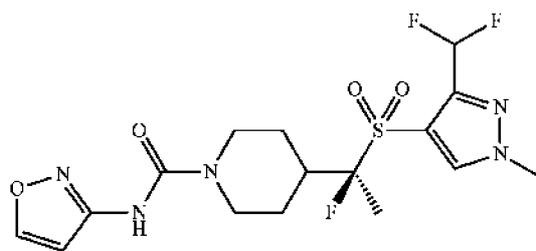
9. Способ поддержания синусового ритма у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества Соединения I, при этом указанное Соединение I представляет собой (R)-4-(1-((3-(дифторметил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-1-фторэтил)-N-(изоксазол-3-ил)пиперидин-1-карбоксамид, имеющий структурную формулу (I)



(I),

или его фармацевтически приемлемой соли, необязательно при этом пациент имеет устойчивую предсердную тахикардию в течение 12 месяцев или менее до этапа введения, дополнительно необязательно при этом предсердная тахикардия представляет собой фибрилляцию предсердий.

10. Способ восстановления синусового ритма у пациента с предсердной тахикардией, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества Соединения I в комбинации с кардиоверсией, при этом указанное Соединение I представляет собой (R)-4-(1-((3-(дифторметил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-1-фторэтил)-N-(изоксазол-3-ил)пиперидин-1-карбоксамид, имеющий структурную формулу (I)



(I),

или его фармацевтически приемлемой соли, необязательно при этом кардиоверсия представляет собой электрическую кардиоверсию и дополнительно необязательно при этом предсердная тахикардия представляет собой фибрилляцию предсердий.

11. Способ по любому из пп. 1–10, в котором у пациента также наблюдается систолическая дисфункция.

12. Способ по п. 11, в котором систолическая дисфункция представляет собой синдром или нарушение, выбранное из группы, состоящей из сердечной недостаточности, кардиомиопатии, кардиогенного шока, состояния, при котором инотропная поддержка после операции на сердце приносит пользу, миокардита, атеросклероза, вторичного альдостеронизма, инфаркта миокарда, клапанного порока, системной гипертензии, легочной гипертензии или легочной артериальной гипертензии, пагубного ремоделирования сосудов, отека легких и дыхательной недостаточности; и необязательно при этом

сердечную недостаточность выбирают из сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса (heart failure with reduced ejection fraction — HFrEF), сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (heart failure with preserved ejection fraction — HFpEF), застойной сердечной недостаточности и диастолической сердечной недостаточности (со сниженным систолическим резервом),

кардиомиопатию выбирают из ишемической кардиомиопатии, дилатационной кардиомиопатии, миопатии предсердий, миопатии левого предсердия, выраженной гипертрофической кардиомиопатии, постинфарктной кардиомиопатии, вирусной кардиомиопатии, токсической кардиомиопатии (необязательно после антрациклиновой противоопухолевой терапии), метаболической кардиомиопатии (необязательно кардиомиопатии в сочетании с заместительной ферментной терапией), инфильтративной кардиомиопатии (необязательно амилоидоза) и диабетической кардиомиопатии,

состояние, при котором инотропная поддержка после операции на сердце приносит пользу, представляет собой желудочковую дисфункцию вследствие сердечно-сосудистой операции с шунтированием,

миокардит представляет собой вирусный миокардит и/или

клапанный порок представляет собой митральную регургитацию или аортальный стеноз.

13. Способ по п. 11, в котором систолическая дисфункция представляет собой снижение фракции выброса левого желудочка (left ventricular ejection fraction — LVEF).

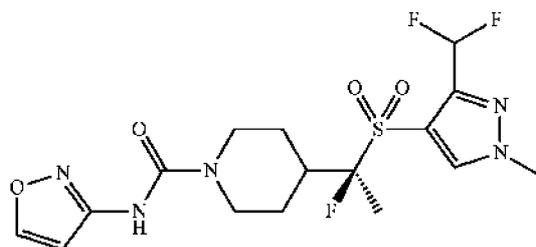
14. Способ по любому из пп. 1–13, в котором у пациента также наблюдается диастолическая дисфункция.

15. Способ по любому из пп. 1–14, в котором у пациента наблюдается сердечная недостаточность и любой из классов II–IV по NYHA (Нью-йоркская ассоциация сердца).

16. Способ по любому из пп. 1–15, в котором у пациента наблюдается HFrEF.

17. Способ по п. 16, в котором у пациента наблюдается фибрилляция предсердий; и терапевтически эффективное количество Соединения I облегчает один или большее количество симптомов HFrEF, поддерживает синусовый ритм, уменьшает частоту рецидивов фибрилляции предсердий и/или предотвращает возникновение фибрилляции предсердий у пациента.

18. Способ предотвращения кардиомиопатии, индуцированной тахикардией, у пациента с фибрилляцией предсердий, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества Соединения I, при этом указанное Соединение I представляет собой (R)-4-(1-((3-(дифторметил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-1-фторэтил)-N-(изоксазол-3-ил)пиперидин-1-карбоксамид, имеющий структурную формулу (I)



(I),

или его фармацевтически приемлемой соли, обязательно при этом кардиомиопатия, индуцированная тахикардией, представляет собой сердечную недостаточность, обязательно сердечную недостаточность со сниженной фракцией выброса (HF<sub>r</sub>EF).

19. Способ по любому из пп. 1–18, в котором у пациента сохраняется тахиаритмия или фибрилляция предсердий в течение 12 месяцев или менее до этапа введения.

20. Способ по любому из пп. 1–19, в котором фибрилляция предсердий является пароксизмальной или персистирующей, обязательно при этом фибрилляция предсердий является персистирующей и сохраняется в течение 12 месяцев или менее.

21. Способ по любому из пп. 1–20, в котором у пациента бремя фибрилляции предсердий составляет 2–70%.

22. Способ по любому из пп. 1–21, в котором у пациента наблюдается послеоперационная AF.

23. Способ по любому из пп. 16–22, в котором у пациента фракция выброса левого желудочка (LVEF) составляет менее 50%, обязательно при этом у пациента LVEF составляет 49% или менее, 45% или менее, 40% или менее, 39% или менее, 35% или менее, 30% или менее, 15–35%, 15–40%, 15–49%, 15–50%, 20–45%, 35–49%, 35–50%, 40–49%, 41–49%, 40–50% или 41–50%.

24. Способ по любому из пп. 1–15 и 18–22, в котором у пациента фракция выброса левого желудочка (LVEF) составляет менее 60%.

25. Способ по п. 24, в котором у пациента наблюдается HF<sub>r</sub>EF.

26. Способ по любому из пп. 1–25, в котором у пациента наблюдается увеличение левого предсердия.

27. Способ по любому из пп. 1–26, в котором у пациента наблюдается предсердная миопатия.

28. Способ по п. 27, в котором предсердная миопатия представляет собой миопатию левого предсердия.
29. Способ по любому из пп. 1–28, в котором пациент ранее получал лечение с помощью абляции или кардиоверсии.
30. Способ по п. 29, в котором абляция представляет собой катетерную абляцию.
31. Способ по п. 29, в котором кардиоверсия представляет собой электрическую кардиоверсию.
32. Способ по любому из пп. 1–31, в котором у пациента нет какого-либо одного или комбинации из следующих признаков:
- a) время AF < 2% или > 70%;
  - b) AF обратимой этиологии;
  - c) легочная гипертензия, которую лечат легочными вазодилататорами, при этом указанные вазодилататоры необязательно представляют собой антагонисты рецептора эндотелина или ингибиторы PDE5;
  - d) известная каналопатия, при этом указанная каналопатия необязательно представляет собой синдром удлинённого интервала QT, синдром Бругада или КПЖТ;
  - e) AF диагностирована более чем за 10 лет до начала лечения;
  - f) длительно существующая персистирующая или постоянная фибрилляция предсердий;
  - g) диаметр LA > 60 мм;
  - h) катетерная абляция менее чем за 6 месяцев до начала лечения или запланированная или вероятная катетерная абляция во время лечения;
  - i) введение новой антиаритмической терапии менее чем за 1 месяц до начала лечения или запланированное введение новой антиаритмической терапии во время лечения;
  - j) электрическая кардиоверсия, выполненная менее чем за 1 месяц до начала лечения;
  - k) сердечная недостаточность IV класса по NYHA;
  - l) симптоматическая гипотензия или систолическое кровяное давление < 90 мм рт.ст. или диастолическое кровяное давление > 95 мм рт.ст.;
  - m) тяжелое поражение аортального клапана или митральный стеноз, запланированное или ожидаемое восстановление митрального клапана во время лечения, гипертрофическая

или инфильтративная кардиомиопатия, активный миокардит, констриктивный перикардит или клинически значимый врожденный порок сердца;

n) значимая сердечно-сосудистая патология, возникшая менее чем за 90 дней до начала лечения, при этом указанная сердечно-сосудистая патология необязательно представляет собой острый коронарный синдром или инсульт;

o) сердечно-сосудистое вмешательство, проведенное менее чем за 90 дней до начала лечения, при этом указанное сердечно-сосудистое вмешательство необязательно представляет собой АКШ, ЧКВ или восстановление клапана;

p) имплантация устройства, выполненная менее чем за 45 дней до начала лечения, при этом указанное устройство необязательно представляет собой кардиостимулятор или CRT;

q) госпитализация по поводу сердечной недостаточности или лечение в/в инотропными агентами менее чем за 90 дней до начала лечения;

r) терминальная стадия сердечной недостаточности; или

s) ожидаемая продолжительность жизни менее 6 месяцев.

33. Способ по любому из пп. 1–32, в котором пациенту вводят Соединение I в общей суточной дозе 10–350 мг.

34. Способ по любому из пп. 1–32, в котором пациенту вводят Соединение I в дозе 10–175 мг 2 р/д, 25–325 мг 1 р/д или 25–350 мг 1 р/д.

35. Способ по любому из пп. 1–32, в котором пациенту вводят Соединение I в дозе 10–75 мг 2 р/д, необязательно в дозе 10, 25, 50 или 75 мг 2 р/д.

36. Способ по любому из пп. 1–35, в котором Соединение I вводят пациенту перорально.

37. Способ по любому из пп. 1–36, в котором Соединение I вводят в дозе, обеспечивающей концентрацию Соединения I в плазме от 1000 до 8000 нг/мл у пациента, при этом доза необязательно приводит к концентрации Соединения I в плазме < 2000 нг/мл, 2000–3500 нг/мл или > 3500 нг/мл у пациента.

38. Способ по любому из пп. 1–37, в котором пациент принимает Соединение I вместе с пищей или в пределах около двух часов, в пределах около одного часа или в пределах около 30 минут до или после еды.

39. Способ по любому из пп. 1–38, в котором Соединение I представлено в твердой форме со средним размером частиц более 15 мкм в диаметре, менее 10 мкм в диаметре, от 15 мкм до 25 мкм в диаметре, от 1 мкм до 10 мкм в диаметре или от 1 мкм до 5 мкм в диаметре.

40. Способ по любому из пп. 1–39, в котором пациент подвергался электрической кардиоверсии до или после этапа введения, необязательно при этом электрическую кардиоверсию выполняют не более чем за 24 часа до или после этапа введения.

41. Способ по любому из пп. 1–40, дополнительно включающий введение пациенту дополнительного лекарственного средства для улучшения состояния сердечно-сосудистой системы у пациента, необязательно при этом дополнительное лекарственное средство представляет собой бета-блокатор, антикоагулянт, антагонист витамина К, блокатор кальциевых каналов, диуретик, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (angiotensin-converting enzyme — ACE), блокатор рецепторов ангиотензина II (angiotensin II receptor blocker — ARB), антагонист минералокортикоидных рецепторов, ингибитор ангиотензинового рецептора/неприлизина (angiotensin receptor-neprilysin inhibitor — ARNI), ингибитор SGLT2, активатор или модулятор sGC, антиаритмический препарат или любую их комбинацию.

42. Способ по любому из пп. 1–40, дополнительно включающий введение пациенту антикоагулянта и антиаритмического агента.

43. Способ по любому из пп. 1–40, дополнительно включающий введение пациенту антикоагулянта и агента для контроля частоты сердечных сокращений, необязательно при этом агент для контроля частоты сердечных сокращений представляет собой бета-блокатор, дигоксин или амиодарон.

44. Способ по любому из пп. 1–40, дополнительно включающий введение пациенту антикоагулянта; диуретика; а также ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ACE), блокатора рецептора ангиотензина II (ARB) и/или антагониста минералокортикоидного рецептора.

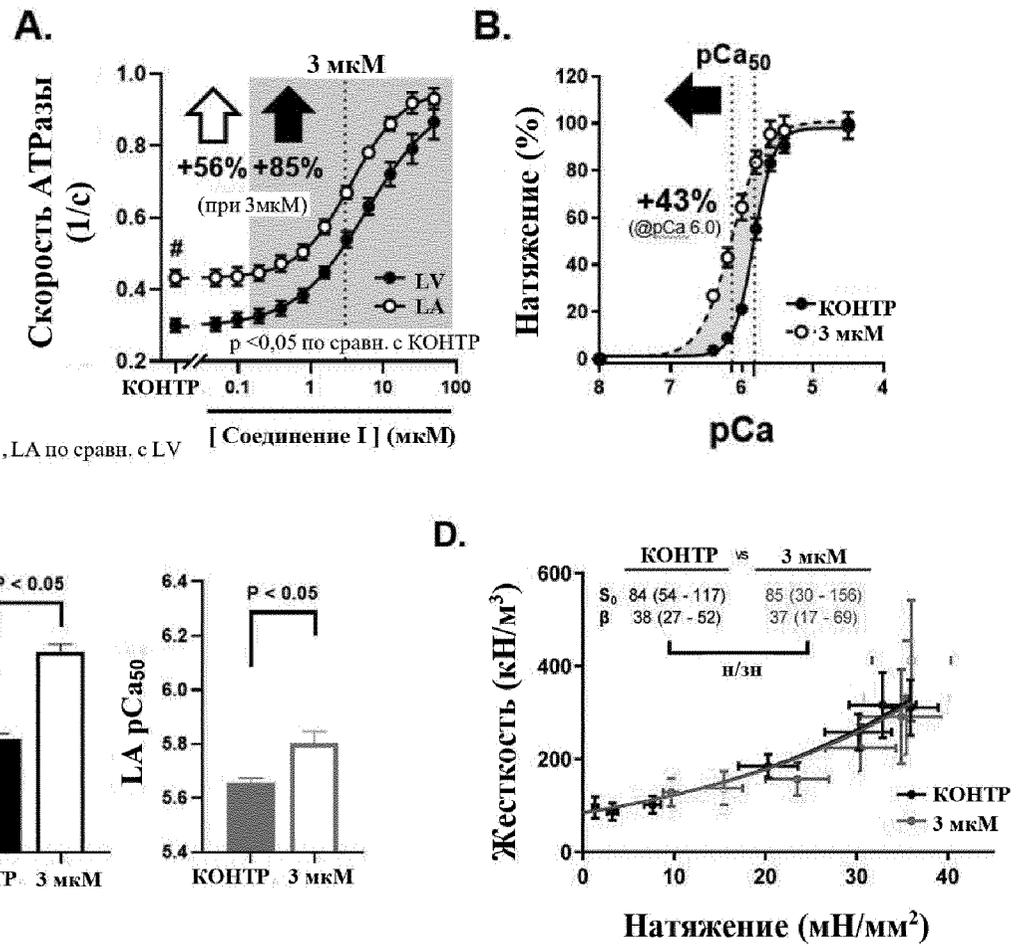
45. Способ по любому из пп. 1–44, в котором указанный способ приводит к любому одному или комбинации из следующих признаков:

- a) снижение риска срочного амбулаторного вмешательства по поводу дисфункции предсердий, систолической дисфункции или того и другого;
- b) улучшение качества жизни, измеренное с помощью 6-MWT или KCCQ;
- c) улучшение способности переносить физическую нагрузку;
- d) улучшение класса заболевания у пациента по NYHA;
- e) задержка клинического ухудшения;
- f) уменьшение тяжести сердечно-сосудистых симптомов;
- g) увеличение фракции выброса левого предсердия (LAEF);
- h) уменьшение объема левого предсердия ( $LA_{\min VI}$ ); и
- i) улучшение индекса функции левого предсердия (LAFI).

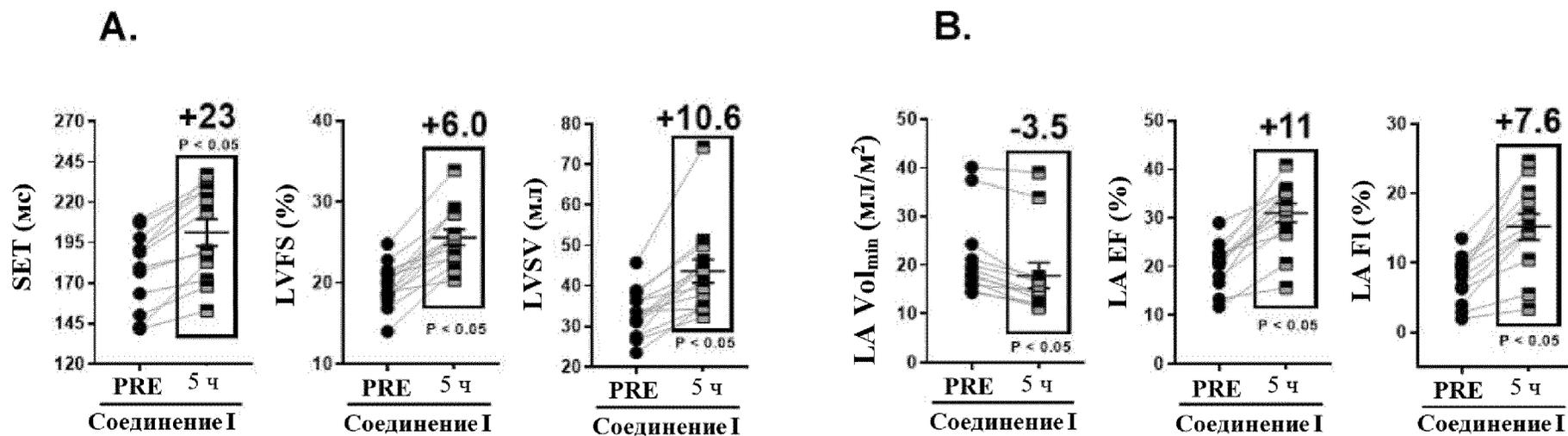
46. Способ по любому из пп. 1–45, в котором указанный способ приводит к снижению смертности или госпитализации от сердечно-сосудистой патологии.

47. Соединение I или фармацевтическая композиция, содержащая Соединение I и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, для применения в способе по любому из пп. 1–46.

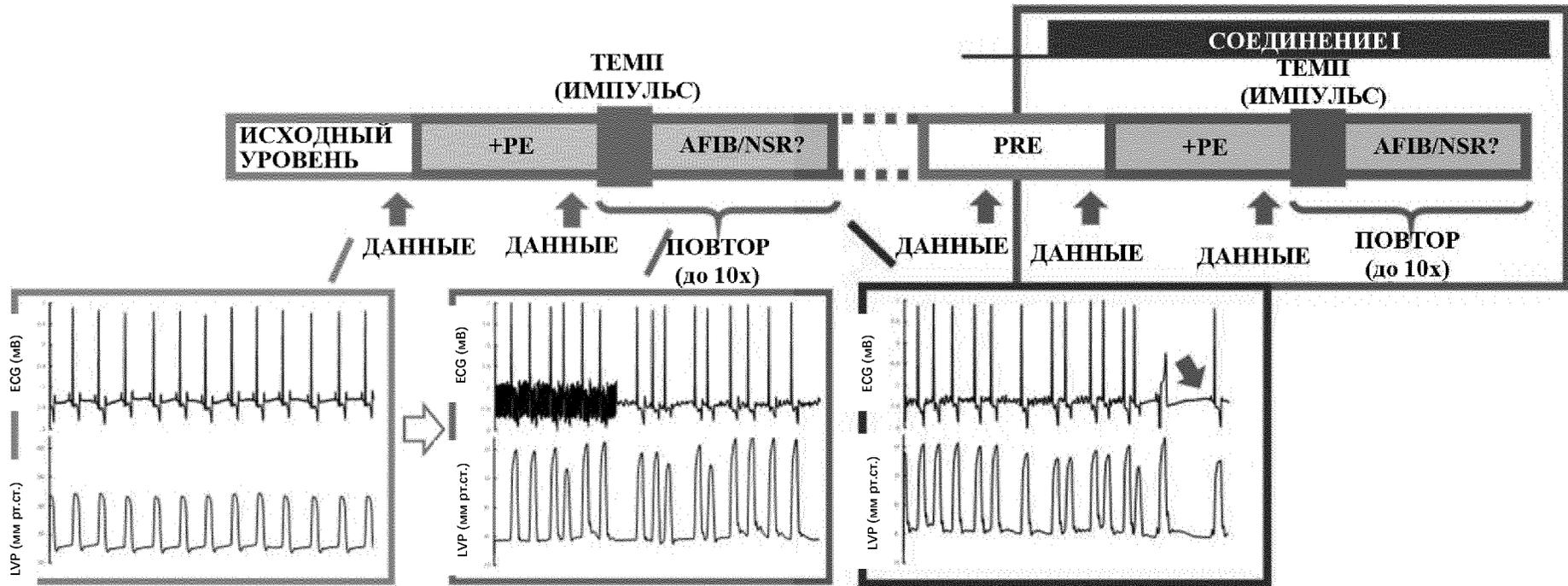
48. Соединение I для применения в изготовлении лекарственного средства для лечения пациента в способе по любому из пп. 1–46.



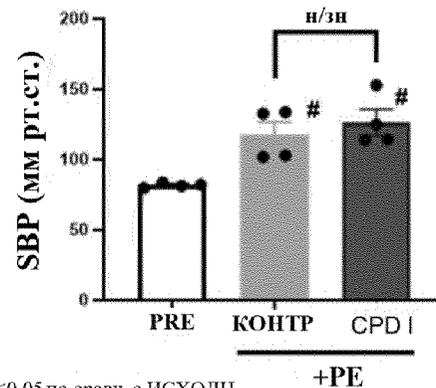
ФИГ. 1



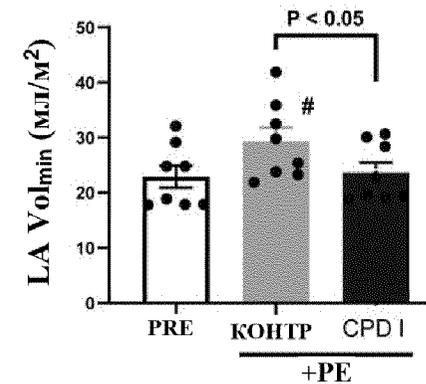
ФИГ. 2



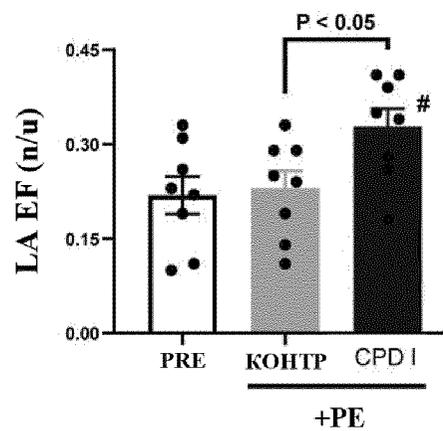
ФИГ. 3



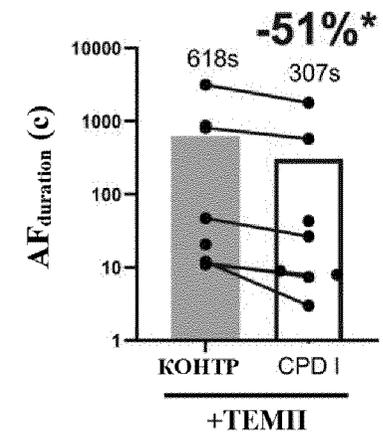
#: P<0,05 по сравн. с ИСХОДН.



#: p < 0,05 по сравн. с PRE

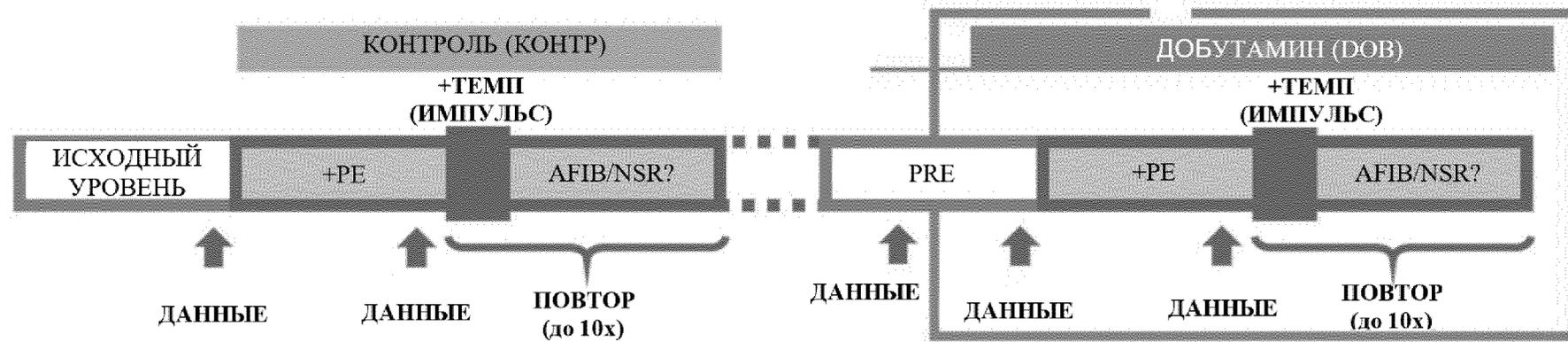


#: p < 0,05 по сравн. с PRE

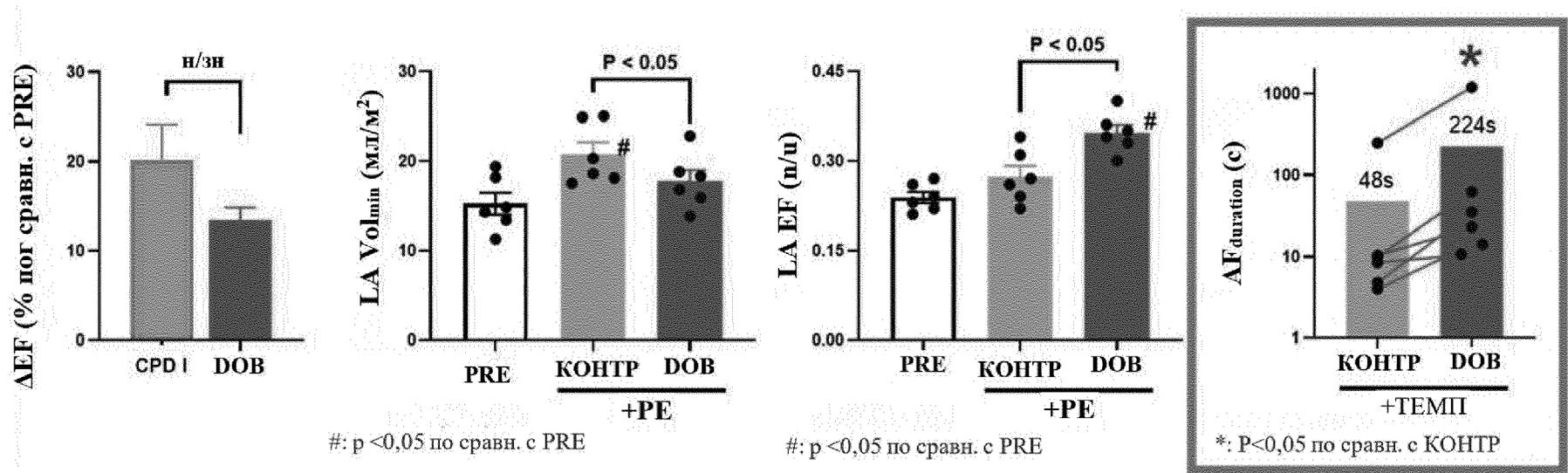


\*: P<0,05 по сравн. с KOHTP

ФИГ. 4

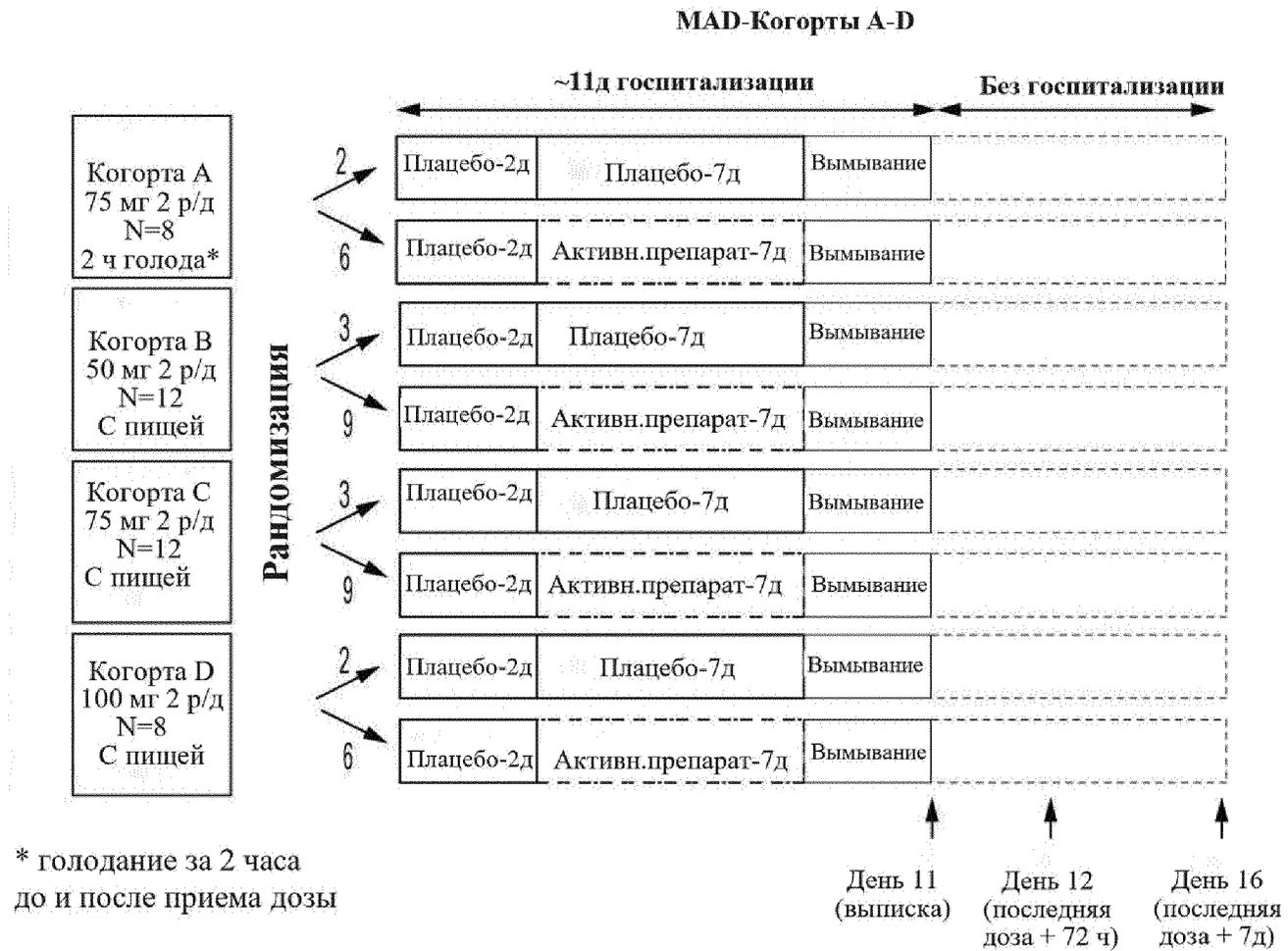


ФИГ. 5



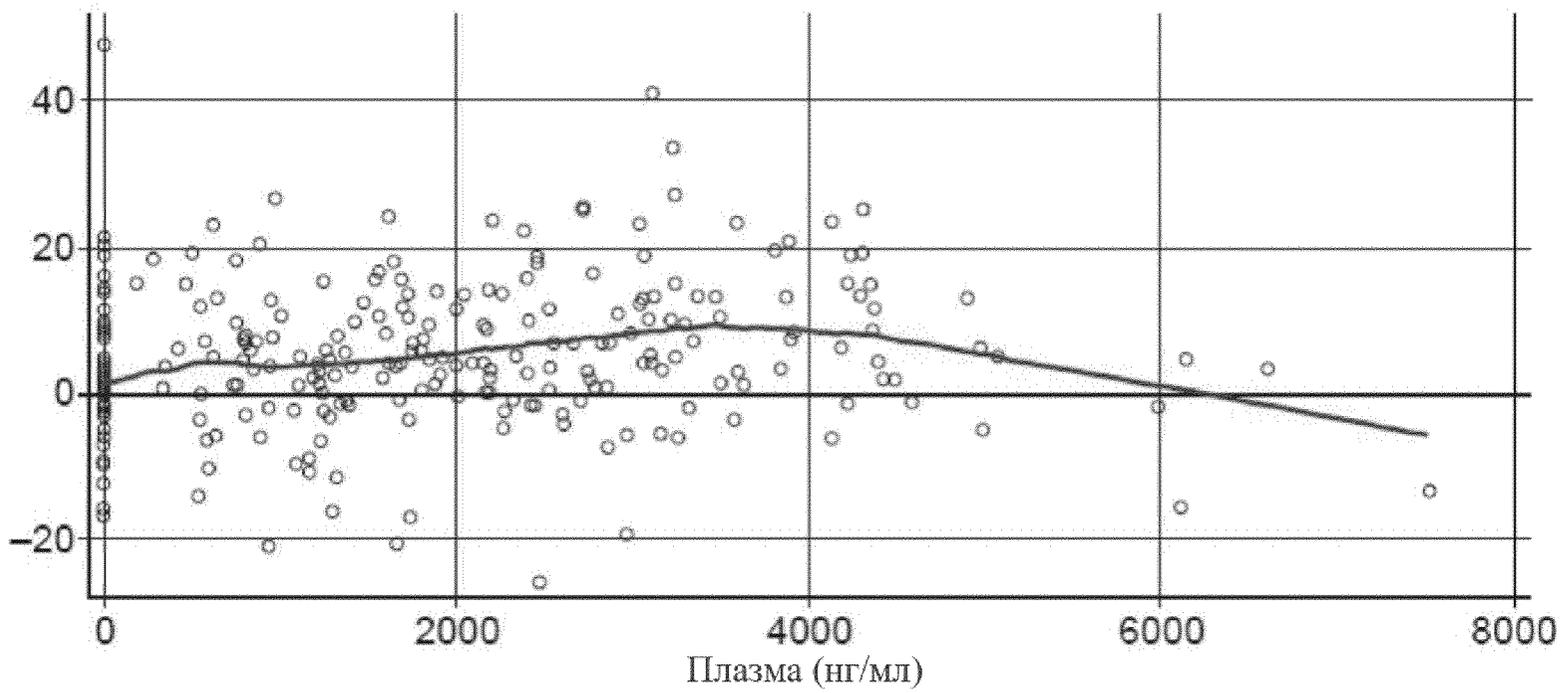
ФИГ. 6





ФИГ. 7В

Изменение LAFI по сравнению с исходным уровнем



ФИГ. 8