

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **048116**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

- (45) Дата публикации и выдачи патента
2024.10.25
- (21) Номер заявки
202192202
- (22) Дата подачи заявки
2020.02.07
- (51) Int. Cl. *A61K 31/138* (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/551 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(54) **СПОСОБЫ И КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ, ВОЗНИКАЮЩЕГО ВО СНЕ**

- (31) **62/803,223**
- (32) **2019.02.08**
- (33) **US**
- (43) **2021.11.03**
- (86) **PCT/US2020/017323**
- (87) **WO 2020/163785 2020.08.13**
- (71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ДЗЕ БРИХЭМ ЭНД УИМЕН'З
ХОСПИТАЛ, ИНК. (US)**
- (72) Изобретатель:
**Монтемурро Луиджи Таранто,
Уэллман Д. Эндрю (US)**
- (74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)
- (56) WO-A1-2018200775
US-A1-20080181943
US-A1-20180296565
US-A1-20090169620
WO-A1-2016176177

-
- (57) Способы и композиции для лечения состояний, ассоциированных со спадением стенок фарингеального дыхательного пути, когда субъект находится в неполностью сознательном состоянии, например, синдрома обструктивного апноэ во сне и храпа, включающие введение (i) ингибитора обратного захвата норадреналина (NRI) и (ii) снотворного средства, не обладающего миорелаксирующим действием, и/или обратного агониста или антагониста 5-HT_{2A}.

048116
B1

048116
B1

Притязание на приоритет

В этой заявке испрашивается приоритет предварительной заявки на патент США № 62/803223, поданной 8 февраля 2019 года. Полное содержание этой заявки включено в изобретение путем ссылки на нее.

Исследование или разработка, финансируемая из федерального бюджета

Это изобретение было создано при государственной поддержке в форме грантов № HL102321 и № HL095491, предоставленных Национальными институтами здравоохранения. Государство обладает определенными правами на это изобретение.

Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение основано, помимо всего прочего, по меньшей мере, на создании способов и композиций для лечения состояний, ассоциированных со спадением стенок фарингеальных дыхательных путей в тот момент времени, когда субъект находится в неполностью сознательном состоянии, например, в состоянии синдрома апноэ, возникающего при храпе и во сне, включающих введение ингибитора обратного захвата норадреналина (NRI) и снотворного средства, не обладающего миорелаксирующим действием, или обратного агониста или антагониста 5-HT_{2A}.

Уровень техники

Синдром обструктивного апноэ во сне (OSA) представляет собой часто встречающееся нарушение (Young et al., Am J Respir Crit Care Med 2002;165:1217-39), обусловленное спадением стенок фарингеального дыхательного воздуховода во время сна. OSA может приводить к серьезным последствиям для здоровья.

Существо изобретения

Изобретение основано на введении норадренергических лекарственных средств и снотворных лекарственных средств, не обладающих миорелаксирующим действием, для повышения активности фарингеальных мышц у спящих людей и снижения степени тяжести синдрома апноэ, возникающего при храпе и во сне, например, у пациентов с синдромом обструктивного апноэ во сне (OSA).

Поэтому, в изобретении предлагаются способы лечения субъекта, имеющего состояние, ассоциированное со спадением стенок фарингеального дыхательного воздуховода в тот момент времени, когда субъект находится в неполностью сознательном состоянии. Способы включают введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества (i) ингибитора обратного захвата норадреналина (NRI) и (ii) снотворного средства, не обладающего миорелаксирующим действием, и/или обратного агониста или антагониста 5-HT_{2A}.

В некоторых вариантах осуществления, ингибитор обратного захвата норадреналина (NRI) представляет собой селективный ингибитор обратного захвата норадреналина (NSRI), например, NSRI, выбранный из группы, состоящей из амедалина, атомоксетина, CP-39332, даледалина, эдивоксетина, эсребоксетина, лорталамина, низоксетина, ребоксетина, талопрама, талсупрама, тандамина и виллоксазина.

В некоторых вариантах осуществления, ингибитор обратного захвата норадреналина (NRI) представляет собой неселективный ингибитор обратного захвата норадреналина (NNRI), например, NNRI, выбранный из группы, состоящей из амитриптилина, амоксапина, бупропиона, циклазидола, дезипрамина, десвенлафаксина, дексметилфенидата, дитилпропиона, доксепина, дулоксетина, имипрамина, левомилаципрапа, манифаксина, мапротилина, метилфенидата, милнаципрапа, нефазодона, нортриптилина, фендиметразина, фенметразина, протриптилина, радафаксина, тапентадола, тенилоксазина и венлафаксина.

В некоторых вариантах осуществления, ингибитор обратного захвата норадреналина (NRI) выбирают из группы, состоящей из атомоксетина и ребоксетина.

В некоторых вариантах осуществления, ингибитор обратного захвата норадреналина (NRI) представляет собой атомоксетин, и, в конкретных вариантах осуществления, доза атомоксетина составляет 20-100 мг, например, 25-75 мг.

В некоторых вариантах осуществления, снотворное средство, не обладающее миорелаксирующим действием, представляет собой бензодиазепиновое снотворное средство, например, темазепам, бротизолам, флуразепам, нитразепам или триазолам; или небензодиазепиновое снотворное средство, например, циклопирролоновое лекарственное средство, например, золпидем, зопиклон или эсзопиклон, стереоизомер зопиклона; габапентин; тразодон; дифенгидрамин; суворексант; тасимелтеон; рамелтеон; агомелатин; доксепин; залеплон; доксиламин; оксibat натрия или тиагабин.

В некоторых вариантах осуществления, обратный агонист 5-HT_{2A} представляет собой AC-90179, кетансерин, нелотансерин, эпливансерин, пимавансерин или волинансерин; или антагонист 5-HT_{2A} представляет собой тразодон, миртазапин, кетансерин, клозапин, оланзапин, кветиапин, рисперидон, илоперидон, пероспирон, азенапин, нефазодон, MDL-100907, ципрогептадин, пизотифен, LY-367265, 2-алкил-4-арил-тетрагидро-пиримидо-азепины, галоперидол, хлорпромазин, гидроксизин (атаракс), 5-MeO-NBpBrT или ниапразин. В некоторых вариантах осуществления, антагонист 5-HT_{2A} представляет собой кетансерин, илоперидон, пероспирон, рисперидон или нефазодон.

В некоторых вариантах осуществления, обратный агонист или антагонист 5-HT_{2A} представляет собой пимавансерин, вводимый, предпочтительно, в дозе 20-40 мг, предпочтительно, 34 мг.

В некоторых вариантах осуществления, снотворное средство, не обладающее миорелаксирующим действием, или обратный агонист или антагонист 5-HT_{2A} находится в лекарственной форме с немедленным высвобождением.

В некоторых вариантах осуществления, снотворное средство, не обладающее миорелаксирующим действием, или обратный агонист или антагонист 5-HT_{2A} находится в лекарственной форме с пролонгированным высвобождением.

В некоторых вариантах осуществления, снотворное средство, не обладающее миорелаксирующим действием, представляет собой золпидем, и, в конкретных вариантах осуществления, доза золпидема составляет 2-12,5 мг.

В некоторых вариантах осуществления, золпидем находится в лекарственной форме с немедленным высвобождением, например, в дозе 2-10 мг.

В некоторых вариантах осуществления, золпидем находится в лекарственной форме с пролонгированным высвобождением, например, в дозе 5-12,5 мг.

В некоторых вариантах осуществления, заболевание или нарушение представляет собой синдром обструктивного апноэ во сне (например, величина АН1 ≥ 10 случаев в час) или обычный храп.

В некоторых вариантах осуществления, неполностью сознательное состояние представляет собой сон.

В некоторых вариантах осуществления, ингибитор обратного захвата норадреналина (NRI) и снотворное средство, не обладающее миорелаксирующим действием, вводят в форме одной композиции.

В некоторых вариантах осуществления, ингибитор обратного захвата норадреналина (NRI) и обратный агонист или антагонист 5-HT_{2A} вводят в форме одной и той же композиции.

В некоторых вариантах осуществления, форма одной и той же композиции представляет собой форму для перорального введения.

В некоторых вариантах осуществления, форма для перорального введения представляет собой сироп, пилюлю, таблетку, пастилку или капсулу.

В некоторых вариантах осуществления, форма одной и той же композиции представляет собой форму для трансдермального введения, например, пластырь.

Кроме того, в изобретении предлагаются фармацевтические композиции, включающие (i) ингибитор обратного захвата норадреналина (NRI) (ii) снотворное средство, не обладающее миорелаксирующим действием, и/или обратный агонист или антагонист 5-HT_{2A}, и (iii) фармацевтически приемлемый носитель.

В некоторых вариантах осуществления, ингибитор обратного захвата норадреналина (NRI) представляет собой селективный ингибитор обратного захвата норадреналина (NSRI), например, выбранный из группы, состоящей из амедалина, атомоксетина, CP-39332, даледалина, эдивоксетина, эсребоксетина, лорталамина, низоксетина, ребоксетина, талопрама, талсупрама, тандамина и виллоксазина. В некоторых вариантах осуществления, ингибитор обратного захвата норадреналина (NRI) представляет собой неселективный ингибитор обратного захвата норадреналина (NNRI), выбранный из группы, состоящей из амитриптилина, амоксапина, бупропиона, циклазиндола, дезипрамина, десвенлафаксина, дексметилфенидата, диэтилпропиона, докसेпина, дулоксетина, имипрамина, левомилнаципрана, манифаксина, мапротилина, метилфенидата, милнаципрана, нефазодона, нортриптилина, фендиметразина, фенметразина, протриптилина, радафаксина, тапентадола (нуцинты), тенилоксазина (луцелана, метатона) и венлафаксина.

В некоторых вариантах осуществления, ингибитор обратного захвата норадреналина (NRI) выбирают из группы, состоящей из атомоксетина и ребоксетина.

В некоторых вариантах осуществления, ингибитор обратного захвата норадреналина (NRI) представляет собой атомоксетин, и, в конкретных вариантах осуществления, доза атомоксетина составляет 20-100 мг.

В некоторых вариантах осуществления, снотворное средство, не обладающее миорелаксирующим действием, представляет собой бензодиазепиновое снотворное средство, например, темазепам, бротизолам, флуразепам, нитразепам или триазолам; или небензодиазепиновое снотворное средство, например, циклопирролоновое лекарственное средство, предпочтительно выбранное из группы, состоящей из золпидема, зопиклона и эзопиклона; габапентин; тразодон; дифенгидрамин; суворексант; тасимелтеон; рамелтеон; агомелатин; доксепин; залеплон; доксиламин; оксibat натрия или тиагабин. В некоторых вариантах осуществления, снотворное средство, не обладающее миорелаксирующим действием, находится в лекарственной форме с немедленным высвобождением. В некоторых вариантах осуществления, снотворное средство, не обладающее миорелаксирующим действием, находится в лекарственной форме с пролонгированным высвобождением.

В некоторых вариантах осуществления, снотворное средство, не обладающее миорелаксирующим действием, представляет собой золпидем. В некоторых вариантах осуществления, золпидем находится в лекарственной форме с немедленным высвобождением, например, в дозе 2-10 мг. В некоторых вариантах осуществления, золпидем находится в лекарственной форме с пролонгированным высвобождением, например, в дозе 5-12,5 мг.

В некоторых вариантах осуществления, обратный агонист 5-HT_{2A} представляет собой АС-90179, кетансерин, нелотансерин, эпливансерин, пимавансерин или волиансерин; или агонист 5-HT_{2A} представляет собой тразодон, миртазапин, кетансерин, клозапин, оланзапин, кветиапин, рисперидон, илоперидон, пероспирон, азенапин, нефазодон, MDL-100907, ципрогептадин, пизотифен, LY-367265, 2-алкил-4-арил-тетрагидро-пиримидо-азепины, галоперидол, хлорпромазин, гидроксизин (атаракс), 5-МеО-NBpBrT или ниапразин. В некоторых вариантах осуществления, агонист 5-HT_{2A} представляет собой кетансерин, илоперидон, пероспирон, рисперидон или нефазодон.

В некоторых вариантах осуществления, обратный агонист или антагонист 5-HT_{2A} представляет собой пимавансерин, присутствующий в дозе 20-40 мг или 30-40 мг, предпочтительно, 34 мг.

Кроме того, предлагаются описанные в изобретении композиции для применения при лечении субъекта, имеющего состояние, ассоциированное со спадением стенок фарингеальных дыхательных путей в тот момент времени, когда субъект находится в неполностью сознательном состоянии. В некоторых вариантах осуществления, заболевание или нарушение представляет собой синдром обструктивного апноэ во сне или обычный храп. В некоторых вариантах осуществления, заболевание или нарушение представляет собой синдром обструктивного апноэ во сне.

В некоторых вариантах осуществления, неполностью сознательное состояние представляет собой сон.

В некоторых вариантах осуществления, ингибитор обратного захвата норадреналина (NRI) и снотворное средство, не обладающее миорелаксирующим действием, вводят в форме одной и той же композиции.

В некоторых вариантах осуществления, форма одной и той же композиции представляет собой форму для перорального введения.

В некоторых вариантах осуществления, форма для перорального введения представляет собой пилюлю, таблетку, пастилку или капсулу.

Кроме того, в изобретении предлагаются ингибитор обратного захвата норадреналина (NRI) и снотворное средство, не обладающее миорелаксирующим действием, и/или обратный агонист или антагонист 5-HT_{2A} для применения при лечении субъекта, имеющего состояние, ассоциированное со спадением стенок фарингеального дыхательного воздуховода в тот момент времени, когда субъект находится в неполностью сознательном состоянии.

Кроме того, в изобретении предлагаются фармацевтические наборы, включающие (i) ингибитор обратного захвата норадреналина (NRI) и (ii) снотворное средство, не обладающее миорелаксирующим действием, и/или обратный агонист или антагонист 5-HT_{2A}, например, для применения в описанном в изобретении способе, например, для лечения субъекта, имеющего состояние, ассоциированное со спадением стенок фарингеального дыхательного воздуховода в тот момент времени, когда субъект находится в неполностью сознательном состоянии. Фармацевтический набор может включать, например, отдельные фармацевтические композиции любого из индивидуальных лекарственных средств, заявленных в изобретении, с фармацевтически приемлемой солью или носителем, где указанный набор может содержать (а) отдельные или общие флаконы или упаковки, потенциально позволяющие осуществлять раздельное дозирование, и (б) необязательно, инструкции по применению набора.

Если не указано иное, то все используемые в изобретении технические и научные термины имеют то же значение, которое является общепринятым для любого обычного специалиста в области, к которой относится это изобретение. В изобретении описаны способы и материалы для применения в настоящем изобретении, но в изобретении могут также применяться и другие подходящие способы и материалы, известные в данной области. Предполагается, что материалы, способы и примеры приводятся только с целью иллюстрации, и они никоим образом не ограничивают настоящее изобретение. Полное содержание всех упомянутых в изобретении публикаций, заявок на патенты, патентов, последовательностей, значений в базе данных и других литературных источников включено в настоящее изобретение путем ссылки на них. В случае возникновения противоречий, описание настоящего изобретения, включая определение, будет иметь преимущественную силу.

Другие характерные черты и преимущества изобретения будут явствовать из приводимых далее подробного описания и фигур, а также из пунктов формулы изобретения.

Описание чертежей

Фиг. 1. Графическая иллюстрация обструктивного апноэ. Верхняя кривая представляет собой электроэнцефалограмму (EEG) во время сна. Следующая кривая характеризует воздушный поток. Следующие три кривые характеризуют усилие дыхания за счет движений грудной клетки и живота и изменения эзофагеального давления, все вместе отражая сокращение дыхательных мышц. Последняя кривая показывает насыщение оксигемоглобина.

Фиг. 2. Только один атомоксетин (Ато) и только один оксибутинин (Оху) систематически не снижали тяжести синдрома обструктивного апноэ во сне (индекс апноэ-гипопноэ, АНІ). В отличие от этого, при совместном применении эти лекарственные средства оказывали сильное воздействие. Белые линии обозначают средние значения, прямоугольники обозначают 95% доверительный интервал.

Фиг. 3А-3В. Атомоксетин позволяет достигать большей части улучшения дыхания. Дыхание изме-

ряли в течение "пассивного состояния" (когда активность дыхательного центра близка к нормальному уровню дыхания, и мышцы-расширители верхних дыхательных путей относительно расслаблены, 3А) и в течение "активных состояний" (когда активность дыхательного центра близка к порогу возбуждения, и мышцы верхних дыхательных путей близки к максимально возможной активации во время сна, 3В). У *Vpassive* обычно принимают в качестве меры спадаемости верхних дыхательных путей. Повышение *Vactive* от атомоксетина до ато-оху было обусловлено, по-видимому, повышением порога возбуждения (больше времени предоставлялось во время сна для мобилизации мышц), а не действием оксibuтинина.

Фиг. 4. Изменение порога возбуждения относительно плацебо при введении атомоксетина (ато), оксibuтинина (оху) и комбинации лекарственных препаратов (ато-оху). * $p=0,03$ относительно плацебо и оху.

Фиг. 5А-В. После индуцирования реакции активации подбородочно-язычной мышцы путем транзиторной обструкции верхних дыхательных путей во время сна, время, в течение которого активность подбородочно-язычной мышцы оставалась повышенной относительно исходного уровня, после того как удаляли стимул, вызывающий обструкцию, было в 2 раза больше во время медленного сна (SWS) по сравнению с фазой сна с быстрым движением глаз (NREM 2) (N2).

Фиг. 6. Влияние комбинации атомоксетин-пимавансерин (Ато-Рима) на степень тяжести синдрома обструктивного апноэ во сне (OSA) (индекс апноэ-гипопноэ, АНП), на показатель степени возбуждения, спадаемость верхних дыхательных путей (дыхание при низкой активности дыхательного центра, *Vpassive*) и порог возбуждения.

Подробное описание изобретения

У людей область фарингеальных дыхательных путей не имеет костной или хрящевой поддержки, и она поддерживается в открытом положении мышцами. Когда во время сна эти мышцы расслабляются, глотка может спадать, что приведет к прекращению поступления воздуха. Как показано на фиг. 1, дыхательное усилие продолжается и увеличивается при попытке преодолеть обструкцию, что проявляется в увеличении амплитуды перепада эзофагеального давления. Движения грудной клетки и брюшного пресса происходят в противоположном направлении в результате сокращения диафрагмы относительно окклюзированных дыхательных путей, вынуждая стенку брюшной полости раздуваться, а стенку грудной клетки прогибаться внутрь.

Увеличение усилий при дыхании приводит к пробуждению от сна, визуализируемому на электроэнцефалограмме (фиг. 1), и в результате вызывает открытие дыхательных путей и возобновление нормального дыхания. Отсутствие потока воздуха во время апноэ вызывает также гипоксию, о чем свидетельствует снижение насыщения оксигемоглобина (фиг. 1). Степень тяжести синдрома обычно измеряют с использованием индекса апноэ-гипопноэ (АНП), который представляет собой взятое вместе среднее количество случаев апноэ (прекращение дыхания не более чем на десять секунд) и гипопноэ (снижение потока воздуха и насыщения кислородом), которые происходят во сне в течение часа. Смотрите, например, Ruehland et al., *The new AASM criteria for scoring hypopneas: Impact on the apnea hypopnea index. SLEEP* 2009;32(2): 150-157.

При использовании строгого определения синдрома обструктивного апноэ во сне (АНП \geq 15 случаев в час или АНП \geq 5 случаев в час при дневном сне), предполагаемая распространенность этого синдрома составляет примерно 15 процентов у мужчин и 5 процентов у женщин. По оценкам, 30 миллионов человек в США страдают синдромом обструктивного апноэ во сне (OSA), из которых около 6 миллионов случаев диагностированы. Распространенность OSA в США, по-видимому, увеличивается вследствие старения населения и роста числа случаев ожирения. Синдром обструктивного апноэ во сне сопряжен с основными сопутствующими заболеваниями и экономическими затратами, в том числе с гипертонией, диабетом, сердечно-сосудистыми заболеваниями, дорожно-транспортными происшествиями, несчастными случаями на производстве и усталостью/снижением производительности труда. Смотрите, например, Young et al., *WMJ* 2009; 108:246; Peppard et al., *Am J Epidemiol* 2013; 177:1006.

В настоящее время основной лечебно-профилактической процедурой является поддержание постоянного положительного давления в дыхательных путях (CPAP) (Engleman and Wild, *Sleep Med Rev* 2003;7:81-99; Kribbs et al., *The American review of respiratory disease* 1993; 147:887-95). Проведение этой процедуры является эффективным практически у всех пациентов, и приблизительно 85% пациентов с поставленным диагнозом подвергают этой форме лечения, но соблюдение пациентами предписанного режима терапии является низким. Пациенты считают терапию CPAP неприятной и часто непереносимой. По меньшей мере, 30% пациентов (до 80%) регулярно не соблюдают режим лечения и, следовательно, не получают положительных результатов от лечения (Weaver, *Proc Am Thorac Soc.* 2008 Feb 15; 5 (2): 173-178). Другие методы лечения с переменной степенью достижения положительного результата включают оральные приспособления (10%) и хирургическое вмешательство (5%), но очевидно, что ни один из них не является эффективным для всей популяции в целом. К настоящему времени не было представлено доказательств эффективности фармакологических методов лечения.

Результаты поиска лекарственных препаратов для активации фарингеальных мышц у спящих людей разочаровывают. Такие лекарственные средства, как ингибиторы обратного захвата серотонина, три-

циклические антидепрессанты и седативные средства, все были испытаны на людях и показали свою неэффективность по снижению степени тяжести синдрома обструктивного апноэ во сне. При приеме только одних норадренергических лекарственных средств, таких как ингибиторы обратного захвата норадреналина, достигается лишь незначительное снижение степени тяжести синдрома обструктивного апноэ во сне и только у отдельных пациентов. Смотрите, например, Proia and Hudgel, *Chest*. 1991 Aug; 100(2):416-21; Brownell et al., *N Engl J Med* 1982, 307: 1037-1042; Sangal et al., *Sleep Med*. 2008 Jul;9(5):506-10. Epub 2007 Sep 27; Marshall et al., *Sleep*. 2008 Jun; 31(6):824-31; Eckert et al., *Clin Sci (bond)*. 2011 Jun;120(12):505-14; Taranto-Montemurro et al., *Sleep*. 2017 Feb 1; 40(2).

Трициклические антидепрессанты протриптилин (Brownell et al. *N Engl J Med* 1982; 307: 1037-1042; Smith et al. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127: 8-139) и дезипрамин (Taranto-Montemurro et al. *Eur Respir J* 2016; 48: 1340-135), а также селективный ингибитор обратного захвата норадреналина атомoksetин (Bart Sangal et al. *Sleep Med* 2008; 9: 506-510) все были испытаны на пациентах с синдромом обструктивного апноэ во сне с достижением скромных положительных результатов по снижению степени тяжести этого нарушения. Три рандомизированных контролируемых исследования (Brownell et al. 1982, смотрите упомянутую выше публикацию; Whyte et al. *Sleep* 1988; 11: 463-472; Hanzel et al. *Chest* 1991; 100: 416-421) и несколько неэкспериментальных исследований (Smith et al. *Supra*; Conway et al. *Thorax* 1982; 37: 49-53; Clark et al. *Neurology* 1979; 29: 1287-1292) оценивали влияние протриптилина на степень тяжести синдрома обструктивного апноэ во сне. Brownell с соавторами (Brownell et al. 1982, смотрите упомянутую выше публикацию) не обнаружили изменений величины АНІ во время стадии сна с медленными движениями глаз (NREM) после 4 недель терапии с использованием протриптилина в дозе 20 мг в группе из 5 страдающих ожирением мужчин с тяжелой степенью синдрома обструктивного апноэ во сне. Однако у пациентов наблюдалось улучшение насыщения кислородом и сна в дневное время, что, свидетельствует, по меньшей мере, о некотором положительном влиянии лекарственного средства на дыхание во время сна. В другом двойном слепом исследовании Whyte с соавторами (Whyte et al. 1988, смотрите упомянутую выше публикацию) обнаружили, что введение 20 мг протриптилина в течение 14 дней 10 пациентам со средней и тяжелой формой синдрома обструктивного апноэ во сне не изменяло величину АНІ в фазе сна с быстрым движением глаз (REM) у всех пациентов в группе, но межиндивидуальная вариабельность в ответ на это лечение была существенной. И наконец, в открытом 4-недельном перекрестном исследовании с участием 9 пациентов, Hanzel с соавторами (*Chest* 1991; 100: 416-421) доказали статистически значимое снижение величины АНІ на 42% от исходного уровня. Эти взятые вместе результаты исследований позволяют предположить, что протриптилин может быть полезен при использовании в подгруппе пациентов с синдромом обструктивного апноэ во сне, которых еще предстоит идентифицировать.

Подобно протриптилину, другой трициклический препарат, дезипрамин, был подвергнут испытанию в плацебо-контролируемом двойном слепом перекрестном исследовании, продолжавшемся 1 ночь. Однако у 14 исследованных пациентов были получены различающиеся результаты по снижению величины АНІ (Taranto-Montemurro et al., 2016, смотрите упомянутую выше публикацию). Несмотря на то, что влияние на степень тяжести синдрома обструктивного апноэ во сне у всех испытуемых было незначительным, тем не менее, пациенты демонстрировали более низкую склонность к спадению дыхательных путей при приеме дезипрамина по сравнению с плацебо. Более того, анализ методом апостериорных сравнений позволил выявить подгруппу пациентов с минимальной мышечной компенсацией в качестве фенотипа, который лучше всего поддавался лечению. Кроме того, в испытании, проведенном на нормальной контрольной группе, дезипрамин повышал активность подбородочно-язычной мышцы и снижал спадаемость верхних дыхательных путей во время сна.

Селективный ингибитор обратного захвата норадреналина атомoksetин был испытан Bart-Sangal с соавторами (2008, смотрите упомянутую выше публикацию) в проспективном неэкспериментальном исследовании 15 пациентов с легкой формой синдрома обструктивного апноэ во сне. Препарат не улучшал величину АНІ, но значительно улучшал сон в дневное время. Как показано в данной публикации, введение только одного атомoksetина не уменьшала степень тяжести синдрома обструктивного апноэ во сне в выборке из 9 пациентов с формой синдрома обструктивного апноэ во сне от умеренной до тяжелой (Taranto-Montemurro et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 199: 1267-1276).

В последнее десятилетие исследования на животных¹² и людях³ показали, что вывод норадреналина играет первостепенную роль в центральной нервной системе в определении гипотонии расширяющих мышц верхних дыхательных путей во время сна. Трансляционное исследование, проведенное недавно авторами изобретения, показало, что лекарственные средства с норадренергическими свойствами, такие как дезипрамин, могут повышать активность подбородочно-язычной мышцы³ и снижать спадаемость верхних дыхательных путей во время сна у людей⁴. Однако авторы изобретения и другие исследователи показали, что применение только одних норадренергических лекарственных средств не позволяет уменьшать степень тяжести синдрома обструктивного апноэ во сне. Испытания протриптилина^{5,6}, дезипрамина⁴ и атомoksetина⁷ на пациентах с синдромом обструктивного апноэ во сне не дали положительных результатов по снижению величины АНІ. Однако, когда атомoksetин вводили в комбинации с анти-мускариновым средством оксипутинином, степень тяжести синдрома обструктивного апноэ во сне снижалась на 63% по сравнению с плацебо у 20 случайно отобранных пациентов при проведении рандоми-

зированной двойного слепого перекрестного исследования в течение одной ночи в лаборатории⁸. Первоначально, причиной комбинирования оксибутинина с атомоксетином являлось сравнение механизма ингибирования, опосредованного мускариновыми рецепторами, который, согласно Richard Homer's group⁹, отвечает за эпизоды преобладающего подавления активности подбородочно-язычной мышцы во время стадии сна, сопровождающейся быстрыми движениями глаз (REM). Тем не менее, ингибирующая роль мускаринового рецептора не подтверждается во всех исследованиях на животных: например, Kubin с соавторами показали в модели на анестезированных крысах, что депрессия активности подбородочно-язычной мышцы, связанная с стадией сна, сопровождающейся быстрыми движениями глаз (REM), может быть полностью объяснена комбинированным устранением двух возбуждающих стимулов: норадренергического и серотонинергического^{10,11}.

Второй возможный механизм, действующий при комбинации атомоксетина и оксибутинина, заключается в том, что оксибутинин может действовать как снотворное средство, увеличивая порог возбуждения и укрепляя сон, тем самым оказывая противодействие эффектам атомоксетина, способствующим пробуждению. В предшествующих публикациях сообщалось, что антимускариновые лекарственные средства, вводимые в низких дозах, обладают легким седативным действием¹² и вызывают сонливость¹³. Кроме того, и в соответствии с этой гипотезой, недавно было также показано, что оксибутинин может улучшать качество сна за счет облегчения симптомов ноктурии¹⁴.

Низкий порог респираторного возбуждения (быстрое пробуждение в ответ на обструкцию верхних дыхательных путей) может ограничивать нейромышечную компенсацию верхних дыхательных путей и способствовать развитию во сне гипопноэ и апноэ у многих индивидуумов. Снижение дыхания во сне во время обструктивного апноэ/гипопноэ приводит к возрастанию концентрации CO₂, что повышает активность дыхательного центра, который может активировать фарингеальные мышцы и снижать сопротивление верхних дыхательных путей в результате того, что верхние дыхательные пути становятся менее эластичными. Низкий порог респираторного возбуждения, однако, может упреждать этот важный компенсаторный механизм. Поэтому, в то время как в случае людей с высоким порогом возбуждения, это возбуждение является жизненно важным механизмом защиты их от асфиксии во время сна, для пациентов с низким порогом возбуждения оно может быть дестабилизирующим фактором, в связи с тем, что преждевременное пробуждение может приводить к постоянному циклу периодически повторяющегося спадения верхних дыхательных путей. Из этого следует, что предотвращение возбуждений с помощью лекарственных препаратов, обладающих заданными свойствами, у пациентов, принимающих лекарственное средство, активирующее пробуждение, такое как атомоксетин, которое индуцирует низкий порог возбуждения, позволяло бы в результате достигать более стабильного дыхания и облегчения степени тяжести синдрома обструктивного апноэ во сне.

Следует отметить, что ранее полученные данные на животных показали, что введение антимускаринового препарата атропина позволяет устранять на электроэнцефалограмме быструю низкоамплитудную активность, вызываемую адренергическим стимулятором центральной нервной системы (амфетамин), и индуцировать низкочастотные высокоамплитудные мозговые импульсы, типичные для фазы сна с быстрым движением глаз (NREM)¹⁵. Активация фарингеальных мышц с помощью адренергических лекарственных средств, таких как атомоксетин, может быть недостаточной для лечения синдрома обструктивного апноэ во сне, если пациенты просыпаются для того, что минимизировать снижение дыхания (а именно: последствие низкого порога возбуждения). Одновременное введение сильнодействующего седативного лекарственного средства с мощным активатором расширяющих мышц верхних дыхательных путей, таким как атомоксетин, позволяло бы решать фармакологическим путем проблему синдрома обструктивного апноэ во сне у многих пациентов.

Как описано в изобретении, несмотря на то, что одновременное введение атомоксетина и оксибутинина уменьшало степень тяжесть синдрома обструктивного апноэ во сне (фиг. 2) как в фазе сна с быстрым движением глаз (REM), так и фазе сна с медленным движением глаз (NREM), тем не менее, введение только одного атомоксетина и только одного оксибутинина не улучшало величину АНІ, соответственно, как случае NREM, так и в случае REM, что и предполагалось изначально. Точный анализ параметров дыхания в течение всей ночи показал, что применение только одного атомоксетина обеспечивало улучшение дыхания во время сна, по меньшей мере, на 70% и улучшало насыщение кислородом по сравнению с плацебо, в то время как оксибутинин оказывал незначительное влияние на дыхание и не улучшал уровни содержания кислорода (фигуры 3А-3В).

Атомоксетин обеспечивал снижение порога возбуждения (более быстрое пробуждение), вероятно, вследствие его адренергических свойств. Однако, когда атомоксетин вводили с оксибутинином, снижение порога возбуждения с помощью их комбинации было статистически недостоверным 7% ($p > 0,7$, фиг. 4). Эти данные позволяют предположить, что наиболее важным эффектом оксибутинина в комбинации являлось ослабление действия атомоксетина по сигнализации об опасности.

Это неожиданное открытие позволило предположить, что оксибутинин может быть заменен снотворными средствами, не обладающими миорелаксирующим действием, с более сильным воздействием на порог возбуждения, такими как z-препараты (например, золпидем, зопиклон) или средства, увеличивающие глубину сна и медленный сон (например, габапентин, тиагабин). Влияние золпидема и других

обычно используемых снотворных средств (зопиклона, темазепама) на активность подбородочно-язычной мышцы и порог возбуждения был недавно изучен Carberry et al. на 21 субъекте, страдающих и не страдающих синдромом обструктивного апноэ во сне. Среди подвергнутых испытаниям снотворных средств, золпидем улучшал на ~ 30% порог возбуждения и, неожиданно, увеличивал также в 3 раза ($p=0,03$) медиану ответной реакции подбородочно-язычной мышцы по сравнению с плацебо¹⁶.

Описанные в изобретении лекарственные средства, которые увеличивают глубину сна (и, в частности, медленного сна (SWS)), такие как тиагабин или габапентин, могут способствовать решению проблемы лечения синдрома обструктивного апноэ во сне. Авторы изобретения вводили противоэпилептическое лекарственное средство тиагабин 14 пациентам, страдающим синдромом обструктивного апноэ во сне, без ухудшения величины АНН или насыщения кислородом во время сна у этих пациентов¹⁷. Электроэнцефалограмма показывала увеличение на 16% активности медленных волн, что позволяло предположить, что это лекарственное средство слегка увеличивало глубину сна. Фармакологическое усиление медленного сна (SWS) могло бы быть идеальным механизмом повышения порога возбуждения для лечения синдрома обструктивного апноэ во сне, особенно в связи с тем, что медленный сон (SWS), по видимому, является "защитным состоянием" против синдрома обструктивного апноэ во сне. Ratnavadivel с соавторами обнаружили, что у 82% пациентов с синдромом обструктивного апноэ во сне в форме от умеренной до тяжелой достигается величина АНН < 15 случаев в час при медленном сне¹⁸. Причина улучшения, вероятно, связана с изменениями неанатомических факторов, которые способствуют возникновению синдрома обструктивного апноэ в фазе медленного сна, такими как снижение возбудимости, что позволяет более активно активировать расширяющие мышцы верхних дыхательных путей. Кроме того, авторы изобретения недавно показали, что после индуцирования рефлекторной активации подбородочно-язычной мышцы путем транзиторной обструкции верхних дыхательных путей во время сна, период времени, в течение которого активность подбородочно-язычной мышцы оставалась повышенной относительно исходного уровня, после того как обструктивный стимул был удален (период времени, также называемый последствием, смотрите фигуру 5), имел в 2 раза большую продолжительность в фазе медленного сна по сравнению с фазой сна с быстрым движением глаз. Эти данные позволяют предположить, что существует форма нейронной памяти расширяющих мышц верхних дыхательных путей, и она может способствовать увеличению жесткости глотки и селективно стабилизировать дыхание в фазе медленного сна при синдроме обструктивного апноэ во сне¹⁹. Таким образом, описанные в изобретении препараты, такие как габапентин, которые вызывают увеличение на 20-60% фазы медленного сна^{20,21}, являются идеальными перспективными средствами для лечения синдрома обструктивного апноэ во сне в сочетании с атомксетином.

Серотониновые нейроны в стволе головного мозга имеют особо важное значение для продуцирования как кортикальной, так и дыхательной двигательной реакции на гиперкапнию. Мышцы с дефицитом серотониновых нейронов имеют нарушенную ответную гиперкапническую дыхательную реакцию (HCVR)²⁶ и лишены способности пробуждаться от сна в ответ на воздействие CO₂²⁷. Buchanan смог восстановить "реакцию пробуждения" на электроэнцефалограмме у этих мышей путем стимуляции рецептора 5-HT_{2A}, предполагая, что этот специфический субрецептор отвечает за активацию центральной нервной системы в ответ на хемосенсорные (дыхательные) стимулы. Это предположение подтверждается данными, полученными при исследовании на людях. Heinzer et al.²⁸ показали, что введение перед сном тразодона в дозе 100 мг (антагонист 5-HT_{2A}) восьми пациентам с синдромом обструктивного апноэ во сне увеличивало порог возбуждения в ответ на гиперкапнию, что позволяло переносить более высокие уровни CO₂ без реакции пробуждения. Eckert с соавторами²⁹ показали, что тразодон позволял улучшать на 30% порог возбуждения у семи пациентов с низким уровнем порога возбуждения, но не влиял на величину АНН при сравнении с плацебо. В противоположность этому, Smales с соавторами³⁰ показали, что тразодон в дозе 100 мг снижал на 26% величину АНН у 15 случайно отобранных пациентов с синдромом обструктивного апноэ во сне.

С целью увеличения порога возбуждения, ранее были проведены испытания на пациентах с синдромом обструктивного апноэ во сне других снотворных и седативных средств (золпидема, зопиклона, эзопиклона, темазепама, тиагабина). Эти седативные средства, в отличие от нацеленных на рецептор 5-HT_{2A} средств, действуют путем активации рецептора у-аминомасляной кислоты (GABA) и путем снижения общей возбудимости центральной нервной системы, и они также могли бы быть использованы в комбинации с атомксетином и другими норадренергическими средствами для уменьшения степени тяжести синдрома обструктивного апноэ во сне.

В физиологическом исследовании с участием 21 человека, страдающих и не страдающих синдромом обструктивного апноэ во сне, введение 10 мг золпидема увеличивало на 25% порог возбуждения и, неожиданно, также ответную реакцию подбородочно-язычной мышцы на отрицательное фарингеальное давление по сравнению с плацебо³³. Среди других Z-препаратов, на пациентах с синдромом обструктивного апноэ во сне изучали эзопиклон и зопиклон с целью оценки их влияния на порог возбуждения. Eckert с соавторами³⁴ в одном ночном перекрестном исследовании с участием 17 пациентов с синдромом обструктивного апноэ во сне показали, что эзопиклон увеличивал порог возбуждения приблизительно на 30%. Несмотря на то, что групповые данные в целом не показали значительного снижения величины

АНИ, тем не менее, у людей с низким исходным порогом возбуждения (8/17), величина АНИ понижалась на 43%. Carter с соавторами³⁵ показали, что зопиклон в дозе 7,5 мг в течение 1 ночи (n=12) увеличивал порог возбуждения на 20%, но значительно не изменял величину АНИ по сравнению с плацебо. Последующее параллельное исследование пациентов из той же группы по испытанию зопиклона (n =14) по сравнению с плацебо (n =16) показало незначительное снижение величины АНИ между двумя группами (-25% от исходного уровня и -15% от плацебо) после 30 дней лечения³⁶. В исследовании в четырех группах, проведенном Carberry с соавторами³³, зопиклон в дозе 7,5 мг значительно увеличивал порог возбуждения (но не изменял величину АНИ) по сравнению с плацебо в группе из 21 здорового человека и пациентов с синдромом обструктивного апноэ во сне.

Способы лечения

Описанные в изобретении способы включают способы лечения нарушений, связанных со спадением мышц фарингеального дыхательного воздушного пути во время сна. В некоторых вариантах осуществления, нарушение представляет собой синдром обструктивного апноэ во сне (OSA) (определяемый величиной АНИ \geq 10 случаев в час) или обычный храп. Обычно, способы включают введение терапевтически эффективного количества (i) ингибитора обратного захвата норадреналина и (ii) снотворного средства, не обладающего миорелаксирующим действием, и/или обратного агониста или антагониста 5-HT_{2A}, хорошо известных специалистам в данной области и/или описанных в изобретении, субъекту, который нуждается в таком лечении или по поводу которого было выявлено, что он нуждается в таком лечении.

Используемый в изобретении термин "лечить" означает облегчение, по меньшей мере, одного симптома нарушения, связанного со спадением фарингеального дыхательного воздушного пути. Часто, спадение фарингеального дыхательного воздушного пути во время сна приводит к храпу и/или приостановке дыхания (апноэ или гипопноэ), пробуждению от сна и пониженной оксигенации (гипоксемии); из этого следует, что лечение может давать в результате ослабление одного или более из таких симптомов, как храп, апноэ или гипопноэ, фрагментация сна и гипоксемия.

Неожиданно было обнаружено, что введение терапевтически эффективного количества ингибитора обратного захвата норадреналина и снотворного средства, не обладающего миорелаксирующим действием, и/или обратного агониста или антагониста 5-HT_{2A} для лечения субъекта, страдающего от состояния, связанного со спадением стенок фарингеального дыхательного воздуховода в тот момент времени, когда субъект находится в неполностью сознательном состоянии, такого как синдром обструктивного апноэ во сне (OSA), приводит к снижению величины АНИ. В некоторых вариантах осуществления, введение терапевтически эффективного количества ингибитора обратного захвата норадреналина и снотворного средства, не обладающего миорелаксирующим действием, и/или обратного агониста или антагониста 5-HT_{2A} для лечения субъекта, страдающего от состояния, связанного со спадением стенок фарингеального дыхательного воздуховода в тот момент времени, когда субъект находится в неполностью сознательном состоянии, такого как синдром обструктивного апноэ во сне (OSA), приводит к снижению величины АНИ на 50% или более. В некоторых вариантах осуществления, введение терапевтически эффективного количества ингибитора обратного захвата норадреналина и снотворного средства, не обладающего миорелаксирующим действием, и/или обратного агониста или антагониста 5-HT_{2A} для лечения субъекта, страдающего от состояния, связанного со спадением стенок фарингеального дыхательного пути в тот момент времени, когда субъект находится в неполностью сознательном состоянии, такого как синдром обструктивного апноэ во сне (OSA), приводит к снижению величины АНИ на 75% или более. В других дополнительных вариантах осуществления, введение терапевтически эффективного количества ингибитора обратного захвата норадреналина и снотворного средства, не обладающего миорелаксирующим действием, и/или обратного агониста или антагониста 5-

HT_{2A} для лечения субъекта, страдающего от состояния, связанного со спадением стенок фарингеального дыхательного пути в тот момент времени, когда субъект находится в неполностью сознательном состоянии, такого как синдром обструктивного апноэ во сне (OSA), приводит к улучшению дыхания. В еще одних вариантах осуществления, введение терапевтически эффективного количества ингибитора обратного захвата норадреналина и снотворного средства, не обладающего миорелаксирующим действием, и/или обратного агониста или антагониста 5-HT_{2A} для лечения субъекта, страдающего от состояния, связанного со спадением стенок фарингеального дыхательного пути в тот момент времени, когда субъект находится в неполностью сознательном состоянии, такого как синдром обструктивного апноэ во сне (OSA), приводит к повышению уровней кислорода в крови. В еще одном варианте осуществления, введение терапевтически эффективного количества ингибитора обратного захвата норадреналина и снотворного средства, не обладающего миорелаксирующим действием, и/или обратного агониста или антагониста 5-HT_{2A} для лечения субъекта, страдающего от состояния, связанного со спадением стенок фарингеального дыхательного пути в тот момент времени, когда субъект находится в неполностью сознательном состоянии, такого как синдром обструктивного апноэ во сне (OSA), приводит к улучшению общей продолжительности сна, снижению величины АНИ, увеличению оксигенации, меньшей фрагментации сна, увеличению общей продолжительности сна и/или субъективному улучшению качества сна.

Эффективное количество ингибитора обратного захвата норадреналина и снотворного средства, не обладающего миорелаксирующим действием, может быть введено в один или более приемов, в одно или

более применений или в одной или более дозах, одновременно или отдельно. При одновременном введении, ингибитор обратного захвата норадреналина и снотворное средство, не обладающее миорелаксирующим действием, и/или обратный агонист или антагонист 5-НТ2А могут быть приготовлены в одной лекарственной форме, например, в капсуле, таблетке или растворе, содержащей как ингибитор обратного захвата норадреналина, так и снотворное средство, не обладающее миорелаксирующим действием, или в отдельных лекарственных формах, например, в одной капсуле, таблетке или растворе, содержащих ингибитор обратного захвата норадреналина, и другой капсуле, таблетке или растворе, содержащих снотворное средство, не обладающее миорелаксирующим действием, и/или обратный агонист или антагонист 5-НТ2А. Каждый из ингибиторов обратного захвата норадреналина и снотворных средств, не обладающих миорелаксирующим действием, и/или обратных агонистов или антагонистов 5-НТ2А может быть введен одновременно или отдельно от одного или более раз в сутки до одного или более раз в неделю, в том числе один раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления, ингибитор обратного захвата норадреналина и снотворное средство, не обладающее миорелаксирующим действием, и/или обратный агонист или антагонист 5-НТ2А вводят ежедневно. В некоторых вариантах осуществления, лекарственные средства вводят менее чем за 60, 45, 30, 20 или 15 минут до того как субъект желает или намеревается заснуть. Для специалиста в данной области является очевидным, что на величину дозы и продолжительность времени, требующиеся для эффективного лечения субъекта, могут влиять конкретные факторы, включающие, но этим не ограничивая, тяжесть заболевания или нарушения, предшествующие методы лечения, общее состояние здоровья и/или возраст субъекта, и другие присутствующие заболевания. Кроме того, лечение субъекта с помощью терапевтически эффективного количества описанных в изобретении лекарственных средств может включать разовое лечение или несколько последовательных лечений.

Доза, токсичность и терапевтическая эффективность лекарственных соединений (то есть, ингибитор обратного захвата норадреналина (NRI) и снотворное средство, не обладающее миорелаксирующим действием, и/или обратный агонист или антагонист 5-НТ2А в одной композиции или в отдельных композициях) могут быть определены стандартными фармацевтическими методами в культурах клеток или на экспериментальных животных, например, для определения величины LD_{50} (летальной дозы для 50% испытуемой популяции) и величины ED_{50} (дозы, терапевтически эффективной для 50% испытуемой популяции). Дозовое соотношение между токсическими и терапевтическими эффектами представляет собой терапевтический индекс, который может быть выражен как отношение LD_{50}/ED_{50} .

Данные, полученные при испытании на культурах клеток и при исследовании на животных, могут быть использованы для определения диапазона доз при применении на людях. Дозирование таких соединений обычно находится в диапазоне циркулирующих концентраций, который включает величину ED_{50} при небольшой токсичности или при отсутствии токсичности. Дозирование может варьировать в этом диапазоне в зависимости от применяемой лекарственной формы и используемого способа введения. Терапевтически эффективная доза может быть сначала оценена по результатам испытания на культуре клеток. Доза может быть определена на животных моделях для достижения диапазона циркулирующих концентраций в плазме, который включает величину IC_{50} (то есть концентрацию испытуемого соединения, при которой достигается полумаксимальное подавление симптомов), определяемую в культуре клеток. Такая информация может быть использована для более точного определения доз, пригодных для человека. Уровни в плазме могут быть измерены, например, методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

В некоторых вариантах осуществления, способы включают введение дозы 20-100 мг атомоксетина (или эквивалентной дозы другого ингибитор обратного захвата норадреналина (NRI)) и дозы 2-12,5 мг золпидема, например, золпидема в лекарственной форме с замедленным высвобождением (или эквивалентной дозы другого снотворного средства, не обладающего миорелаксирующим действием). В некоторых вариантах осуществления, способы включают введение 80 мг атомоксетина/12,5 мг золпидема, 75 мг атомоксетина/10 мг золпидема, 75 мг атомоксетина/8 мг золпидема, 50 мг атомоксетина/6 мг золпидема или 25 мг атомоксетина/4 мг золпидема. В других вариантах осуществления, способы включают введение дозы 20-100 мг атомоксетина (или эквивалентной дозы другого ингибитор обратного захвата норадреналина (NRI)) и дозы 2-12 мг золпидема (или эквивалентной дозы другого снотворного средства, не обладающего миорелаксирующим действием) в течение не позднее одного часа до отхода ко сну. В некоторых вариантах осуществления, способы включают введение 80 мг атомоксетина/12 мг золпидема, 75 мг атомоксетина/10 мг золпидема, 75 мг атомоксетина/8 мг золпидема, 50 мг атомоксетина/6 мг золпидема или 25 мг атомоксетина/4 мг золпидема за 15-10 минут до отхода ко сну.

В дополнительных вариантах осуществления, способы включают введение атомоксетина/золпидема в соотношении 6,5 к 1 по массе. В других вариантах осуществления, способы включают введение атомоксетина/золпидема в соотношении 6,5 к 1 по массе за 15-10 минут до отхода ко сну.

В некоторых вариантах осуществления, габапентин, например, 600 мг габапентина, используют вместо золпидема. В некоторых вариантах осуществления, пимавансерин, например, 20-40 мг, например, 34 мг пимавансерина, используют в дополнении к золпидему или вместо золпидема.

Фармацевтические композиции и способы введения

Описанные в изобретении способы включают применение фармацевтических композиций, включающих ингибитор обратного захвата норадреналина и снотворное средство, не обладающее миорелаксирующим действием, и/или обратный агонист или антагонист 5-HT_{2A} в качестве активных ингредиентов. Ингибитор обратного захвата норадреналина и снотворное средство, не обладающее миорелаксирующим действием, и/или обратный агонист или антагонист 5-HT_{2A} могут быть введены в одной композиции или в отдельных композициях. В некоторых вариантах осуществления, способы включают введение ингибитора обратного захвата норадреналина и снотворного средства, не обладающего миорелаксирующим действием, и/или обратного агониста или антагониста 5-HT_{2A} без каких-либо других активных ингредиентов, то есть ингибитор обратного захвата норадреналина и снотворное средство, не обладающее миорелаксирующим действием, и/или обратный агонист или антагонист 5-HT_{2A} являются единственными активными лекарственными средствами.

Примеры ингибиторов обратного захвата норадреналина (NRI) включают селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина, например, амедалин (UK-3540-1), атомоксетин (страттеру), CP-39332, даледалин (UK-3557-15), эдривоксетин (LY-2216684), эсребоксетин, лорталамин (LM-1404), низоксетин (LY-94,939), ребоксетин (эдронакс, вестру), талопрам (Lu 3-010), талсупрам (Lu 5-005), тандамин (AY-23,946), вилосазин (вивалан); и неселективные ингибиторы обратного захвата норадреналина, например, амитриптилин, амоксапин, бупропион, циклазидол, дезипрамин, десвенлафаксин, дексметилфенидат, диэтилпропион, доксефин, дулоксетин, имипрамин, левомилнаципран, манифаксин (GW-320,659), мапротилин, метилфенидат, милнаципран, нефазодон, нортриптилин, фендиметразин, фенметразин, протриптилин, радафаксин (GW-353162), тапентадол (нуцинту), тенилоксазин (луцелан, метатон) и венлафаксин.

Подходящие, но неограничивающие, примеры снотворных средств, не обладающих миорелаксирующим действием, включают бензодиазепиновое снотворное средство, например, темазепам, бротизолам, флуразепам, нитразепам или триазолам; или небензодиазепиновое снотворное средство, например, циклопирролоновое лекарственное средство, предпочтительно выбранное из группы, состоящей из золпидема, зопиклона и эсзопиклона; габапентин; тразодон; дифенгидрамин; суворексант; тасимелтеон; рамелтеон; агомелатин; доксефин; залеплон; доксиламин; оксibat натрия или тиагабин.

Примеры обратных агонистов 5-HT_{2A} включают AC-90179 (Weiner et al., *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 299 (1): 268-76), кетансерин, нелотансерин, эпливансерин, пимавансерин и волинансерин; антагонисты включают тразодон, мirtазапин, кетансерин, клозапин, оланзапин, кветиапин, рисперидон, илоперидон, пероспирон, азенапин, нефазодон, MDL-100907, ципрогептадин, пизотифен, LY-367265, 2-алкил-4-арил-тетрагидро-пиримидо-азепины, галоперидол, хлорпромазин, гидроксизин (атаракс), 5-MeO-NBpBrT и ниапразин. В некоторых вариантах осуществления, агонист 5-HT_{2A} представляет собой кетансерин, илоперидон, пероспирон, рисперидон или нефазодон.

В некоторых вариантах осуществления, ингибитор обратного захвата норадреналина представляет собой атомоксетин. В некоторых вариантах осуществления, снотворное средство, не обладающее миорелаксирующим действием, представляет собой золпидем. В некоторых вариантах осуществления, обратный агонист 5-HT_{2A} представляет собой пимавансерин.

Фармацевтические композиции обычно включают фармацевтически приемлемый носитель. Используемый в изобретении термин "фармацевтически приемлемый носитель" включает физиологический раствор, растворители, диспергирующие среды, покрытия, антибактериальные и противогрибковые средства, изотонические и замедляющие всасывание средства, и другие подобные вещества, предназначенные для фармацевтического введения. В композиции могут быть также введены дополнительные активные соединения, однако, композиции по настоящему изобретению не включают в себя антиму斯卡риновое средство (например, описанное в патентном документе WO 2018/200775).

Фармацевтические композиции обычно приготавливают так, чтобы они соответствовали предполагаемому способу их введения. Примеры способов введения включают системное пероральное или трансдермальное введение.

Методы приготовления подходящих фармацевтических композиций являются хорошо известными, смотрите, например, монографию Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 21st ed., 2005; и книги серии *Drugs and the Pharmaceutical Sciences: a Series of Textbooks and Monographs* (Dekker, NY). Например, пероральные композиции обычно включают инертный разбавитель или носитель из пищевых материалов. Для перорального терапевтического введения, активное соединение (соединения) может быть объединено с вспомогательными веществами и использовано в форме пилюлей, таблеток, пастилок или капсул, например, желатиновых капсул. Пероральные композиции могут быть также приготовлены с использованием жидкого носителя. Фармацевтически совместимые связывающие вещества и/или вспомогательные вещества могут быть введены в композицию в качестве ее части. Таблетки, пилюли, капсулы, пастилки и другие подобные лекарственные формы могут содержать любой из следующих ингредиентов или соединений аналогичной природы: связующее вещество, такое как микрокристаллическая целлюлоза, трагакантовая камедь или желатин; наполнитель, такой как крахмал или лактоза; разрыхлитель, такой как альгиновая кислота, примогель или кукурузный крахмал; смазывающее вещество, такое как стеарат магния или Sterotes; скользящее вещество, такое как коллоидный диоксид кремния; подсла-

ститель, такой как сахароза или сахарин; или ароматизатор, такой как мята перечная, метилсалицилат или апельсиновый ароматизатор.

Системное введение одного или двух описанных в изобретении соединений (то есть одного ингибитора обратного захвата норадреналина или ингибитора обратного захвата норадреналина и снотворного средства, не обладающего миорелаксирующим действием), может быть также осуществлено трансдермальным способом, например, путем использования пластыря, геля, лосьона или тонкой пленки для нанесения на кожу. Для трансдермального введения, в композиции могут быть использованы пенетранты, применяемые для проникновения через эпидермальный барьер. Такие пенетранты обычно хорошо известны в данной области. Например, для трансдермального введения, активные соединения могут быть введены в мази, бальзамы, гели или кремы, которые являются хорошо известными в данной области. Применяемый ежедневно гель и/или лосьон могут быть нанесены из индивидуальных пакетиков или с помощью дозирующего насоса; смотрите, например, публикацию Cohn et al., Ther Adv Urol. 2016 Apr; 8 (2): 83-90.

В одном варианте осуществления, терапевтические соединения приготавливают вместе с носителями, которые будут препятствовать быстрому выведению терапевтических соединений из организма, такими носителями, как композиции с контролируемым высвобождением, в том числе имплантаты и микрокапсулированные системы доставки. Могут быть использованы биоразлагаемые биосовместимые полимеры, такие как этиленвинилацетат, полиангидриды, полигликолевая кислота, коллаген, полиортоэфиры и полимолочная кислота. Такие композиции могут быть приготовлены стандартными методами или приобретены, например, у фирм-производителей Alza Corporation и Nova Pharmaceuticals, Inc. В качестве фармацевтически приемлемых носителей могут быть также использованы липосомные суспензии. Они могут быть приготовлены методами, известными специалистам в данной области, например, методами, описанными в патентном документе U.S. Patent No. 4522811.

Фармацевтические композиции могут быть помещены в контейнер, упаковку и дозирующее устройство вместе с инструкциями по введению или применению в описанном в изобретении способе.

Примеры

Далее изобретение дополнительно описывается в приведенных примерах, которые не ограничивают объем изобретения, раскрытый в формуле изобретения.

Пример 1.

В ходе предварительного исследования, девять пациентов, снабженных пневмотахографом, прикрепленным к маске, охватывающей нос и рот, для измерения дыхания, и эзофагеальным катетером для оценки порога возбуждения, участвовали в исследовании во время сна при каждом из следующих 4 условиях: введение плацебо, введение только одного атомоксетина, введение только одного оксибутинина и введение комбинации ато-оку. Несмотря на то, что одновременное введение атомоксетина и оксибутинина уменьшало степень тяжести синдрома обструктивного апноэ во сне (фиг. 2) как в фазе сна с быстрым движением глаз (REM), так и в фазе сна с медленным движением глаз (NREM), тем не менее, введение только одного атомоксетина и только одного оксибутинина не улучшало величину АНН при фазах сна NREM и REM, соответственно, как это изначально и предполагалось. Точный анализ параметров дыхания в течение всей ночи показал, что введение только одного атомоксетина обеспечивало, по меньшей мере, улучшение дыхания во время сна на 70% и улучшение насыщения кислородом по сравнению с плацебо, в то время как введение только одного оксибутинина оказывало незначительное влияние на дыхание (фиг. 3А-3В) и не улучшало уровни насыщения кислородом. К сожалению, атомоксетин вызывал снижение порога возбуждения (более легкого пробуждения) на 18% ($p=0,03$) по сравнению с плацебо, по-видимому, вследствие его аднергических свойств. Однако, когда атомоксетин вводили вместе с оксибутином, снижение порога возбуждения при применении комбинации на 7% было статистически недостоверным ($p> 0,7$, фиг. 4). Эти данные позволяют предположить, что наиболее важным эффектом оксибутинина в комбинации было ослабление действия атомоксетина по подаче сигнала тревоги.

Кроме того, после индуцирования рефлекторной активации подбородочно-язычной мышцы путем транзиторной обструкции верхних дыхательных путей во время сна, период времени, в течение которого активность подбородочно-язычной мышцы оставалась повышенной относительно исходного уровня, после того как обструктивный стимул был удален (период времени, также называемый последствием, смотрите фиг. 5А-В и ссылку 19), имел в 2 раза большую продолжительность в фазе медленного сна (SWS) по сравнению с фазой сна с медленным движением глаз (NREM). Эти данные позволяют предположить, что существует форма нейронной памяти расширяющих мышц верхних дыхательных путей, и она может способствовать увеличению жесткости глотки и селективно стабилизировать дыхание в фазе медленного сна при синдроме обструктивного апноэ во сне¹⁹.

Пример 2. Пилотное исследование

Субъекты.

В двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном исследовании изучают субъектов, страдающих синдромом обструктивного апноэ во сне с широким диапазоном степени тяжести апноэ (от 10 до > 60 случаев /час). В исследование включают пациентов с синдромом обструктивного апноэ во сне, которые уже прошли лечение, поскольку авторы изобретения не хотят откладывать лечение, для того

чтобы проводить эти эксперименты.

Эти люди являются в остальном здоровыми (за исключением случаев хорошо контролируемой гипертонии, диабета или гиперлипидемии), не имеющими активных заболеваний и не принимающими лекарственных средств, которые могли бы повлиять на дыхание или мышечный контроль. Возраст субъектов составляет 21-70 лет. Как у мужчин, так и у женщин величина индекса апноэ-гипопноэ (АНИ) будет составлять > 10 случаев в час в фазе сна с медленным движением глаз (NREM) в положении лежа на спине.

Приборное оснащение.

Субъекты снабжены стандартными регистрирующими датчиками полисомнографии (PSG). Стадию сна и возбуждения измеряют с помощью электродов, наклеенных на кожу головы, лицо, подбородок и грудь (электроэнцефалограмма (ЭЭГ), электроокулограмма (EOG), электрокардиограмма (ЕКГ), электромиограмма (EMG) подбородка). Наклеиваемые электроды для электромиограммы (EMG) помещают на переднюю большеберцовую мышцу для обнаружения движений ног. Ремни для измерения дыхательных усилий надевают вокруг груди и живота для измерения дыхательных движений. Насыщение кислородом непрерывно измеряют пульсоксиметрическим датчиком, помещенным на кончик пальца. Храп обнаруживают с помощью небольшого микрофона, расположенного над яремной выемкой. Положение тела регистрирует датчиком, прикрепленным к грудному ремню. Каждое из этих устройств является стандартным для диагностической полисомнографии (PSG) и не должно вызывать неудобств. Для измерения воздушного потока надевают на рот и нос стандартную маску CPAP (маску для поддержания постоянного положительного давления в дыхательных путях) и фиксируют ремнями. Маска позволяет постоянно контролировать дыхание (поток вдоха с помощью пневмотахографа, который может быть интегрирован с получением дыхательного объема) и уровни выдыхаемого углекислого газа (PCO₂) с помощью откалиброванного инфракрасного анализатора CO₂ (монитор капнографа/оксиметра).

Протокол.

Проводится исследование влияния испытуемого лечения на степень тяжести синдрома обструктивного апноэ во сне путем введения пациентам с синдромом обструктивного апноэ во сне лекарственных препаратов в случайном порядке:

- 1) атомоксетин 80 мг+золпидем 10 мг;
- 2) атомоксетин 80 мг+дифенгидрамин 50 мг;
- 3) атомоксетин 80 мг+тразодон 100 мг;
- 4) атомоксетин 80 мг+габапентин 300 мг; или
- 5) плацебо.

После получения исходных данных по полисомнографии, проводят в лабораторных условиях исследование ночного сна на 3-й день лечения с интервалом приблизительно в одну неделю в случайном порядке. Две пилюлю плацебо или с комбинациями лекарственных препаратов вводят за 15 минут до выключения света. Регистрируют, спокойное бодрствования в течение, по меньшей мере, 5 минут для количественной оценки дыхания субъекта в состоянии бодрствования. В течение ночи регистрируют как можно больше данных о фазе сна с медленным движением глаз (NREM) и фазе сна с быстрым движением глаз (REM). Пациентам рекомендуют спать в положении лежа на спине, по меньшей мере, в течение 50% времени ночного сна.

Анализ полученных данных.

Апноэ, гипопноэ, возбуждения и стадии сна оценивают в соответствии со стандартными рекомендациями Американской академии медицины сна²² сертифицированным специалистом в области полисомнографии (RPSGT), не имеющим информации о проводимом лечении. Гипопноэ определяют как уменьшение кровотока на $\geq 30\%$ от исходного уровня, продолжающееся в течение, по меньшей мере, 10 секунд и связанное с пробуждением от сна или снижением насыщения оксигемоглобином на $\geq 3\%$. Автоматически рассчитывают фенотипические характеристики (V_{passive}, V_{active}, порог возбуждения, коэффициент усиления обратной связи) для действия плацебо и лекарственных средств в ночное время на основе данных полисомнографии, используя алгоритмы, разработанные и протестированные авторами изобретения^{23,24}.

Основным результатом проведения исследования является данные по изменению величины АНИ и сравнение этих изменений между группами с использованием однофакторного дисперсионного анализа с последующей процедурой множественных сравнений для сравнения каждой группы, подвергавшейся лечению, с группой, в которой вводили плацебо, при этом для корректировки множественных сравнений значение $p < 0,025$ считается статистически значимым. Для каждого человека необходимо провести четыре исследования (исходный уровень+3 исследования в течение ночи).

Интерпретация результатов.

Испытуемые комбинации лекарственных средств оценивают на предмет значимого снижения степени тяжести синдрома обструктивного апноэ во сне (по величине АНИ), повышения уровней кислорода (SaO₂) и снижения спадаемости (V_{passive} и V_{active}) как в фазе сна с медленным движением глаз (NREM), так и в фазе сна с быстрым движением глаз (REM). Проводят интерпретацию результатов с це-

люю определения возможности облегчения степени тяжести синдрома обструктивного апноэ во сне и улучшения качества сна у спящих людей с помощью комбинации системно вводимых лекарственных средств. Анализ исходных фенотипических характеристик в течение ночи дает информацию о том, какая группа пациентов, вероятно, будет иметь лучший ответ на лекарственные средства, фенотипический анализ в ночное время действия плацебо и лекарственных средств позволяет получить информацию о механизмах действия этих комбинаций лекарственных средств.

Пример 3. Альтернативные снотворные средства

Для определения возможности использования других снотворных средств, не обладающих миорелаксирующим действием, вместо золпидема или габапентина, проводят дополнительные испытания с использованием зопиклона, эсзопиклона, тразодона или дифенгидрамина в комбинации с 80 мг атомoksetина у субъектов со степенью спадаемости верхних дыхательных путей от легкой до умеренной (дыхание во время сна с нормальным усилием было выше 50% от нормального дыхания в группе плацебо). Влияние на степень тяжести синдрома обструктивного апноэ во сне (на величину АНН), уровни кислорода (SaO_2) и спадаемость дыхательных путей (V_{passive} и V_{active}) оценивают как в фазе сна с быстрым движением глаз (NREM), так и в фазе сна с быстрым движением глаз (REM).

Пример 4. Комбинация атомoksetина и пимавансерина для лечения синдрома обструктивного апноэ во сне

Авторы изобретения вводили недавно одобренный к применению селективный обратный агонист 5-HT_{2A} пимавансерин в дозе 34 мг для блокирования реакции возбуждения на электроэнцефалограмме (EEG) при воздействии CO₂ в сочетании с атомoksetином 80 мг, и измеряли влияние этой комбинации на степень тяжести синдрома обструктивного апноэ во сне, порог возбуждения и спадаемость у 5 пациентов. Эти дозы были выбраны вследствие того, что они являются общепринятыми эффективными дозами при лечении синдрома дефицита внимания и бредовых состояний и галлюцинаций у пациентов с болезнью Паркинсона, соответственно, на основе инструкции по применению этого препарата. Пациентов также снабжали маской, охватывающей нос и рот, и 4 из 5 пациентов устанавливали эзофагеальный катетер и внутримышечные электроды в подбородочно-язычную мышцу. Атомoksetин-плюс-пимавансерин заметно снижал величину АНН от медианы [межквартильный размах] 31 [34] до 16 [15] случаев в час (среднее изменение: 70 [15]%), улучшал степень спадаемости верхних дыхательных путей (V_{passive}) на 63 [28]% нормального дыхания ($p=0,07$), увеличивал порог возбуждения на 32 [20]% (фиг. 6) и увеличивал активность подбородочно-язычной мышцы на 110 [244]%. Влияние на порог возбуждения заслуживает внимания, так как пимавансерин вводили вместе с атомoksetином, лекарственным средством, способствующим пробуждению, которое, как описано выше в предыдущем исследовании, вызывало снижение порога возбуждения на ~ 18% по сравнению с плацебо у пациентов с синдромом обструктивного апноэ во сне. Это означает, что пимавансерин действительно может увеличивать порог респираторного возбуждения примерно на 50%.

Цитированная литература

1. Chan E, Steenland HW, Liu H, Horner RL. Endogenous excitatory drive modulating respiratory muscle activity across sleep-wake states. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2006;174:1264-1273
2. Song G, Poon CS. Alpha2-adrenergic blockade rescues hypoglossal motor defense against obstructive sleep apnea. *JCI Insight*. 2017;2:e91456
3. Taranto-Montemurro L, Edwards BA, Sands SA, Marques M, Eckert DJ, White DP, Wellman A. Desipramine increases genioglossus activity and reduces upper airway collapsibility during non-rem sleep in healthy subjects. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2016;194:878-885
4. Taranto-Montemurro L, Sands SA, Edwards BA, Azarbarzin A, Marques M, de Melo C, Eckert DJ, White DP, Wellman A. Desipramine improves upper airway collapsibility and reduces osa severity in patients with minimal muscle compensation. *The European respiratory*

journal. 2016;48:1340-1350

5. Brownell LG, West P, Sweatman P, Acres JC, Kryger MH. Protriptyline in obstructive sleep apnea: A double-blind trial. *N Engl J Med.* 1982;307:1037-1042
6. Smith PL, Haponik EF, Allen RP, Bleecker ER. The effects of protriptyline in sleep-disordered breathing. *The American review of respiratory disease.* 1983;127:8-13
7. Bart Sangal R, Sangal JM, Thorp K. Atomoxetine improves sleepiness and global severity of illness but not the respiratory disturbance index in mild to moderate obstructive sleep apnea with sleepiness. *Sleep Med.* 2008;9:506-510
8. Taranto-Montemurro L, Messineo L, Sands SA, Azarbarzin A, Marques M, Edwards BA, Eckert DJ, White DP, Wellman A. The combination of atomoxetine and oxybutynin greatly reduces obstructive sleep apnea severity: A randomized, placebo-controlled, double-blind crossover trial. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2018
9. Grace KP, Hughes SW, Horner RL. Identification of the mechanism mediating genioglossus muscle suppression in rem sleep. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2013;187:311-319
10. Kubin L. Neural control of the upper airway: Respiratory and state-dependent mechanisms. *Comprehensive Physiology.* 2016;6:1801-1850
11. Fenik VB, Davies RO, Kubin L. Rem sleep-like atonia of hypoglossal (xii) motoneurons is caused by loss of noradrenergic and serotonergic inputs. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2005;172:1322-1330
12. Thornton WE. Sleep aids and sedatives. *JACEP.* 1977;6:408-412
13. Weerts AP, Pattyn N, Putcha L, Hoag SW, Van Ombergen A, Hallgren E, Van de Heyning PH, Wuyts FL. Restricted sedation and absence of cognitive impairments after administration of intranasal scopolamine. *J Psychopharmacol.* 2015;29:1231-1235
14. Yokoyama O, Yamaguchi A, Yoshida M, Yamanishi T, Ishizuka O, Seki N, Takahashi S, Yamaguchi O, Higo N, Minami H, Masegi Y. Once-daily oxybutynin patch improves nocturia and sleep quality in Japanese patients with overactive bladder: Post-hoc analysis of a phase iii randomized clinical trial. *Int J Urol.* 2015;22:684-688
15. White RP, Daigneault EA. The antagonisms of atropine to the eeg effects of adrenergic drugs. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics.* 1959;125:339-346
16. Carberry JC, Fisher LP, Grunstein RR, Gandevia SC, McKenzie DK, Butler JE, Eckert DJ. Role of common hypnotics on the phenotypic causes of obstructive sleep apnoea: Paradoxical effects of zolpidem. *The European respiratory journal.* 2017;50
17. Taranto-Montemurro L, Sands SA, Edwards BA, Azarbarzin A, Marques M, De Melo C, Eckert DJ, White DP, Wellman A. Effects of tiagabine on slow wave sleep and arousal threshold in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep.* 2017;40
18. Ratnavadivel R, Chau N, Stadler D, Yeo A, McEvoy RD, Catcheside PG. Marked reduction in obstructive sleep apnea severity in slow wave sleep. *J Clin Sleep Med.* 2009;5:519-524
19. Taranto-Montemurro L, Sands SA, Grace KP, Azarbarzin A, Messineo L, Salant R,

White DP, Wellman DA. Neural memory of the genioglossus muscle during sleep is stage-dependent in healthy subjects and obstructive sleep apnoea patients. *The Journal of physiology*. 2018;596:5163-5173

20. Foldvary-Schaefer N, De Leon Sanchez I, Karafa M, Mascha E, Dinner D, Morris HH. Gabapentin increases slow-wave sleep in normal adults. *Epilepsia*. 2002;43:1493-1497

21. Rao ML, Clarenbach P, Vahlensieck M, Kratzschmar S. Gabapentin augments whole blood serotonin in healthy young men. *J Neural Transm*. 1988;73:129-134

22. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK, Marcus CL, Mehra R, Parthasarathy S, Quan SF, Redline S, Strohl KP, Davidson Ward SL, Tangredi MM, American Academy of Sleep M. Rules for scoring respiratory events in sleep: Update of the 2007 aasm manual for the scoring of sleep and associated events. Deliberations of the sleep apnea definitions task force of the american academy of sleep medicine. *J Clin Sleep Med*. 2012;8:597-619

23. Sands SA, Edwards BA, Terrill PI, Taranto-Montemurro L, Azarbarzin A, Marques M, Hess LB, White DP, Wellman A. Phenotyping pharyngeal pathophysiology using polysomnography in patients with obstructive sleep apnea. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2018;197:1187-1197

24. Sands SA, Terrill PI, Edwards BA, Taranto Montemurro L, Azarbarzin A, Marques M, de Melo CM, Loring SH, Butler JP, White DP, Wellman A. Quantifying the arousal threshold using polysomnography in obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2018;41

25. Brownell LG, West P, Sweatman P, et al. Protriptyline in obstructive sleep apnea: a double-blind trial. *N Engl J Med* 1982; 307:1037-1042

26. Hodges MR, Tattersall GJ, Harris MB, et al. Defects in breathing and thermoregulation in mice with near-complete absence of central serotonin neurons. *J Neurosci* 2008; 28:2495-2505

27. Buchanan GF, Smith HR, MacAskill A, et al. 5-HT_{2A} receptor activation is necessary for CO₂-induced arousal. *J Neurophysiol* 2015; 114:233-243

28. Heinzer RC, White DP, Jordan AS, et al. Trazodone increases arousal threshold in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2008; 31:1308-1312

29. Eckert DJ, Malhotra A, Wellman A, et al. Trazodone increases the arousal threshold in obstructive sleep apnea patients with a low arousal threshold. *Sleep* 2014; 37:811-819

30. Smales ET, Edwards BA, Deyoung PN, et al. Trazodone Effects on Obstructive Sleep Apnea and Non-REM Arousal Threshold. *Ann Am Thorac Soc* 2015; 12:758-764

31. Taranto-Montemurro L, Messineo L, Wellman A. Targeting Endotypic Traits with Medications for the Pharmacological Treatment of Obstructive Sleep Apnea. A Review of the Current Literature. *J Clin Med* 2019; 8

32. Carberry JC, Grunstein RR, Eckert DJ. The effects of zolpidem in obstructive sleep apnea - An open-label pilot study. *J Sleep Res* 2019:e12853

33. Carberry JC, Fisher LP, Grunstein RR, et al. Role of common hypnotics on the phenotypic causes of obstructive sleep apnoea: paradoxical effects of zolpidem. *Eur Respir J* 2017; 50

34. Eckert DJ, Owens RL, Kehlmann GB, et al. Eszopiclone increases the respiratory

arousal threshold and lowers the apnoea/hypopnoea index in obstructive sleep apnoea patients with a low arousal threshold. Clin Sci (Lond) 2011; 120:505-514

35. Carter SG, Berger MS, Carberry JC, et al. Zopiclone Increases the Arousal Threshold without Impairing Genioglossus Activity in Obstructive Sleep Apnea. Sleep 2016; 39:757-766

36. Carter SG, Carberry JC, Cho G, et al. Effect of 1 month of zopiclone on obstructive sleep apnoea severity and symptoms: a randomised controlled trial. Eur Respir J 2018; 52

37. Carter S, Carberry J, Grunstein R, et al. High dose zopiclone does not change osa severity, the respiratory arousal threshold, genioglossus muscle responsiveness or next-day sleepiness and alertness in selected people with OSA. Presented in the form of Abstract at World Sleep 2019, Vancouver, Canada. 2019

Другие варианты осуществления

Следует иметь в виду, что, несмотря на то, что изобретение было подробно раскрыто в его описании, приведенное выше описание предназначено только для иллюстрации, и оно никоим образом не ограничивает объем изобретения, который определяется объемом прилагаемой формулы изобретения. Другие аспекты, преимущества и модификации входят в объем приведенной далее формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения субъекта, страдающего от состояния, связанного с фарингеальным коллапсом дыхательных путей, когда субъект находится в неполностью сознательном состоянии, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества (i) ингибитора обратного захвата норадреналина (NRI) и (ii) пимавансерина.

2. Способ по п.1, где ингибитор обратного захвата норадреналина (NRI) представляет собой селективный ингибитор обратного захвата норадреналина (NSRI).

3. Способ по п.2, где селективный ингибитор обратного захвата норадреналина (NSRI) выбирают из группы, состоящей из амедалина, атомоксетина, CP-39332, даледалина, эдивоксетина, эсребоксетина, лорталамина, низоксетина, ребоксетина, талопрама, талсупрама, тандамина и виллоксазина.

4. Способ по п.1, где ингибитор обратного захвата норадреналина (NRI) представляет собой неселективный ингибитор обратного захвата норадреналина (NNRI), выбранный из группы, состоящей из amitriptилина, амоксапина, бупропиона, циклазиндола, дезипрамина, десвенлафаксина, дексметилфенидата, диэтилпропиона, доксемина, дулоксетина, имипрамина, левомилнаципрана, манифаксина, мапротилина, метилфенидата, милнаципрана, нефазодона, нортриптилина, фендиметразина, фенметразина, протриптилина, радафаксина, тапентадола, тенилоксазина и венлафаксина.

5. Способ по п.1, где ингибитор обратного захвата норадреналина (NRI) выбирают из группы, состоящей из атомоксетина и ребоксетина.

6. Способ по п.5, где ингибитор обратного захвата норадреналина (NRI) представляет собой атомоксетин.

7. Способ по п.6, где атомоксетин вводят в дозе 20-100 мг

8. Способ по п.7, где атомоксетин вводят в дозе 25-75 мг.

9. Способ по п.1, где пимавансерин вводят в дозе 20-40 мг.

10. Способ по любому одному из пп.1-9, где заболевание или нарушение представляет собой синдром обструктивного апноэ во сне или обычный храп.

11. Способ по п.10, где заболевание или нарушение представляет собой синдром обструктивного апноэ во сне.

12. Способ по п.1, где неполностью сознательное состояние представляет собой сон.

13. Способ по п.1, где ингибитор обратного захвата норадреналина (NRI) и пимавансерин вводят в форме одной композиции.

14. Способ по п.13, где единая композиция представляет собой форму для перорального введения.

15. Способ по п.14, где форма для перорального введения представляет собой сироп, пилюлю, таблетку, пастилку или капсулу.

16. Фармацевтическая композиция, включающая (i) ингибитор обратного захвата норадреналина (NRI), (ii) пимавансерин и (iii) фармацевтически приемлемый носитель.

17. Композиция по п.16, где ингибитор обратного захвата норадреналина (NRI) представляет собой селективный ингибитор обратного захвата норадреналина (NSRI).

18. Композиция по п.17, где селективный ингибитор обратного захвата норадреналина (NSRI) выбирают из группы, состоящей из амедалина, атомоксетина, CP-39332, даледалина, эдивоксетина, эсребоксетина, лорталамина, низоксетина, ребоксетина, талопрама, талсупрама, тандамина и виллоксазина.

19. Композиция по п.16, где ингибитор обратного захвата норадреналина (NRI) представляет собой неселективный ингибитор обратного захвата норадреналина (NNRI), выбранный из группы, состоящей

из амитриптилина, амоксапина, бупропиона, циклазидола, дезипрамина, десвенлафаксина, дексметилфенидата, диэтилпропиона, докसेпина, дулоксетина, имипрамина, левомилнаципрапа, манифаксина, мапротилина, метилфенидата, милнаципрапа, нефазодона, нортриптилина, фендиметразина, фенметразина, протриптилина, радафаксина, тапентадола (нуцинта), тенилоксазина (луцелана, метатона) и венлафаксина.

20. Композиция по п.16, где ингибитор обратного захвата норадреналина (NRI) выбирают из группы, состоящей из атомоксетина и ребоксетина.

21. Композиция по п.20, где ингибитор обратного захвата норадреналина (NRI) представляет собой атомоксетин.

22. Композиция по п.21, где доза атомоксетина составляет 20-100 мг.

23. Композиция по п.16, где ингибитор обратного захвата норадреналина (NRI) и пимавансерин составляют в единую композицию.

24. Композиция по п.23, где единая композиция представляет собой форму для перорального введения.

25. Композиция по п.24, где форма для перорального введения представляет собой пилюлю, таблетку, пастилку или капсулу.

26. Применение композиции по любому одному из пп.16-25 для лечения субъекта, имеющего состояние, связанное с фарингеальным коллапсом дыхательных путей, когда субъект находится в не полностью сознательном состоянии.

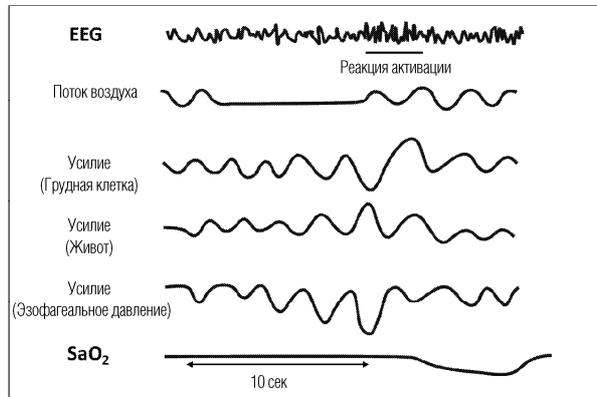
27. Применение по п.26, где заболевание или нарушение представляет собой синдром обструктивного апноэ во сне или обычный храп.

28. Применение по п.27, где заболевание или нарушение представляет собой синдром обструктивного апноэ во сне.

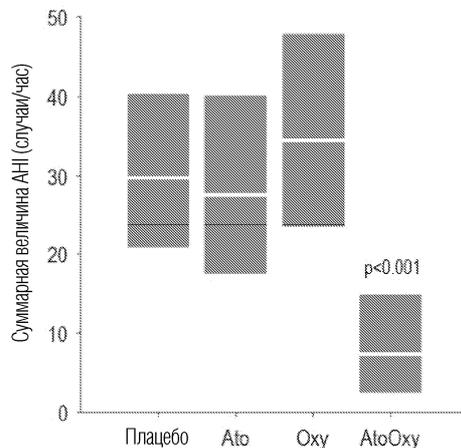
29. Применение по п.26, где не полностью сознательное состояние представляет собой сон.

30. Фармацевтический набор, включающий ингибитор обратного захвата норадреналина (NRI) и пимавансерин.

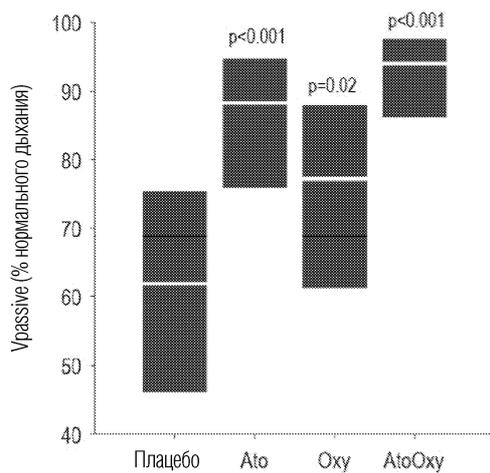
31. Применение фармацевтического набора по п.30 для лечения субъекта, имеющего состояние, связанное с фарингеальным коллапсом дыхательных путей, когда субъект находится в не полностью сознательном состоянии.



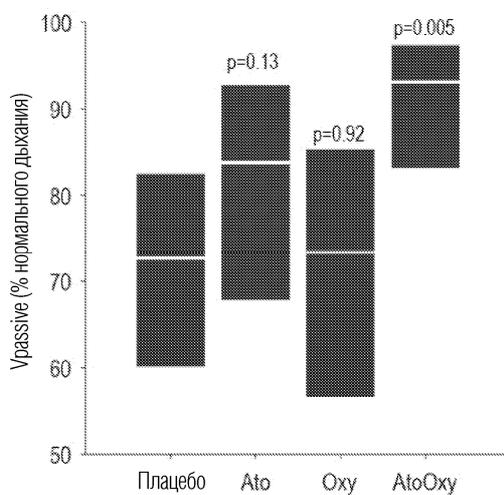
Фиг. 1



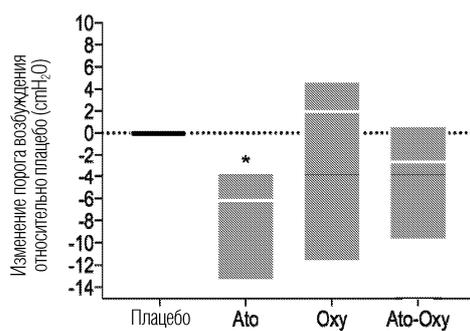
Фиг. 2



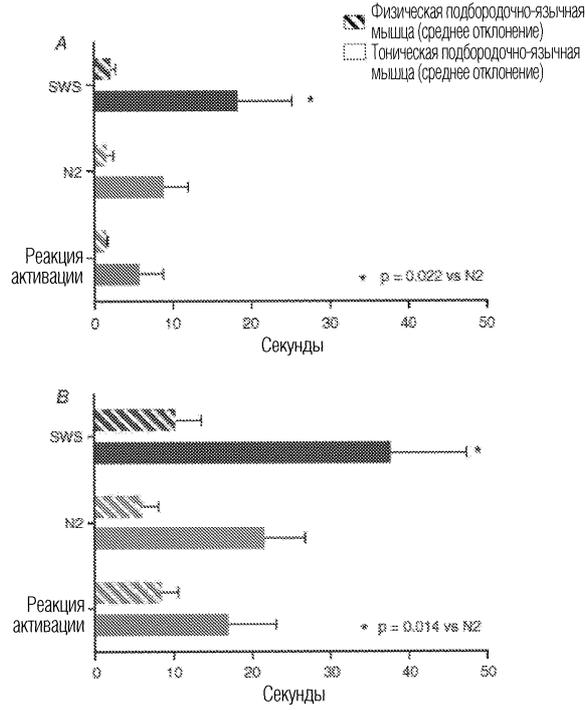
Фиг. 3А



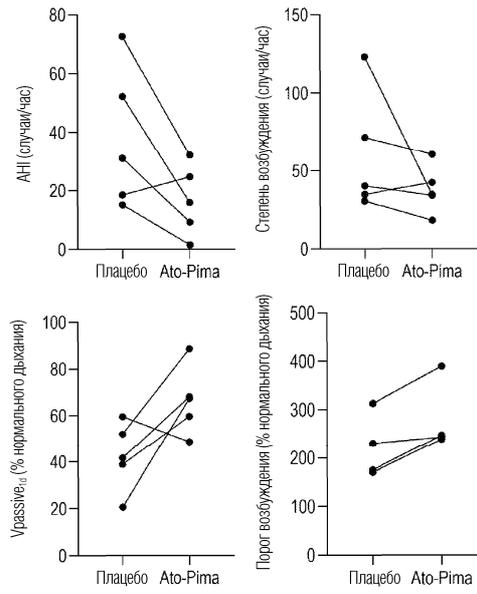
Фиг. 3В



Фиг. 4



Фиг. 5А-В



Фиг. 6

