

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **036514**

(13) **B1**

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

**(45)** Дата публикации и выдачи патента  
**2020.11.18**

**(51)** Int. Cl. *A61K 38/22* (2006.01)

**(21)** Номер заявки  
**201692534**

**(22)** Дата подачи заявки  
**2015.07.08**

---

**(54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ГИПОТОНИИ**

---

**(31)** 62/022,054

**(32)** 2014.07.08

**(33)** US

**(43)** 2017.06.30

**(86)** PCT/US2015/039499

**(87)** WO 2016/007589 2016.01.14

**(71)(73)** Заявитель и патентовладелец:  
**ЛА ХОЙЯ ФАРМА, ЛЛК (US)**

**(72)** Изобретатель:  
**Тидмарш Джордж, Чавла Лахмир (US)**

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

**(56)** YUNGE, M., et al., "Angiotensin for septic shock unresponsive to noradrenaline", Archives of Disease in Childhood, May 2000, Volume 82, Issue 5, Pages 388-389 31 May 2000 (2000/05/31) Whole document; Figures 1-2

THOMAS, V.L., et al., "Administration of angiotensin II in refractory septic shock", Critical Care Medicine, August 1991, Volume 19, Number 8, Pages 1084-1086 31 Aug 1991 (1991/08/31) Whole document; figure 1

WRAY, G.M., et al., "Severe septic shock unresponsive to noradrenaline", The Lancet, December 1995, Volume 346, Number 8990, Page 1604 31 Dec 1995 (1995/12/31) Whole document; figure 1

**(57)** Изобретение относится к способу лечения гипотонии у пациента-человека, включающему измерение среднего артериального давления у пациента, введение ангиотензина II пациенту с начальной скоростью от 1 до 5,0 нг/кг/мин и дальнейшее увеличение скорости введения ангиотензина II до конечной скорости менее или равной 40 нг/кг/мин, где ангиотензин II имеет последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 1, через один час измеряют среднее артериальное давление у пациента; и если измеренное второе среднее артериальное давление повысилось на 10 мм Hg или более по сравнению с начальным средним артериальным давлением, то снижают скорость, с которой ангиотензин II вводят пациенту, или если измеренное второе среднее артериальное давление повысилось менее чем 10 мм Hg по сравнению с начальным средним артериальным давлением, то увеличивают скорость, с которой ангиотензин II вводят пациенту.

**B1**

**036514**

**036514  
B1**

### Родственные заявки

Настоящая заявка притязает на приоритет по предварительной заявке на патент США № 62/022054, поданной 8 июля 2014 г., которая включена в данное описание во всей ее полноте в качестве ссылки.

### Уровень техники

Гипотония, если не проводить ее лечения, является опасным для жизни заболеванием, возникновение которого обусловлено различными состояниями, такими как травмы, септический шок или реакции на лекарства. Первая линия лечения представляет собой внутривенное введение жидкостей и, если при этом не удается устранить гипотонию, применяются вазопрессоры. Вазопрессором первой линии является инфузия катехоламинов. Катехоламины представляют собой амины, полученные из аминокислоты тирозина, и включают эпинефрин (адреналин), норэпинефрин (норадреналин), фенилэфрин и дофамин, которые действуют как гормоны и как нейротрансмиттеры, повышающие артериальное давление. Хотя в большинстве своем катехоламины эффективны при лечении гипотонии, некоторые пациенты не реагируют на адекватные дозы и определяются как не восприимчивые к катехоламинам. Среди этих пациентов часто наблюдается высокая смертность при отсутствии приемлемых альтернатив.

Применение высоких доз катехоламинов больными с тяжелой формой гипотонии приводит к неблагоприятному исходу. Например, у стационарных больных 90-дневная смертность составляет 50-93% для пациентов, нуждающихся в норэпинефрине в качестве вазопрессора в дозах, превышающих 0,1 мкг/кг/мин, при этом 94% пациентов, нуждающихся в норэпинефрине в дозах выше 100 мкг/мин, умирают.

Таким образом, необходимы альтернативные методы регулирования артериального давления у пациентов с гипотонией, не восприимчивых к катехоламинам.

### Сущность изобретения

Ангиотензин II представляет собой пептидный гормон, естественным образом вырабатываемый организмом, который регулирует кровяное давление через вазоконстрикцию и реабсорбцию натрия. Гемодинамические эффекты введения ангиотензина II, демонстрирующего значимое влияние на системный и почечный кровотоки, были предметом многочисленных клинических исследований. Изобретение, раскрытое в настоящем документе, описывает способы лечения гипотонии путем введения ангиотензина II пациенту с последующим измерением среднего артериального давления пациента и капельного введения пациенту дозы катехоламина и/или ангиотензина II в соответствии с изменением у него кровяного давления.

В одном аспекте изобретение относится к способу лечения гипотонии у пациента-человека, включающему измерение среднего артериального давления у пациента:

введение ангиотензина II пациенту с начальной скоростью от 1 до 5,0 нг/кг/мин и дальнейшее увеличение скорости введения ангиотензина II до конечной скорости менее или равной 40 нг/кг/мин, где ангиотензин II имеет последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 1;

после периода времени менее чем один час измерение среднего артериального давления у пациента, таким образом получая второе среднее артериальное давление; и

если измеренное второе среднее артериальное давление повысилось на 10 мм Hg или более по сравнению с начальным средним артериальным давлением, то снижают скорость, с которой ангиотензин II вводят пациенту, или

если измеренное второе среднее артериальное давление повысилось менее чем 10 мм Hg по сравнению с начальным средним артериальным давлением, то увеличивают скорость, с которой ангиотензин II вводят пациенту.

В другом аспекте изобретение относится к способу лечения гипотонии у пациента-человека, включающему измерение среднего артериального давления у пациента:

введение ангиотензина II пациенту с начальной скоростью от 1 до 5,0 нг/кг/мин и дальнейшее увеличение скорости введения ангиотензина II до конечной скорости менее или равной 40 нг/кг/мин, где ангиотензин II имеет последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 1;

после периода времени менее чем один час измерение среднего артериального давления пациента, таким образом получая второе среднее артериальное давление; и

если измеренное второе среднее артериальное давление составляет менее 75 мм, тогда увеличивают скорость, с которой ангиотензин II вводят пациенту, или

если измеренное второе среднее артериальное давление ниже 75 мм рт.ст., увеличивают скорость введения ангиотензина II.

В некоторых аспектах изобретения вазопрессор представляет собой дофамин, норэпинефрин или эпинефрин.

В одном из аспектов изобретения перед введением ангиотензина II пациент получает по меньшей мере 0,1 мкг/кг/мин норэпинефрина, по меньшей мере 0,1 мкг/кг/мин эпинефрина или по меньшей мере 5 мкг/кг/мин дофамина.

В другом аспекте изобретения перед введением ангиотензина II пациент получает по меньшей мере 0,2 мкг/кг/мин норэпинефрина.

Специалистам в данной области техники должно быть понятно, что в контексте настоящего изобре-

тения антигипотензивные лекарственные средства можно вводить любым подходящим способом, но обычно их вводят путем парентерального введения, такого как инъекция или внутривенная инфузия. Соответственно увеличивать или уменьшать скорость введения можно путем изменения скорости потока внутривенной капельницы, изменения концентрации агента во внутривенной капельнице и т.д. Ангиотензин II может быть особенно полезным для пациентов, нуждающихся в потенциально опасных дозах вазопрессоров. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способам лечения гипотонии, в которых перед введением композиции пациент получает в качестве вазопрессора дофамин, норэпинефрин или эпинефрин.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способам лечения гипотонии, в котором до начала лечения ангиотензином II состояние сердечно-сосудистой системы пациента по шкале динамической оценки органной недостаточности ("шкала SOFA"). Например, состояние сердечно-сосудистой системы пациента может иметь по шкале SOFA 3 или 4 балла. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения состояние сердечно-сосудистой системы пациента имеет по шкале SOFA 4 балла. В одном из аспектов изобретения перед введением ангиотензина II пациент получает по меньшей мере 0,1 мкг/кг/мин норэпинефрина, по меньшей мере 0,1 мкг/кг/мин эпинефрина или по меньшей мере 5 мкг/кг/мин дофамина.

В некоторых вариантах осуществления до начала введения ангиотензина II пациент получает по меньшей мере 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, 4, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9 или 5 мкг/кг/мин норэпинефрина. Например, до введения композиции пациент может получать по меньшей мере 0,1 мкг/кг/мин норэпинефрина. В других вариантах осуществления до начала введения композиции пациент может получать по меньшей мере 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 или 100 мкг/мин норэпинефрина.

В качестве альтернативы гипотонию можно лечить с помощью эпинефрина. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления до начала лечения ангиотензином II пациент может получать по меньшей мере 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, 4, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4, 9 или 5 мкг/кг/мин эпинефрина. Например, до введения композиции пациент может получать по меньшей мере 0,1 мкг/кг/мин эпинефрина. В других вариантах осуществления до начала лечения ангиотензином II пациент может получать по меньшей мере 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 или 100 мкг/мин эпинефрина.

В качестве альтернативы гипотонию можно лечить с помощью дофамина. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления до начала лечения ангиотензином II пациент может получать по меньшей мере 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25 мкг/кг/мин дофамина. Например, до начала введения композиции пациент может получать по меньшей мере 5 мкг/кг/мин дофамина. В других вариантах осуществления до начала лечения ангиотензином II пациент может получать по меньшей мере 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340, 350, 360, 370, 380, 390, 400, 410, 420, 430, 440, 450, 460, 470, 480, 490, 500, 510, 520, 530, 540, 550, 560, 570, 580, 590, 600, 610, 620, 630, 640, 650, 660, 670, 680, 690, 700, 710, 720, 730, 740, 750, 760, 770, 780, 790, 800, 810, 820, 830, 840, 850, 860, 870, 880, 890, 900, 910, 920, 930, 940, 950, 960, 970, 980, 990, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400 или 2500 мкг/мин дофамина.

В случае капельного введения ангиотензина II может осуществляться контроль среднего артериального давления пациента. Например, среднее артериальное давление пациента можно контролировать с помощью постоянного внутриартериального катетера или другими подходящими способами. В некоторых вариантах осуществления до начала введения композиции измеряют начальное среднее артериальное давление, вводят композицию и через определенный интервал времени дополнительно измеряют среднее артериальное давление. Интервал времени может составлять, например, примерно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 135, 150, 165, 180, 195, 210, 225 или 240 мин или примерно 4,0, 4,5, 5,0, 5,5, 6,0, 6,5, 7,0, 7,5, 8,0, 8,5, 9,0, 9,5, 10,0, 10,5, 11,0, 11,5, 12,0, 12,5, 13,0, 13,5, 14,0, 14,5, 15,0, 15,5, 16,0, 16,5, 17,0, 17,5, 18,0, 18,5, 19,0, 19,5, 20,0, 20,5, 21,0, 21,5, 22,0, 22,5, 23,0, 23,5, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47 или 48 ч или более. В предпочтительном варианте интервал времени составляет менее двух часов, наиболее предпочтительно примерно один час или меньше.

В некоторых вариантах осуществления, если измеренное среднее артериальное давление соответствует или превышает заданное значение, то скорость введения катехоламина уменьшают. Заданное значение может быть равно, например, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79

или 80 мм рт.ст. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления, если измеренное среднее артериальное давление равно или выше 75 мм рт.ст., то скорость введения катехоламина уменьшают.

В других вариантах осуществления, если разница между измеренным средним артериальным давлением и начальным средним артериальным давлением достигает или превышает заданное значение, то скорость введения катехоламина уменьшают. Заданное значение может быть равно, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25 мм рт.ст. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления, если измеренное среднее артериальное давление по меньшей мере на 10 мм рт.ст. превышает исходное среднее артериальное давление, скорость введения катехоламина пациенту уменьшают.

Среднее артериальное давление может быть измерено более одного раза; например среднее артериальное давление может быть измерено 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более раз или даже может измеряться непрерывно или, по существу, непрерывно. Скорость введения катехоламина (или скорость введения ангиотензина II, или обоих препаратов) может быть уменьшена в ответ на каждое измерение в зависимости от того, соответствует или превышает измеренное среднее артериальное давление заданное значение. Аналогичным образом, скорость введения катехоламина (или скорость введения ангиотензина II, или обоих препаратов) после измерения может быть увеличена, если измеренное среднее артериальное давление меньше заданного значения. Аналогичным образом, скорость введения катехоламина (или скорость введения ангиотензина II, или обоих препаратов) может быть уменьшена после каждого измерения, если разница между измеренным средним артериальным давлением и начальным средним артериальным давлением меньше заданного значения. Аналогично, скорость введения катехоламина (или скорость введения ангиотензина II, или обоих препаратов) может быть увеличена после каждого измерения, если разница между измеренным средним артериальным давлением и начальным средним артериальным давлением меньше заданного значения.

В некоторых вариантах осуществления, если измеренное среднее артериальное давление пациента равно или превышает 75 мм рт.ст., то скорость введения пациенту катехоламина уменьшают. В некоторых вариантах осуществления, если измеренное среднее артериальное давление пациента равно или превышает 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84 или 85 мм рт.ст., то скорость введения пациенту катехоламина уменьшают. В некоторых вариантах осуществления, если измеренное среднее артериальное давление по меньшей мере на 10 мм рт.ст. превышает исходное среднее артериальное давление, скорость введения пациенту катехоламина уменьшают. В некоторых вариантах осуществления, если измеренное среднее артериальное давление по меньшей мере на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25 мм рт.ст. выше исходного среднего артериального давления, то скорость введения пациенту катехоламина уменьшают. В некоторых вариантах осуществления скорость введения катехоламина уменьшают по меньшей мере на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 99,1, 99,2, 99,3, 99,4, 99,5, 99,6, 99,7, 99,8, 99,9% или более. Так, например, скорость введения норэпинефрина уменьшают по меньшей мере на 15%. В других вариантах осуществления скорость введения катехоламина уменьшают по меньшей мере на 60%. В некоторых вариантах осуществления скорость введения катехоламина уменьшают до 0 мкг/кг/мин.

Ангиотензин II является эффективным для увеличения САД пациента при концентрациях выше 1 нг/кг/мин. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления ангиотензин II вводят со скоростью, превышающей или равной 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39 или 40 нг/кг/мин. Например, в некоторых вариантах осуществления ангиотензин II вводят со скоростью 5 нг/кг/мин. В других вариантах осуществления изобретение относится к способам лечения гипотонии, в которых ангиотензин II вводят со скоростью 20 нг/кг/мин. В других вариантах осуществления ангиотензин II вводят со скоростью 40 нг/кг/ин.

Для достижения цели лечения разные пациенты нуждаются в более высоких или более низких скоростях введения ангиотензина II. Скорость введения может быть оптимизирована для разных пациентов путем введения ангиотензина II при начальной скорости и увеличения или уменьшения этой скорости введения. В некоторых случаях пациенту может быть введен начальный болюс ангиотензина II с последующим введением ангиотензина II с более низкой скоростью. В качестве альтернативы пациенту может быть введен ангиотензин II с низкой скоростью с последующим постепенным ее увеличением. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления изобретения способ дополнительно содержит увеличение скорости введения ангиотензина, а в других вариантах осуществления способ дополнительно содержит уменьшение скорости введения ангиотензина. Например, ангиотензин II может вводиться с начальной скоростью, равной примерно 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3,0, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, 4,0, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9, 5,0, 5,1, 5,2, 5,3, 5,4, 5,5, 5,6, 5,7, 5,8, 5,9, 6,0, 6,1, 6,2, 6,3, 6,4, 6,5, 6,6, 6,7, 6,8, 6,9, 7,0, 7,1, 7,2, 7,3, 7,4, 7,5, 7,6, 7,7, 7,8, 7,9, 8,0, 8,1, 8,2, 8,3, 8,4, 8,5, 8,6, 8,7, 8,8, 8,9, 9,0, 9,1, 9,2, 9,3, 9,4, 9,5, 9,6, 9,7, 9,8, 9,9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 нг/кг/мин, и скорость может быть увеличена до

конечной скорости примерно 5,0, 5,1, 5,2, 5,3, 5,4, 5,5, 5,6, 5,7, 5,8, 5,9, 6,0, 6,1, 6,2, 6,3, 6,4, 6,5, 6,6, 6,7, 6,8, 6,9, 7,0, 7,1, 7,2, 7,3, 7,4, 7,5, 7,6, 7,7, 7,8, 7,9, 8,0, 8,1, 8,2, 8,3, 8,4, 8,5, 8,6, 8,7, 8,8, 8,9, 9,0, 9,1, 9,2, 9,3, 9,4, 9,5, 9,6, 9,7, 9,8, 9,9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59 или 60 нг/кг/мин. В качестве альтернативы ангиотензин может вводиться с начальной скоростью, равной примерно 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59 или 60 нг/кг/мин, и скорость может быть уменьшена до конечной скорости, равной примерно 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3,0, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, 4,0, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9, 5,0, 5,1, 5,2, 5,3, 5,4, 5,5, 5,6, 5,7, 5,8, 5,9, 6,0, 6,1, 6,2, 6,3, 6,4, 6,5, 6,6, 6,7, 6,8, 6,9, 7,0, 7,1, 7,2, 7,3, 7,4, 7,5, 7,6, 7,7, 7,8, 7,9, 8,0, 8,1, 8,2, 8,3, 8,4, 8,5, 8,6, 8,7, 8,8, 8,9, 9,0, 9,1, 9,2, 9,3, 9,4, 9,5, 9,6, 9,7, 9,8, 9,9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 нг/кг/мин. Ангиотензин II можно вводить капельно, при этом контролируя САД пациента, причем капельное введение можно осуществлять в течение от нескольких минут до нескольких часов. Таким образом, скорость введения ангиотензина II можно увеличивать или уменьшать в течение 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 135, 150, 165, 180, 195, 210, 225 или 240 мин или в течение примерно 4,0, 4,5, 5,0, 5,5, 6,0, 6,5, 7,0, 7,5, 8,0, 8,5, 9,0, 9,5, 10,0, 10,5, 11,0, 11,5, 12,0, 12,5, 13,0, 13,5, 14,0, 14,5, 15,0, 15,5, 16,0, 16,5, 17,0, 17,5, 18,0, 18,5, 19,0, 19,5, 20,0, 20,5, 21,0, 21,5, 22,0, 22,5, 23,0, 23,5, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47 или 48 ч или более.

Ангиотензин II можно вводить до тех пор, пока существует необходимость в поддержании САД выше заданного значения. В качестве альтернативы ангиотензин может вводиться до тех пор, пока САД пациента не будет поддерживаться при более низкой дозе катехоламина. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения композицию вводят до тех пор, пока среднее артериальное давление пациента не будет поддерживаться на уровне 70 мм рт.ст. или выше дозой норэпинефрина менее чем 0,1 мкг/кг/мин, эпинефрина менее чем 0,1 мкг/кг/мин или дофамина менее чем 15 мкг/кг/мин. В других вариантах осуществления изобретения композицию вводят непрерывно в течение определенного периода времени, выбранного из менее чем 6 ч; от 6 до 24 ч или по меньшей мере 24 ч. В других вариантах осуществления изобретения композицию вводят непрерывно в течение по меньшей мере 1-6 дней, например 1-11 дней.

В способах, раскрытых в данном описании, можно использовать любую подходящую форму или аналог ангиотензина II, который обеспечивает желаемый эффект увеличения САД у людей. В некоторых вариантах осуществления ангиотензин II имеет последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 1.

Согласно изобретению ангиотензин II представляет собой 5-L-изолейцин-ангиотензина II. Ангиотензин II может быть приготовлен в виде фармацевтически приемлемой соли, например в виде ацетатной соли.

Композиция может быть приготовлена с различными концентрациями ангиотензина II. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения композиция включает ангиотензин II в концентрации, равной примерно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340, 350, 360, 370, 380, 390, 400, 410, 420, 430, 440, 450, 460, 470, 480, 490, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000 мкг/мл. В других вариантах осуществления настоящего изобретения композиция включает ангиотензин II в концентрации, равной примерно 1, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, 4, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9, 5, 5,1, 5,2, 5,3, 5,4, 5,5, 6,0, 6,5, 7,0, 7,5, 8,0, 8,5, 9,0, 9,5, 10,0, 10,5, 11,0, 11,5, 12,0, 12,5, 13,0, 13,5, 14,0, 14,5, 15,0, 15,5, 16,0, 16,5, 17,0, 17,5, 18,0, 18,5, 19,0, 19,5, 20,0, 20,5, 21,0, 21,5, 22,0, 22,5, 23,0, 23,5, 24,0, 24,5 или 25,0 мг/мл. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения композиция включает ангиотензин II в концентрации, равной примерно 2,5 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения композиция содержит наполнитель, такой как маннит.

В некоторых вариантах осуществления композиция подходит для парентерального введения, такого как инъекция или внутривенная инфузия, предпочтительно внутривенная инфузия.

В некоторых вариантах осуществления пациент имеет сепсис. У пациента может быть септический шок, дистрибутивный шок или кардиогенный шок.

В некоторых вариантах осуществления пациент является млекопитающим, таким как примат, овца, свинья, собака или грызун, предпочтительно пациент является человеком.

Скорость введения ангиотензина II можно регулировать вручную и/или автоматически в ответ на измерения среднего артериального давления пациента, получаемые во время лечения периодически или эпизодически, например, с целью поддержания среднего артериального давления на этом уровне или в пределах заданного диапазона (например, 80-110 мм рт.ст.).

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу оценки ответа пациента (например, человека) с гипотонией на лечение ангиотензином II, включающему введение пациенту начальной дозы композиции, содержащей ангиотензин II (которая может представлять собой терапевтическую дозу или субтерапевтическую дозу, например, дозу менее 1 нг/кг/мин или примерно 1 нг/кг/мин), и тестирование пациента на изменение терапевтического параметра (например, артериального давления). Например, терапевтический параметр пациента может быть оценен перед введением начальной дозы и повторно после введения начальной дозы (например, по меньшей мере через полчаса, предпочтительно по меньшей мере через один час и/или не более чем через 8 ч, предпочтительно не более чем через 6 ч, например, от 1 до 6 ч после введения начальной дозы). Сравнение оценки терапевтического параметра после введения начальной дозы с оценкой перед введением начальной дозы будет указывать на повышение или снижение параметра в результате терапии ангиотензином II. Как правило, повышение артериального давления пациента свидетельствует о положительной реакции на лечение ангиотензином II. В некоторых вариантах осуществления, когда у пациента наблюдается положительный ответ на лечение, способ дополнительно содержит введение дополнительной дозы ангиотензина II пациенту. Если у пациента наблюдается отрицательный ответ (например, снижение артериального давления пациента), пациенту, как правило, не вводят дополнительные дозы ангиотензина II. Если у пациента не наблюдается никакой ответ или наблюдается незначительный ответ, способ может дополнительно содержать введение более высокой, по сравнению с начальной, дозы композиции и дальнейшее тестирование пациента на появление ответа на более высокую дозу. В качестве альтернативы, если у пациента не наблюдается никакой ответ или наблюдается незначительный ответ, пациент может не принимать никаких дополнительных терапевтических доз ангиотензина.

Терапевтическое вещество ангиотензин II.

Ангиотензин II представляет собой пептидный гормон, вырабатываемый естественным образом в организме, который регулирует кровяное давление через вазоконстрикцию и реабсорбцию натрия. Гемодинамические эффекты, наблюдаемые при введении ангиотензина II, были предметом многочисленных клинических исследований, демонстрирующих значительное влияние на системный и почечный кровотоки (Harrison-Bernard, LM, The renal renin-angiotensin system. *Adv Physiol Educ*, (2009) 33 (4): с. 270-74). Ангиотензин II представляет собой гормон, продуцируемый ренин-ангиотензин-альдостероновой системой (РААС), которая изменяет артериальное давление путем регуляции сосудистого тонуса гладких мышц и гомеостаза внеклеточной жидкости. Ангиотензин II действует опосредованно через сосудистую сеть путем индуцирования вазоконстрикции и задержки натрия и поэтому является целевым объектом многих методов лечения гипертонии. Дополнительно к системным эффектам ангиотензин II оказывает выраженный эффект на эфферентные артериолы почек, поддерживая клубочковую фильтрацию при уменьшении потока крови. Ангиотензин II также регулирует реабсорбцию натрия в почках, стимулируя  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  обменники в проксимальных канальцах и вызывая высвобождение альдостерона и вазопрессина (Harrison-Bernard, L.M., The renal renin-angiotensin system. *Adv Physiol Educ*, 2009. 33(4): с. 270-4).

Терапевтическое вещество ангиотензин II, которое может быть использовано в композициях и способах по настоящему изобретению, может представлять собой Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe (SEQ ID NO: 1), также называемый 5-изолейцин-ангиотензином II. SEQ ID NO: 1 представляет собой окта-пептид, естественным образом присутствующий в организме человека и других видов, таких как непарнокопытные, свиньи и т.д. Последовательность ангиотензина II, используемого в композициях и способах, раскрытых в настоящем описании, может быть гомологичной последовательностям ангиотензина II, описанным выше. В некоторых аспектах настоящее изобретение включает в себя выделенную, синтетическую или рекомбинантную аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99 или 100% идентична последовательности SEQ ID NO: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и/или 8. Любые варианты указанных последовательностей могут быть использованы вместо ангиотензина II, как описано в предыдущем параграфе.

В некоторых аспектах композиция, содержащая ангиотензин II, который представляет собой 5-L-изолейцин-ангиотензина II или его фармацевтически приемлемую соль, предпочтительно изготавливается в соответствии с действующими правилами надлежащей производственной практики (сGMP). В некоторых аспектах композиция может содержать различные формы ангиотензина II в различных процентных долях, например смесь гексапептидного и нонапептидного ангиотензина. Композиция, содержащая ангиотензин II, может быть пригодной для парентерального введения, например для инъекции или внутривенной инфузии.

Дозы терапевтически эффективного вещества.

В общем случае ангиотензин II повышает артериальное давление, и для проявления прессорных реакций, аналогичных наблюдаемым у здоровых пациентов, гипотензивным пациентам могут потребоваться более высокие дозы. Композицию, содержащую терапевтическое вещество ангиотензин (например, ангиотензин II), можно вводить со скоростью, достаточной для увеличения артериального давления по меньшей мере примерно на 10-15 мм рт.ст., и, необязательно, по меньшей мере вводимое терапевтическое вещество ангиотензин может изменяться в ответ на изменение других физиологических параметров, таких как почечное сосудистое сопротивление, почечный кровоток, фильтрационные фракции, среднее

артериальное давление и т.д. Например, скорость введения терапевтического вещества ангиотензин может составлять вначале от примерно 2 до примерно 20 нг/кг/мин и увеличиваться с учетом среднего артериального давления ("САД"). В некоторых аспектах скорость введения может быть увеличена так, чтобы САД не превышало примерно 70, примерно 80, примерно 90, примерно 100, примерно 110 мм рт.ст. и т.д. Например, пациент может быть подсоединен к монитору, который осуществляет непрерывное, периодическое или случайное измерение САД в течение некоторого времени или всего курса лечения. Скорость введения может регулироваться вручную (например, врачом или медсестрой) или автоматически (например, с помощью медицинского прибора, способного регулировать доставку композиции в ответ на значения САД, полученные от монитора) для поддержания САД пациента в пределах требуемого диапазона (например, 80-110 мм рт.ст.) или ниже желаемого порогового значения, например, как указано выше.

Композицию, содержащую терапевтическое вещество ангиотензин можно вводить в течение периода времени, выбранного по меньшей мере из 8 ч, по меньшей мере 24 ч и от 8 до 24 ч. Композицию, содержащую терапевтическое вещество ангиотензин, можно вводить непрерывно в течение по меньшей мере 2-6 дней, например 2-11 дней, непрерывно в течение 2-6 дней, в течение 8 ч в день в период времени по меньшей мере 2-6 дней, например 2-11 дней. При длительной инфузии может быть полезным период завершения (от нескольких часов до нескольких дней).

Композиция, содержащая терапевтическое вещество ангиотензин, может дополнительно содержать один или более дополнительных фармацевтических агентов. Например, ангиотензин II может вводиться вместе с альбумином. Количество дополнительного вводимого фармацевтического агента может варьировать в зависимости от кумулятивного терапевтического эффекта лечения, включающего терапевтическое вещество ангиотензин и дополнительный фармацевтический агент. Например, количество вводимого альбумина может составлять 1 г альбумина на килограмм массы тела, вводимого внутривенно в первый день, а затем от 20 до 40 г в день. Другие дополнительные фармацевтические агенты могут представлять собой любой один или более из мидодрина, октреотида, соматостатина, орнипрессина - аналога вазопрессина, терлипессина, пентоксифиллина, ацетилцистеина, норэпинефрина, мизопростола и т.д. В некоторых аспектах другие натрийуретические пептиды также могут быть использованы в комбинации с терапевтическим веществом ангиотензином для лечения нарушения экскреции натрия, связанного с описанными выше заболеваниями. Например, натрийуретические пептиды могут включать любой тип предсердного натрийуретического пептида (ANP), мозгового натрийуретического пептида (BNP), натрийуретического пептида С-типа (CNP) и/или натрийуретического пептида дендроаспис и т.д. В комбинации с терапевтическим веществом ангиотензин может быть использовано несколько диуретических соединений для индукции диуреза. Например в комбинации с терапевтическим веществом ангиотензин для лечения пациента может быть использовано любое одно или более ксантинов, таких как кофеин, теofilлин, теобромин; тиазидов, таких как бендрофлуметиазид, гидрохлоротиазид; калийсберегающих диуретиков, таких как амилорид, спиронолактон, триамтерен, канреноата калия; осмотических диуретиков, таких как глюкоза (особенно при неконтролируемом диабете), маннит; петлевых диуретиков, таких как буметанид, этакриновая кислота, фуросемид, торасемид; ингибиторов карбоангидразы, таких как ацетазоламид, дорзоламид; антагонистов Na-H обменников, таких как дофамин; акваретиков, таких как золотарник, можжевельник; антагонистов аргинин-вазопрессинового рецептора 2, таких как амфотерицин В, лития цитрат; окисляющие соли, такие как CaCl<sub>2</sub>, NH<sub>4</sub>Cl; этанола, воды и т.д. Перечень дополнительных фармацевтических агентов, описанных выше, является просто иллюстративным и может включать любые другие фармацевтические агенты, которые могут быть полезны для лечения гипотонии и связанных с ней состояний.

Вспомогательные вещества.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению также могут содержать разбавители, наполнители, соли, буферы, стабилизаторы, солюбилизаторы и другие материалы, хорошо известные в данной области техники. Термин "фармацевтически приемлемый носитель" относится к нетоксичному носителю, который можно вводить пациенту вместе с терапевтически эффективным веществом (например, ангиотензином II) по настоящему изобретению и который не оказывает негативного влияния на фармакологическую активность терапевтически эффективного вещества. Термин "фармацевтически приемлемый" означает нетоксичное вещество, которое не подавляет эффективность биологической активности активного ингредиента(ов). Характеристики носителя будут зависеть от способа введения. Термин "вспомогательное вещество" относится к дополнительному веществу в лекарственном препарате или композиции, которое не является фармацевтически активным ингредиентом.

Специалисту в данной области техники должно быть понятно, что выбор любого одного вспомогательного вещества может влиять на выбор любого другого вспомогательного вещества. Например, выбор конкретного вспомогательного вещества может препятствовать использованию одного или более дополнительных вспомогательных веществ, поскольку сочетание вспомогательных веществ будет вызывать нежелательные эффекты. Специалист в данной области техники будет в состоянии эмпирически определить, какие вспомогательные вещества, если необходимо, следует включить в композиции по настоящему изобретению. Вспомогательные вещества по настоящему изобретению могут включать, без ограниче-

ния, со-растворители, солюбилизующие агенты, буферы, регулирующие рН агенты, наполнители, поверхностно-активные вещества, инкапсулирующие агенты, регулирующие тоничность агенты, стабилизирующие агенты, защитные средства и модификаторы вязкости. В некоторых аспектах может быть полезным включение в композиции по настоящему изобретению фармацевтически приемлемого носителя.

#### Солюбилизующие агенты.

В некоторых аспектах может быть полезным включение в композиции по настоящему изобретению солюбилизующего агента. Солюбилизующие агенты могут быть полезны для увеличения растворимости любого из компонентов состава или композиции, включающей терапевтически эффективное вещество (например, ангиотензин II) или вспомогательное вещество. Солюбилизующие агенты, описанные в настоящей заявке, не составляют исчерпывающий перечень, но предоставляются исключительно в качестве примера солюбилизующих агентов, которые могут быть использованы в композициях по настоящему изобретению. В некоторых аспектах солюбилизующие агенты включают, без ограничения, этиловый спирт, трет-бутиловый спирт, полиэтиленгликоль, глицерин, метилпарабен, пропилпарабен, полиэтиленгликоль, поливинилпирролидон и любые их фармацевтически приемлемые соли и/или их комбинации.

#### Регулирующие рН агенты.

В некоторых аспектах может быть полезным включение в композиции по изобретению регулирующего рН агента для регулировки рН композиций. Изменение рН состава или композиции может оказать благотворное влияние, например, на стабильность или растворимость терапевтически эффективного вещества или может быть полезным при приеме состава или композиции, подходящей для парентерального введения. Регулирующие рН агенты хорошо известны в данной области техники. Соответственно регулирующие рН агенты, описанные в настоящей заявке, не составляют исчерпывающий перечень, но предоставлены исключительно в качестве примера регулирующих рН агентов, которые могут быть использованы в композициях по настоящему изобретению. Регулирующие рН агенты могут включать в себя, например, кислоты и основания. В некоторых аспектах регулирующий рН агент включает, без ограничения, уксусную кислоту, соляную кислоту, фосфорную кислоту, гидроксид натрия, карбонат натрия и их комбинации.

Значение рН композиций по настоящему изобретению может быть любым значением рН, которое обеспечивает требуемые свойства состава или композиции. Желательные свойства могут включать, например, стабильность терапевтически эффективного вещества (например, ангиотензина II), более длительное время удержания терапевтически эффективного вещества по сравнению с композициями с другими значениями рН, а также улучшенную эффективность фильтрации. В некоторых аспектах значение рН композиций по настоящему изобретению может составлять от примерно 3,0 до примерно 9,0, например от примерно 5,0 до примерно 7,0. В конкретных аспектах значение рН композиций по настоящему изобретению может составлять  $5,5 \pm 0,1$ ,  $5,6 \pm 0,1$ ,  $5,7 \pm 0,1$ ,  $5,8 \pm 0,1$ ,  $5,9 \pm 0,1$ ,  $6,0 \pm 0,1$ ,  $6,1 \pm 0,1$ ,  $6,2 \pm 0,1$ ,  $6,3 \pm 0,1$ ,  $6,4 \pm 0,1$  или  $6,5 \pm 0,1$ .

#### Буферы.

В некоторых аспектах может быть полезным включение в композиции одного или более буферов для буферизации рН. В некоторых аспектах буфер может иметь значение рКа, равное, например, примерно 5,5, примерно 6,0 или примерно 6,5. Специалисту в данной области техники должно быть понятно, что соответствующий буфер может быть выбран для включения в композиции по настоящему изобретению на основе значения его рКа и других свойств. Буферы хорошо известны в данной области техники. Соответственно буферы, описанные в настоящей заявке, не составляют исчерпывающий перечень, но предоставлены исключительно в качестве примера буферов, которые могут быть использованы в композициях по настоящему изобретению. В некоторых аспектах буфер может включать один или более из следующего: Трис, Трис-НСl, калий фосфатный, натрий фосфатный, натрий цитратный, натрий аскорбатный, комбинацию натрия и калий фосфатного, Трис/Трис НСl, натрий бикарбонатный, аргинин фосфатный, аргинин гидрохлоридный, гистидин гидрохлоридный, какодилатный, сукцинатный, 2-(N-морфолино)этансульфоновой кислоты (MES), малеатный, бис-трис, фосфатный, карбонатный и любые фармацевтически приемлемые соли и/или их комбинации.

#### Поверхностно-активные вещества.

В некоторых аспектах может быть полезным включение в композиции по настоящему изобретению поверхностно-активного вещества. Как правило, поверхностно-активные вещества уменьшают поверхностное натяжение жидкой композиции. Это может обеспечить полезные свойства, такие как более легкая фильтрация. Поверхностно-активные вещества могут действовать как эмульгирующие агенты и/или солюбилизующие агенты. Поверхностно-активные вещества хорошо известны в данной области техники. Соответственно поверхностно-активные вещества, описанные в настоящей заявке, не составляют исчерпывающий перечень, но предоставлены исключительно в качестве примера поверхностно-активных веществ, которые могут быть использованы в композициях по настоящему изобретению. Поверхностно-активные вещества, которые могут быть добавлены, включают, без ограничения, сложные эфиры сорбита, такие как полисорбаты (например, полисорбат 20 и полисорбат 80), липополисахариды,



полиэтиленгликоли (например, ПЭГ 400 и ПЭГ 3000), полоксамеры (например, плуроники), этиленоксиды и полиэтиленоксиды (например, тритон X-100), сапонины, фосфолипиды (например, лецитин) и их комбинации.

Регулирующие тоничность агенты.

В некоторых аспектах может быть полезным включение в композиции по настоящему изобретению регулирующего тоничность агента. Тоничность жидкой композиции является важным фактором при введении композиции пациенту, например путем парентерального введения. Таким образом, регулирующие тоничность агенты можно использовать для упрощения приготовления состава или композиции, подходящей для введения. Регулирующие тоничность агенты хорошо известны в данной области техники. Соответственно регулирующие тоничность агенты, описанные в настоящей заявке, не составляют исчерпывающий перечень, но предоставлены исключительно в качестве примера регулирующих тоничность агентов, которые могут быть использованы в композициях по настоящему изобретению. Регулирующие тоничность агенты могут быть ионными или неионными и включают, без ограничения, неорганические соли, аминокислоты, углеводы, сахара, сахарные спирты и углеводы. Приводимые в качестве примера неорганические соли могут включать хлорид натрия, хлорид калия, сульфат натрия и сульфат калия. Приводимая в качестве примера аминокислота представляет собой глицин. Приводимые в качестве примера сахара включают сахарные спирты, такие как, глицерин, пропиленгликоль, глюкозу, сахарозу, лактозу или маннит.

Стабилизирующие агенты.

В некоторых аспектах может быть полезным включение в композиции по настоящему изобретению стабилизирующего агента. Стабилизирующие агенты помогают увеличить стабильность терапевтически эффективного вещества в композициях по настоящему изобретению. Это может происходить, например, путем уменьшения деградации или предотвращения агрегации терапевтически эффективного вещества. Не ограничиваясь рамками какой-либо теории, механизмы увеличения стабильности могут включать секвестрацию терапевтически эффективного вещества из растворителя или ингибирование свободнорадикального окисления антрациклинового соединения. Стабилизирующие агенты хорошо известны в данной области техники. Соответственно стабилизирующие агенты, описанные в настоящей заявке, не составляют исчерпывающий перечень, но предоставлены исключительно в качестве примера стабилизирующих агентов, которые могут быть использованы в композициях по настоящему изобретению. Стабилизирующие агенты могут включать, без ограничения, эмульгаторы и поверхностно-активные вещества.

Пути доставки.

Композиции по настоящему изобретению могут быть введены множеством обычных способов. В некоторых аспектах композиции по настоящему изобретению пригодны для парентерального введения. Эти композиции могут быть введены, например, внутривенно, внутривенно, внутривенно или интратекально. В некоторых аспектах композиции по настоящему изобретению вводят внутривенно. Специалисту в данной области техники должно быть понятно, что способ введения терапевтически эффективного состава или композиции вещества по настоящему изобретению будет зависеть от таких факторов, как возраст, вес и физическое состояние пациента, подлежащего лечению, а также от заболевания или состояния, подлежащего лечению. Таким образом, для каждого конкретного случая специалист сможет выбрать способ введения, оптимальный для пациента.

Если в настоящем документе не определено иное, научные и технические термины, используемые в данной заявке, имеют значения, которые обычно понятны специалистам в данной области техники. Как правило, номенклатура и способы, относящиеся к химии, молекулярной биологии, клеточной биологии и биологии рака, иммунологии, микробиологии, фармакологии и химии белка и нуклеиновых кислот, описанные в настоящей заявке, хорошо известны специалистам и широко применяются в данной области техники.

В данном описании слово "содержать" или варианты, такие как "содержит" или "содержащий", следует понимать как включающее указанное целое число (или компоненты) или группы целых чисел (или компонентов), без исключения какого-либо другого целого числа (или компонента) или группы целых чисел (или компонентов). Форма единственного числа также подразумевает множественное число, если контекстом в явном виде не подразумевается иное. Термин "включающий" используется для обозначения "включающий, без ограничения". "Включающий" и "включающий, без ограничения" используются как синонимы. Термины "пациент" и "индивидуум" используются как синонимы и относятся к любому животному, являющемуся или не являющемуся человеком. Эти термины включают млекопитающих, таких как человек, приматы, сельскохозяйственные животные (например, коровы, свиньи), домашние животные (например, собаки, кошки) и грызуны (например, мыши, кролики и крысы).

"Примерно" и "приблизительно", как правило, означают приемлемую степень погрешности для измеряемой величины с учетом характера или точности измерений. Как правило, приведенная в качестве примера степень ошибки находится в пределах 20%, предпочтительно в пределах 10%, а более предпочтительно в пределах 5% от заданного значения или диапазона значений. В качестве альтернативы и, в частности, в биологических системах термины "примерно" и "приблизительно" могут означать значения в пределах некоторого порядка величины, предпочтительно в пределах 5-кратного и более, предпочти-

тельно в пределах 2-кратного заданного значения. Численные величины, приведенные в данном документе, являются приблизительными, если не указано иное, что означает, что термин "примерно" или "приблизительно", когда не указан, может быть выведен логически.

Все публикации и патенты, упомянутые в настоящей заявке, включены в данное описание в виде ссылки во всей их полноте, как если бы каждая отдельная публикация или патент были конкретно и индивидуально указаны как включенные в виде ссылки. Полный объем изобретения должен определяться формулой изобретения, полностью включая их эквиваленты, и описанием.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения гипотонии у пациента-человека, включающий измерение среднего артериального давления у пациента:

введение ангиотензина II пациенту с начальной скоростью от 1 до 5,0 нг/кг/мин и дальнейшее увеличение скорости введения ангиотензина II до конечной скорости менее или равной 40 нг/кг/мин, где ангиотензин II имеет последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 1;

после периода времени менее чем один час измерение среднего артериального давления у пациента, таким образом получая второе среднее артериальное давление; и

если измеренное второе среднее артериальное давление повысилось на 10 мм Hg или более по сравнению с начальным средним артериальным давлением, то снижают скорость, с которой ангиотензин II вводят пациенту, или

если измеренное второе среднее артериальное давление повысилось менее чем 10 мм Hg по сравнению с начальным средним артериальным давлением, то увеличивают скорость, с которой ангиотензин II вводят пациенту.

2. Способ лечения гипотонии у пациента-человека, включающий измерение среднего артериального давления у пациента:

введение ангиотензина II пациенту с начальной скоростью от 1 до 5,0 нг/кг/мин и дальнейшее увеличение скорости введения ангиотензина II до конечной скорости менее или равной 40 нг/кг/мин, где ангиотензин II имеет последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 1;

после периода времени менее чем один час измерение среднего артериального давления пациента, таким образом получая второе среднее артериальное давление; и

если измеренное второе среднее артериальное давление составляет менее 75 мм, тогда увеличивают скорость, с которой ангиотензин II вводят пациенту, или

если измеренное среднее артериальное давление ниже 75 мм рт.ст., увеличивают скорость введения ангиотензина II.

3. Способ по любому из предшествующих пунктов, где вазопрессор представляет собой дофамин, норэпинефрин или эпинефрин.

4. Способ по п.3, где перед введением ангиотензина II пациент получает по меньшей мере 0,1 мкг/кг/мин норэпинефрина, по меньшей мере 0,1 мкг/кг/мин эпинефрина или по меньшей мере 5 мкг/кг/мин дофамина.

5. Способ по п.4, где перед введением ангиотензина II пациент получает по меньшей мере 0,2 мкг/кг/мин норэпинефрина.

6. Способ по любому из предшествующих пунктов, где состояние сердечно-сосудистой системы пациента по шкале динамической оценки органной недостаточности ("шкала SOFA") соответствует 3 или 4.

7. Способ по п.6, где состояние сердечно-сосудистой системы пациента по шкале динамической оценки органной недостаточности ("шкала SOFA") соответствует 4.

8. Способ по любому из предшествующих пунктов, где период времени составляет около 5 мин.

9. Способ по любому из предшествующих пунктов, где ангиотензин II вводят с начальной скоростью 5 нг/кг/мин.

10. Способ по любому из предшествующих пунктов, где скорость, с которой вводят ангиотензин II, может быть увеличена или уменьшена в течение 180 мин.

11. Способ по любому из предшествующих пунктов, где ангиотензин II вводят непрерывно в течение менее 6 ч.

12. Способ по любому из пп.1-11, где ангиотензин II вводят непрерывно в течение от 6 до 24 ч.

13. Способ по любому из пп.1-11, где ангиотензин II вводят непрерывно в течение по меньшей мере 1-11 дней.

14. Способ по п.13, где ангиотензин II вводят непрерывно в течение 1-6 дней.

15. Способ по любому из предшествующих пунктов, где способ включает введение композиции, включающей ангиотензин II, в концентрации примерно 2,5 мг/мл.

16. Способ по любому из предшествующих пунктов, включающий введение ангиотензина II до тех пор, пока среднее артериальное давление пациента может поддерживаться на уровне 55 мм Hg или выше.

17. Способ по любому из предшествующих пунктов, где ангиотензин II находится в композиции и

композиция является подходящей для парентерального введения, такого как инъекция или внутривенная инфузия.

18. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором пациент имеет сепсис.

19. Способ по любому из предшествующих пунктов, где пациент имеет септический шок.

20. Способ по любому из предшествующих пунктов, где пациент имеет дистрибутивный шок.

21. Способ по любому из предшествующих пунктов, где пациент имеет кардиогенный шок.

22. Способ по любому из предшествующих пунктов, где у пациента среднее артериальное давление измеряют постоянно.

