

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202091286** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.11.05

(51) Int. Cl. *A61M 16/06* (2006.01)
A61M 16/10 (2006.01)
A61M 16/12 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2018.12.28

**(54) ПРИМЕНЕНИЕ ВДЫХАЕМОГО ОКСИДА АЗОТА (II) И КИСЛОРОДА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ**

(31) 62/611,316

(32) 2017.12.28

(33) US

(86) PCT/US2018/067793

(87) WO 2019/133776 2019.07.04

(71) Заявитель:
**БЕЛЛЕРОФОН ПУЛЬС
ТЕКНОЛОДЖИС ЛЛС (US)**

(72) Изобретатель:
Куинн Дебора, Шах Парат (US)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) В настоящей заявке описаны способы применения вдыхаемого оксида азота (II) для лечения легочной гипертензии, улучшения способности к физической нагрузке и/или снижения кислородной десатурации у пациента.

A1

202091286

202091286

A1

ПРИМЕНЕНИЕ ВДЫХАЕМОГО ОКСИДА АЗОТА (II) И КИСЛОРОДА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

5 [0001] Принципы и варианты реализации настоящего изобретения в целом относятся к области доставки вдыхаемого оксида азота (II).

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

10 [0002] Гипоксемия может возникать при легочной артериальной гипертензии (ЛАГ). Исследование выявленных заболеваний показало, что 60% субъектов с ЛАГ применяют кислородную терапию (Abstract Presentation by Nap Faber, Chest, 2016). Гипоксемия при ЛАГ может быть вызвана различными механизмами: вентиляционно-перфузионным несоответствием, сниженной диффузионной способностью, примесью смешанной венозной крови с низким насыщением кислородом при снижении сердечного выброса или открытием внутрилегочного или внутрисердечного шунтирования (Porteous and Fitz, 2014). Гипоксемия может привести к вазоконстрикции легочной артерии и ухудшению легочной гипертензии. Исследование выявленных заболеваний показало, что пациенты с ЛАГ, имеющие самую низкую диффузионную способность монооксида углерода (DLCO, показатель прохождения кислорода из альвеолярных мешочков в легочные сосуды) < 40%, при лечении кислородной терапией имели лучшую выживаемость.

15 [0003] Соответственно, существует необходимость в новых способах лечения для улучшения оксигенации у пациентов с легочной гипертензией (PH), такой как ЛАГ.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

25 [0004] Один аспект настоящего изобретения относится к способу снижения кислородной десатурации у пациента с ЛГ.

[0005] Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения ЛГ.

[0006] Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения ЛГ посредством снижения кислородной десатурации.

[0007] Другой аспект настоящего изобретения относится к способу улучшения способности к физической нагрузке у пациента с ЛГ.

30 [0008] Другой аспект настоящего изобретения относится к способу улучшения способности к физической нагрузке у пациента с ЛГ посредством снижения кислородной десатурации.

35 [0009] В одном или более вариантах реализации пациенту вводят эффективное количество вдыхаемого оксида азота (II) (iNO) в комбинации с эффективным количеством длительной кислородной терапии (LTOT).

[0010] В одном или более вариантах реализации пациенту вводят iNO во время первой половины вдоха.

40 [0011] В одном или более вариантах реализации эффективное количество iNO находится в диапазоне от примерно 5 до примерно 300 микрограммов NO на килограмм идеальной массы тела в час (мкг/кг ИдМТ/час). В одном или более вариантах реализации эффективное количество iNO

находится в диапазоне от примерно 30 до примерно 100 мкг/кг ИдМТ/час, например, примерно 75 мкг/кг ИдМТ/час.

[0012] В одном или более вариантах реализации iNO вводят в течение определенного минимального времени лечения, такого как примерно 1, примерно 2, примерно 3, примерно 4, примерно 5, примерно 6 или примерно 7 дней, или примерно 1, примерно 2, примерно 3, примерно 4, примерно 5, примерно 6, примерно 7 или примерно 8 недель, или примерно 1, примерно 2, примерно 3, примерно 4, примерно 5, примерно 6, примерно 7, примерно 8, примерно 9, примерно 10, примерно 12, примерно 18 или примерно 24 месяцев.

[0013] В одном или более вариантах реализации iNO вводят в течение определенного времени каждый день, например, по меньшей мере примерно 1, примерно 2, примерно 3, примерно 4, примерно 5, примерно 6, примерно 7, примерно 8, примерно 9, примерно 10, примерно 11, примерно 12, примерно 16, примерно 18 или примерно 24 часов в день.

[0014] В одном или более вариантах реализации пациент имеет низкую, среднюю или высокую вероятность ЛГ.

[0015] В одном или более вариантах реализации ЛГ включает одну или более из ЛАГ (I группа ВОЗ); ЛГ, связанную с заболеванием левых отделов сердца (2 группа ВОЗ), ЛГ, связанную с заболеванием легких и/или хронической гипоксемией (3 группа ВОЗ), хроническую тромбоэмболическую легочную гипертензию (4 группа ВОЗ) или ЛГ с неясными многофакторными механизмами (5 группа ВОЗ).

[0016] В одном или более вариантах реализации пациент имеет ЛАГ.

[0017] В одном или более вариантах реализации пациент имеет ЛГ, связанную с интерстициальным заболеванием легких (PH-ILD) 3 группы ВОЗ.

[0018] В одном или более вариантах реализации пациент имеет ЛГ, связанную с идиопатическим легочным фиброзом (PH-IPF) 3 группы ВОЗ.

[0019] В одном или более вариантах реализации пациент имеет ЛГ, связанную с хронической обструктивной болезнью легких (PH-COPD) 3 группы ВОЗ.

[0020] В одном или более вариантах реализации пациент имеет ЛГ, связанную с отеком легких от высотной болезни.

[0021] В одном или более вариантах реализации пациент имеет ЛГ, связанную с саркоидозом.

[0022] В одном или более вариантах реализации пациент имеет вентиляционно-перфузионное (V/Q) несоответствие.

[0023] В одном или более вариантах реализации множество импульсов газа, содержащего NO, вводят пациенту в течение нескольких вдохов.

[0024] В одном или более вариантах реализации газ, содержащий NO, не вводят пациенту по меньшей мере за один вдох из множества вдохов.

[0025] В одном или более вариантах реализации максимальный период времени между последовательными импульсами газа, содержащего NO, не превышает примерно 30, примерно 25, примерно 20, примерно 15, примерно 14, примерно 13, примерно 12, примерно 11, примерно 10, примерно 9, примерно 8,5, примерно 8, примерно 7,5, примерно 7, примерно 6,5 или примерно 6 секунд.

[0026] В одном или более вариантах реализации максимальное количество последовательных пропущенных вдохов не превышает трех, двух или одного вдоха.

[0027] В одном или более вариантах реализации средний период времени между последовательными импульсами газа, содержащего NO, не превышает примерно 25, примерно 20, примерно 15, примерно 14, примерно 13, примерно 12, примерно 11, примерно 10, примерно 9, примерно 8,5, примерно 8, примерно 7,5, примерно 7, примерно 6,5 или примерно 6 секунд.

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

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

[0030] В одном или более вариантах реализации введение iNO обеспечивает среднее уменьшение снижения насыщения кислородом периферических капилляров (SpO₂) во время физической нагрузки в группе пациентов после 16 недель введения iNO, соответствующее по меньшей мере 1.

[0031] В одном или более вариантах реализации введение iNO обеспечивает среднее уменьшение снижения SpO₂ во время физической нагрузки в группе пациентов после 16 недель введения iNO, соответствующее примерно 3,36.

[0032] В одном или более вариантах реализации введение iNO обеспечивает среднее увеличение дистанции ходьбы в течение шести минут (6MWD) в группе пациентов после 16 недель введения iNO по меньшей мере на 10 метров.

[0033] В одном или более вариантах реализации введение iNO обеспечивает среднее увеличение 6MWD в группе пациентов после 16 недель введения iNO, примерно на 52,4 метров.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0034] Прежде чем описывать несколько примеров вариантов реализации настоящего изобретения, следует понимать, что настоящее изобретение не ограничено деталями конструкции или стадиями процесса, изложенными в последующем описании. Настоящее изобретение допускает другие варианты реализации и может быть применено на практике или осуществлено различными способами.

[0035] Неожиданно было обнаружено, что долгосрочная терапия iNO, применяемая в комбинации с LTOT, поддерживает и/или улучшает способность к физической нагрузке и кислородную десатурацию во время физической нагрузки у пациентов с ЛГ. Также было неожиданно обнаружено, что долгосрочная терапия iNO, применяемая без LTOT, фактически приводит к ухудшению кислородной десатурации и способности к физической нагрузке у данных пациентов.

[0036] Не желая быть связанными какой-либо конкретной теорией, полагают, что iNO имеет двойной механизм действия при ЛАГ: снижение давления в легочной артерии и улучшение V/Q соответствия (Olchewski, et al, 1999). Как более подробно описано ниже, в исследовании фазы II неожиданно было обнаружено, что только субъекты с ЛАГ, которые применяли LTOT, имели преимущества терапии iNO, тогда как субъекты с ЛАГ, получавшие только терапию iNO, имели ухудшение способности к физической нагрузке и кислородную десатурацию во время физической нагрузки. Это различие в эффективности может быть связано с тем, что субъекты с LTOT имеют более низкий DLCO и более высокую степень V/Q несоответствия, поэтому у данных субъектов улучшение соответствия V/Q с помощью iNO может быть важным механизмом действия. Эти данные подтверждают важность соответствия V/Q для данной группы субъектов с ЛАГ.

[0037] Соответственно, различные аспекты настоящего изобретения относятся к применению терапии iNO в комбинации с LTOT. Такое применение iNO и LTOT можно использовать для лечения ЛГ, улучшения способности к физической нагрузке и/или улучшения кислородной десатурации.

[0038] Поддержание и/или улучшение кислородной десатурации можно оценить с помощью многих измерений. Насыщение кислородом является показателем количества гемоглобина в крови, связанного с кислородом, и обычно предоставляется в процентах от оксигемоглобина к общему гемоглобину. SpO2 является показателем насыщения кислородом в периферических капиллярах. Примерные методы измерения SpO2 включают, но не ограничиваются ими, пульсоксиметрию. Другие параметры также можно применять для оценки оксигенации, такие как насыщение артериальной крови кислородом (SaO2) и/или парциальное давление кислорода в артериальной крови (PaO2). Кислородная десатурация относится к снижению насыщения кислородом, такому как снижение насыщения кислородом после выполнения пациентом теста по оценке физической нагрузки.

[0039] Поддержание и/или улучшение способности к физической нагрузке можно оценить с помощью многих измерений. Одним из подходов к оценке физической нагрузки является тест на ходьбу в течение шести минут, результатом которого является 6MWD. Другие измерения, которые можно применять для оценки физической нагрузки, включают, помимо прочего, челночный тест, уровень активности, принудительные упражнения, тест на максимальную нагрузку, беговую дорожку, велосипед и тест на сердечно-легочную нагрузку.

[0040] Соответственно, в одном или более вариантах реализации iNO-терапия поддерживает или улучшает один или более параметров, связанных с насыщением кислородом и/или физической нагрузкой. В некоторых вариантах реализации поддержание параметра соответствует отсутствию изменений этого параметра в течение определенного периода времени. В некоторых вариантах реализации, если ожидается ухудшение параметра у пациента, не подвергавшегося лечению, с течением времени (*например*, ожидается, что 6MWD будет снижаться у пациентов с ЛГ, не подвергавшихся лечению), то поддержание параметра также включает клиническое ухудшение параметра, которое имеет меньшую величину, чем клиническое ухудшение, которое ожидается для пациента, не подвергавшегося лечению.

[0041] В одном или более вариантах реализации терапия iNO поддерживает или снижает кислородную десатурацию (*например*, изменение SpO2) в течение определенного периода времени, например, после введения iNO в течение 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30 дней, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8,

9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или 16 недель или 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 18 или 24 месяцев или по меньшей мере 1, 2, 3, 4 или 5 лет.

[0042] В одном или более вариантах реализации кислородная десатурация у пациента не изменяется во время iNO-терапии, даже если ожидается, что кислородная десатурация у пациента, не подвергавшегося лечению, будет увеличиваться. В других вариантах реализации кислородная десатурация у пациента снижается в течение определенного периода времени. Примерное снижение кислородной десатурации включает снижение примерно на 0,1, примерно на 0,2, примерно на 0,3, примерно на 0,4, примерно на 0,5, примерно на 0,6, примерно на 0,7, примерно на 0,8, примерно на 0,9, примерно на 1, примерно на 1,5, примерно на 2, примерно на 2,5, примерно на 3, примерно на 3,5, примерно на 4, примерно на 5, примерно на 6, примерно на 7, примерно на 8, примерно на 9 или примерно на 10.

[0043] В одном или более вариантах реализации iNO-терапия в течение 16 недель обеспечивает среднее уменьшение снижения SpO₂ во время физической нагрузки в группе пациентов, по меньшей мере примерно на 1. В различных вариантах реализации среднее уменьшение снижения SpO₂ во время физической нагрузки в группе пациентов после 16 недель iNO-терапии составляет по меньшей мере примерно 1, примерно 2, примерно 3 или примерно 4, например, примерно 3,36.

[0044] В одном или более вариантах реализации терапия iNO поддерживает или увеличивает способность к физической нагрузке (*например*, 6MWD) в течение определенного периода времени, например, после введения iNO в течение по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 или 30 дней или по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или 16 недель или по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 18 или 24 месяцев или по меньшей мере 1, 2, 3, 4 или 5 лет.

[0045] В одном или более вариантах реализации способность к физической нагрузке у пациента не изменяется во время iNO-терапии, даже если ожидается, что способность к физической нагрузке у пациента, не подвергавшегося лечению, будет уменьшаться. В других вариантах реализации способность к физической нагрузке у пациента увеличивается в течение определенного периода времени. Примерное увеличение 6MWD включает увеличение примерно 1, примерно 2, примерно 3, примерно 4, примерно 5, примерно 6, примерно 7, примерно 8, примерно 9, примерно 10, примерно 11, примерно 12, примерно 13, примерно 14, примерно 15, примерно 16, примерно 17, примерно 18, примерно 19, примерно 20, примерно 21, примерно 22, примерно 23, примерно 24, примерно 25, примерно 26, примерно 27, примерно 28, примерно 29, примерно 30, примерно 31, примерно 32, примерно 33, примерно 34, примерно 35, примерно 36, примерно 37, примерно 38, примерно 39, примерно 40, примерно 41, примерно 42, примерно 43, примерно 44, примерно 45, примерно 46, примерно 47, примерно 48, примерно 49, примерно 50, примерно 51, примерно 52, примерно 53, примерно 54, примерно 55, примерно 56, примерно 57, примерно 58, примерно 59, примерно 60, примерно 61, примерно 62, примерно 63, примерно 64, примерно 65, примерно 66, примерно 67, примерно 68, примерно 69, примерно 70, примерно 71, примерно 72, примерно 73, примерно 74, примерно 75, примерно 76, примерно 77, примерно 78, примерно 79, примерно 80, примерно 81, примерно 82, примерно 83, примерно 84, примерно 85, примерно 86, примерно 87, примерно 88, примерно 89, примерно 90, примерно 91, примерно 92, примерно 93, примерно 94, примерно 95, примерно 96, примерно 97, примерно 98, примерно 99 или примерно 100 метров. Примерное увеличение способности к физической нагрузке (*например*, 6MWD) также может быть выражено в процентах, например, увеличение примерно на 5, примерно на 10, примерно на 15, примерно на 20, примерно на 25, примерно на 30, примерно на 35, примерно на 40, примерно на 45, примерно на 50, примерно на 55, примерно на 60, примерно на 65, примерно на 70, примерно на 75, примерно на 80, примерно на 85, примерно на 90 или примерно на 100%.

[0046] В одном или более вариантах реализации iNO-терапия в течение 16 недель обеспечивает среднее увеличение 6MWD в группе пациентов по меньшей мере примерно на 10 метров. В различных вариантах реализации среднее увеличение 6MWD в группе пациентов после 16 недель iNO-терапии составляет по меньшей мере примерно 10, примерно 15, примерно 20, примерно 25, примерно 30, примерно 35, примерно 40, примерно 45, примерно 50, примерно 55 или примерно 60 метров, например, примерно 52,4 метров.

[0047] В одном или более вариантах реализации iNO-терапия в течение 16 недель обеспечивает среднее увеличение 6MWD в группе пациентов по меньшей мере примерно на 5%. В различных вариантах реализации среднее увеличение 6MWD в группе пациентов после 16 недель iNO-терапии составляет по меньшей мере примерно 5, примерно 10, примерно 15, примерно 20, примерно 25, примерно 30, примерно 35, примерно 40, примерно 45, примерно 50, примерно 55, примерно 60, примерно 65, примерно 70, примерно 80, примерно 90 или примерно 100%.

[0048] В одном или более вариантах реализации пациент или группа пациентов имеют диагноз ЛГ. Пациенту(ам) может быть поставлен диагноз кардиологом, пульмонологом или другим врачом в соответствии с подходящими критериями с использованием таких методов, как эхокардиография, катетеризация правой стороны сердца и т. д. Примеры таких критериев включают, но не ограничиваются ими, пациентов, которые имеют среднее легочное артериальное давление (mPAP) в состоянии покоя по меньшей мере 25 мм рт. ст., или скорость трикуспидальной регургитации, превышающую 2,9 м/с, или другие комбинации факторов, определенные соответствующим врачом. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определила пять категорий ЛГ: ЛАГ (1 группа ВОЗ); ЛГ, связанная с заболеванием левых отделов сердца (2 группа ВОЗ), ЛГ, связанная с заболеванием легких и/или хронической гипоксемией (3 группа ВОЗ), хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (4 группа ВОЗ) или ЛГ с неясными многофакторными механизмами (5 группа ВОЗ).

[0049] Примеры пациентов 2 группы ВОЗ включают пациентов с систолической дисфункцией, диастолической дисфункцией и/или пороком клапана.

[0050] Примеры пациентов 3 группы ВОЗ включают пациентов с PH-COPD и пациентов с интерстициальным заболеванием легких (ILD), таких как пациенты с PH-IPF. Другие примеры пациентов 3 группы ВОЗ включают пациентов с сочетанным фиброзом легких и эмфиземой (CPFE), хроническим воздействием высоты или другими заболеваниями легких, такими как нарушение дыхания во сне или пороки развития. COPD, ILD и другие заболевания легких могут быть диагностированы в соответствии с любым подходящим фактором или комбинацией факторов, таких как изложенные в руководствах Американского торакального общества. Одним из примеров набора критериев для диагностики COPD являются критерии согласно Глобальной инициативе по хронической обструктивной болезни легких (GOLD). По меньшей мере в одном варианте реализации пациент имеет PH-COPD. По меньшей мере в одном варианте реализации пациент имеет PH и ILD, например, пациент с PH-IPF. По меньшей мере в одном варианте реализации пациент имеет ЛГ, связанную с отеком легких от высотной болезни.

[0051] Примеры пациентов 5 группы ВОЗ включают пациентов с гематологическими расстройствами, системными расстройствами с поражением легких (например, саркоидоз, гистиоцитоз клеток Лангерганса, лимфангиолейомиоматоз, нейрофиброматоз и васкулит), нарушениями обмена веществ (например, заболевания щитовидной железы и нарушение отложения гликогена) и другие заболевания, такие как обструкция, связанная с опухолью, или почечная недостаточность. По меньшей мере в одном варианте реализации пациент имеет ЛГ, связанную с саркоидозом.

[0052] В одном или более вариантах реализации пациент имеет V/Q несоответствие.

[0053] В одном или более вариантах реализации пациент или группа пациентов имеет низкую, среднюю или высокую вероятность ЛГ, как определено с помощью эхокардиографии или

другого подходящего метода. Один примерный набор критериев для оценки вероятности ЛГ изложен в Руководстве ESC/ERS 2015 по диагностике и лечению легочной гипертензии. По меньшей мере в одном варианте реализации пациент имеет низкую вероятность ЛГ согласно эхокардиографии. По меньшей мере в одном варианте реализации пациент имеет среднюю вероятность ЛГ согласно эхокардиографии. По меньшей мере в одном варианте реализации пациент имеет высокую вероятность ЛГ согласно эхокардиографии.

[0054] iNO можно вводить непрерывно или посредством серии импульсов или любым другим подходящим способом доставки iNO в легкие пациента. Примерные устройства для введения iNO описаны в патенте США № 5558083; патенте США № 7523752; патенте США № 8757148; патенте США № 8770199; патенте США № 8893717; патенте США № 8944051; публикации заявки на патент США № 2013/0239963; публикации заявки на патент США № 2014/0000596; и публикации заявки на патент США № 2016/0106949, содержание которых полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки.

[0055] В одном или более вариантах реализации iNO вводят с помощью устройства для доставки NO, в котором применяются цилиндры, содержащие NO и газ-носитель, такой как азот (N₂). Примерные концентрации NO в цилиндрах включают, но не ограничиваются ими, концентрации в диапазоне от примерно 100 ppm до примерно 15000 ppm, например, примерно 100, примерно 200, примерно 300, примерно 400, примерно 500, примерно 600, примерно 700, примерно 800, примерно 900, примерно 1000, примерно 1500, примерно 2000, примерно 2500, примерно 3000, примерно 3500, примерно 4000, примерно 4500, примерно 5000, примерно 6000, примерно 7000, примерно 8000, примерно 9000, примерно 10000 или примерно 15000 ppm. В одном или более вариантах реализации концентрация NO в цилиндре составляет примерно 4880 ppm.

[0056] В одном или более вариантах реализации NO получают в клинике или в месте введения. Например, для получения NO можно применять различные химические реакции, такие как взаимодействие N₂ и кислорода (O₂) в присутствии электрода или взаимодействие диоксида азота (N₂O) с восстановителем.

[0057] В одном или более вариантах реализации iNO вводят посредством серии импульсов. iNO может иметь определенный объем импульса, такой как примерно 0,1, примерно 0,2, примерно 0,3, примерно 0,4, примерно 0,5, примерно 0,6, примерно 0,7, примерно 0,8, примерно 0,9, примерно 1, примерно 1,5, примерно 2, примерно 3, примерно 4 или примерно 5 мл. Объем импульса может быть одинаковым от одного вдоха к следующему, или объем импульса может варьироваться в зависимости от частоты дыхания пациента и/или количества iNO, уже доставленного пациенту.

[0058] В одном или более вариантах реализации эффективное количество iNO находится в диапазоне от примерно 5 до примерно 300 мкг/кг ИдМТ/час. Идеальная масса тела пациента коррелирует с предполагаемым размером легких пациента и зависит от пола и роста пациента. В различных вариантах реализации доза iNO составляет примерно 5, примерно 10, примерно 15, примерно 20, примерно 25, примерно 30, примерно 35, примерно 40, примерно 45, примерно 50, примерно 55, примерно 60, примерно 65, примерно 70, примерно 75, примерно 80, примерно 85, примерно 90, примерно 95 или примерно 100 мкг/кг ИдМТ/час.

[0059] В одном или более вариантах реализации пациенту при каждом вдохе доставляют постоянную дозу iNO, такую как постоянная доза в нмоль/вдох, нг/вдох или мл/вдох. Примерные дозы включают примерно 10, примерно 20, примерно 30, примерно 40, примерно 50, примерно 60,

примерно 70, примерно 80, примерно 90, примерно 100, примерно 150, примерно 200, примерно 300, примерно 400, примерно 500, примерно 600, примерно 700, примерно 800, примерно 900, примерно 1000 или примерно 1500 нмоль NO на вдох.

[0060] В одном или более вариантах реализации iNO вводят непрерывно с постоянной концентрацией. Например, iNO можно вводить с постоянной концентрацией, составляющей от примерно 1 ppm до примерно 100 ppm. В различных вариантах реализации доза iNO составляет примерно 1, примерно 2, примерно 3, примерно 4, примерно 5, примерно 10, примерно 15, примерно 20, примерно 25, примерно 30, примерно 35, примерно 40, примерно 45, примерно 50, примерно 55, примерно 60, примерно 65, примерно 70, примерно 75, примерно 80, примерно 85, примерно 90, примерно 95 или примерно 100 ppm.

[0061] В одном или более вариантах реализации необходимое количество газа вводят пациенту в течение нескольких вдохов способом, который не зависит от дыхательной схемы пациента. Например, доза iNO для пациента может быть назначена в пересчете на мкг/кг ИдМТ/час, таким образом, необходимое количество доставляется пациенту каждый час независимо от характера дыхания пациента или частоты дыхания. Устройство для доставки NO может иметь устройство ввода, такое как клавиатура, дисплей, сенсорный экран или другой пользовательский интерфейс для введения данных о назначении для пациента. Количество NO во вдохе (например, нмоль NO, нг NO, мл газа, содержащего NO и т. д.) может быть рассчитано на основе дыхательной схемы пациента в настоящее время, и это количество NO может быть доставлено пациенту со следующим вдохом или с несколькими вдохами. Устройство для доставки NO может контролировать дыхательную схему или частоту дыхания пациента (или изменения в дыхательной схеме или частоте дыхания) и пересчитывать и/или иным образом корректировать количество NO-содержащего газа, которое доставляется при текущем дыхании или при последующем дыхании. Устройство доставки NO может иметь систему управления с соответствующим программным и/или аппаратным обеспечением (например, датчики расхода, датчики давления, процессоры, память и т. д.) для контроля дыхания, вычисления или иного определения количества доставляемого NO, и может быть связан с другими компонентами устройства доставки NO (например, датчики расхода, датчики давления, клапаны, газопроводы и т. д.) для подачи газа, содержащего NO. Количество NO на вдох может быть рассчитано и/или скорректировано после каждого вдоха или может быть рассчитано и/или скорректировано с определенными интервалами, например, каждую минуту, каждые 10 минут, каждые 10 вдохов, каждые 100 вдохов и т. д.

[0062] В одном или более вариантах реализации iNO не доставляется пациенту при каждом вдохе, и по меньшей мере один вдох пропускается во время терапии iNO. Период времени между отдельными импульсами газа, содержащего NO, может варьироваться или может быть постоянным. В различных вариантах реализации могут быть предложены максимальный период времени между импульсами, максимальный средний период времени между импульсами и/или минимальная частота импульсов.

[0063] Различные ситуации могут привести к пропуску iNO на определенном вдохе. Например, можно применять режим периодического дозирования, при котором iNO вводят каждый n-й вдох, при этом n больше 1. В различных вариантах реализации n составляет примерно 1,01, примерно 1,1, примерно 1,2, примерно 1,3, примерно 1,4, примерно 1,5, примерно 1,6, примерно 1,7, примерно 1,8, примерно 1,9, примерно 2, примерно 2,5, примерно 3, примерно 4, примерно 5,

примерно 6, примерно 7, примерно 8, примерно 9 или примерно 10. Когда n не является целым числом (например, 1,1 или 2,5), n может представлять собой среднее значение за несколько вдохов. Например, введение iNO каждые 2,5 вдоха показывает, что iNO вводят в среднем в 2 вдохах из каждых 5 вдохов (т.е. $5/2 = 2,5$). Аналогичным образом, введение iNO каждые 1,1 вдоха указывает на то, что iNO вводят в среднем в 10 вдохах из каждых 11 вдохов (то есть $11/10 = 1,1$). Аналогичные расчеты могут быть выполнены для других режимов периодического дозирования, где iNO вводят при каждом n -м вдохе, где n больше 1.

[0064] В одном или более вариантах реализации можно применять режим периодического дозирования, в котором пропускают предварительно определенные вдохи. Пропуск предварительно определенных вдохов может быть основан на предварительно определенных схемах, таких как пропуск каждого второго вдоха, пропуск каждого третьего вдоха, пропуск двух последовательных вдохов и доставка на третьем вдохе и т. д. Предварительно определенная схема может включать доставку газа, содержащего NO, на каждый n -й вдох, например, если n больше 1, например, примерно 1,01, примерно 1,1, примерно 1,2, примерно 1,3, примерно 1,4, примерно 1,5, примерно 1,6, примерно 1,7, примерно 1,8, примерно 1,9, примерно 2, примерно 2,5, примерно 3, примерно 4, примерно 5, примерно 6, примерно 7, примерно 8, примерно 9 или примерно 10.

[0065] В одном или более вариантах реализации пропускают один или более вдохов в определенный период времени. Например, 1, 2, 3, 4, 5 и т. д. вдохов можно пропустить каждый час, каждые 30 минут, каждые 15 минут, каждые 10 минут, каждую минуту, каждые 30 секунд и т. д. В некоторых вариантах реализации всего лишь один вдох пропускают во время всей iNO-терапии. В других вариантах реализации во время iNO-терапии пропускают несколько вдохов.

[0066] В одном или более вариантах реализации можно применять режим периодического дозирования, в котором пропускают случайно выбранные вдохи. Пропуск случайно выбранных вдохов может быть определен в соответствии с генератором случайных чисел и/или может быть основан на текущих клинических состояниях, таких как характер дыхания пациента, частота дыхания пациента, количество iNO, которое было доставлено пациенту, прописанное пациенту количество iNO и т. д., и/или может основываться на настройках устройства для доставки NO, таких как минимальный объем импульса.

[0067] В одном или более вариантах реализации устройство для доставки NO может иметь минимальное количество газа, которое может быть доставлено при вдохе, например, минимальный объем импульса. Это минимальное количество газа может быть установлено пользователем или может быть минимальным пороговым значением, установленным спецификациями устройства для доставки NO. В одном или более вариантах реализации, когда количество газа, содержащего NO, которое должно быть доставлено пациенту на конкретном вдохе, меньше, чем минимальное количество газа на вдох (например, минимальный объем импульса), введение газа для этого вдоха пропускается. В одном или более вариантах реализации, когда вдох пропускается, вычисляется новое количество газа на вдох, и/или количество газа переносится и добавляется к количеству газа, которое должно быть подано в одном или более последующих вдохах.

[0068] В дополнение к примерным ситуациям, описанным выше, настоящее изобретение также охватывает другие ситуации, которые могут привести к пропуску одного или более вдохов во время iNO-терапии. Такие ситуации включают, но не ограничиваются ими, пропуск вдоха или паузу в iNO-терапии вследствие: замены или переключения цилиндра или картриджа с лекарственным

средством; продувки устройства для доставки NO; взаимодействия с другими устройствами или системами доставки, такими как LTOT, постоянное положительное давление в дыхательных путях (CPAP), двухфазное положительное давление в дыхательных путях (BPAP) и т. д.; условий срабатывания сигнализации устройства для доставки NO, таких как апноэ, пустой цилиндр с лекарством/картридж, пустой аккумулятор и т. д.; или условий неисправности устройства для доставки NO.

[0069] В одном или более вариантах реализации существует максимальный период времени между последовательными импульсами газа, содержащего NO. Например, период времени между последовательными импульсами может изменяться или может быть постоянным, но может быть предусмотрен верхний предел, который предотвращает слишком длинный период между последовательными импульсами газа. В примерных вариантах реализации максимальный период времени между последовательными импульсами газа, содержащего NO, не превышает примерно 30, примерно 25, примерно 20, примерно 15, примерно 14, примерно 13, примерно 12, примерно 11, примерно 10, примерно 9, примерно 8,5, примерно 8, примерно 7,5, примерно 7, примерно 6,5 или примерно 6 секунд.

[0070] В одном или более вариантах реализации максимальный период времени между последовательными импульсами газа, содержащего NO, предложен в форме максимального количества вдохов. В примерных вариантах реализации максимальное количество последовательных пропущенных вдохов не превышает четырех, трех, двух или одного вдоха.

[0071] В одном или более вариантах реализации средний период времени между последовательными импульсами газа, содержащего NO, не превышает определенного периода времени, например, не превышает примерно 30, примерно 25, примерно 20, примерно 15, примерно 14, примерно 13, примерно 12, примерно 11, примерно 10, примерно 9, примерно 8,5, примерно 8, примерно 7,5, примерно 7, примерно 6,5 или примерно 6 секунд. Снова, период времени между отдельными импульсами может изменяться или может быть одинаковым.

[0072] В одном или более вариантах реализации среднее количество последовательных пропущенных вдохов не превышает примерно 3, примерно 2,5, примерно 2, примерно 1,5, примерно 1 или примерно 0,5 вдохов.

[0073] В одном или более вариантах реализации частота введения импульсов предложена в форме количества импульсов в заданный период времени, например, импульсы в час. Например, в одном или более вариантах реализации пациенту вводят по меньшей мере примерно 300, примерно 310, примерно 320, примерно 330, примерно 340, примерно 350, примерно 360, примерно 370, примерно 380, примерно 390, примерно 400, примерно 410, примерно 420, примерно 430, примерно 440, примерно 450, примерно 460, примерно 470, примерно 480, примерно 490, примерно 500, примерно 510, примерно 520, примерно 530, примерно 540, примерно 550, примерно 560, примерно 570, примерно 580, примерно 590, примерно 600, примерно 625, примерно 650, примерно 700, примерно 750, примерно 800, примерно 850, примерно 900, примерно 950 или примерно 1000 импульсов газа, содержащего NO, в час.

[0074] Также можно применять более короткие периоды, и эти частоты импульсов также могут быть выражены в форме импульсов в минуту или другого периода времени. В одном или более вариантах реализации пациенту вводят по меньшей мере примерно 5, примерно 5,1, примерно 5,2, примерно 5,3, примерно 5,4, примерно 5,5, примерно 5,6, примерно 5,7, примерно 5,8, примерно 5,9

примерно 6, примерно 6,1, примерно 6,2, примерно 6,3, примерно 6,4, примерно 6,5, примерно 6,6, примерно 6,7, примерно 6,8, примерно 6,9 примерно 7, примерно 7,1, примерно 7,2, примерно 7,3, примерно 7,4, примерно 7,5, примерно 7,6, примерно 7,7, примерно 7,8, примерно 7,9 примерно 8, примерно 8,1, примерно 8,2, примерно 8,3, примерно 8,4, примерно 8,5, примерно 8,6, примерно 8,7, примерно 8,8, примерно 8,9 примерно 9, примерно 9,5, примерно 10, примерно 10,5, примерно 11, примерно 11,5, примерно 12, примерно 12,5, примерно 13, примерно 13,5, примерно 14, примерно 14,5, примерно 15, примерно 16, примерно 17, примерно 18, примерно 19 или примерно 20 импульсов в минуту.

[0075] В одном или более вариантах реализации iNO вводят в течение определенного времени ежедневно. Например, iNO можно вводить в течение по меньшей мере примерно 1 часа в день. В различных вариантах реализации iNO вводят в течение по меньшей мере примерно 1, примерно 2, примерно 3, примерно 4, примерно 5, примерно 6, примерно 7, примерно 8, примерно 9, примерно 10, примерно 11, примерно 12, примерно 16, примерно 18 или примерно 24 часов в день.

[0076] В одном или более вариантах реализации iNO вводят в течение определенного времени лечения. Например, iNO можно вводить в течение по меньшей мере примерно 2 дней. В различных вариантах реализации iNO вводят в течение по меньшей мере примерно 2, примерно 3, примерно 4, примерно 5, примерно 6 или примерно 7 дней или примерно 1, примерно 2, примерно 3, примерно 4, примерно 5, примерно 6, примерно 7 или примерно 8 недель или примерно 1, примерно 2, примерно 3, примерно 4, примерно 5, примерно 6, примерно 7, примерно 8, примерно 9, примерно 10, примерно 12, примерно 18 или примерно 24 месяцев или 1, 2, 3, 4 или 5 лет.

[0077] В одном или более вариантах реализации пациент также получает длительную кислородную терапию (LTOT). В различных вариантах реализации LTOT вводят в течение по меньшей мере примерно 1, примерно 2, примерно 3, примерно 4, примерно 5, примерно 6, примерно 7, примерно 8, примерно 9, примерно 10, примерно 11, примерно 12, примерно 16, примерно 18 или примерно 24 часов в день. В различных вариантах реализации LTOT вводят в дозе от примерно 0,5 л/мин до примерно 10 л/мин, например, примерно 0,5, примерно 1, примерно 1,5, примерно 2, примерно 2,5, примерно 3, примерно 4, примерно 5, примерно 6, примерно 7, примерно 8, примерно 9 или примерно 10 л/мин. LTOT можно вводить непрерывно или посредством импульсов.

ПРИМЕРЫ

Пример 1 - Действие долгосрочной iNO-терапии и LTOT на кислородную десатурацию и способность к физической нагрузке у пациентов с ЛАГ

[0078] Данное исследование представляло собой фазу 2 плацебо-контролируемого двойного слепого рандомизированного клинического исследования для определения безопасности, переносимости и эффективности импульсного введения iNO по сравнению с плацебо в качестве дополнительной терапии у пациентов с симптомами ЛАГ (IK-7001-PAH-201; NCT01457781). Первичный результат данного исследования представлял собой изменение сопротивления легочных сосудов (PVR) по сравнению с исходным уровнем. Определение вторичного результата включало изменение в 6MWD, время до первого клинического ухудшения (TTCW), изменение функционального класса БОЗ, изменение индекса выраженности диспноэ Борга (BDS) и изменение в оценках результатов (PRO), сообщаемых пациентами, в сокращенной версии 2 SF-36 и согласно Кембриджскому обзору результатов по легочной гипертензии (CAMPBOR).

[0079] Субъектам с ЛАГ осуществляли импульсное введение iNO в дозе 25 или 75 мкг/кг ИдМТ/час в течение не более 24 часов в день в течение не более 16 недель или осуществляли импульсное введение плацебо (99,999% N₂) в течение не более 24 часов в день в течение не более 16 недель. Дозу 25 мкг/кг ИдМТ/час вводили из мини-цилиндра, содержащего 2440 ppm NO, и дозу 75 мкг/кг ИдМТ/час вводили из мини-цилиндра, содержащего 4880 ppm NO.

[0080] Все субъекты имели подтвержденный диагноз ЛАГ во время начальной катетеризации правой стороны сердца (RHC) в соответствии со следующими критериями: среднее легочное артериальное давление (mPAP) $\geq$ 25 мм рт.ст. в состоянии покоя, с сопутствующим средним давлением заклинивания легочных капилляров (mPCWP), средним давлением в левом предсердии (mLAP) или конечным диастолическим давлением в левом желудочке (LVEDP) $\leq$ 15 мм рт. ст. и PVR $\geq$ 240 дин*с*см⁻⁵. Возраст всех субъектов составлял от 16 до 80 лет, и они имели 6MWD не менее 100 метров и не более 450 метров. Все субъекты получали по меньшей мере одну одобренную терапию ЛАГ и имели клинические симптомы ЛАГ (*например*, возникновение или усиление одышки при физической нагрузке, головокружение, состояние, близкое к обмороку, обморок, боли в груди или периферический отек).

[0081] Кислородную десатурацию измеряли как падение уровня SpO₂ с начала до окончания теста на ходьбу с течение шести минут (6MWT). Кислородную десатурацию измеряли в начале исследования и через 16 недель постоянного лечения посредством iNO в дозе 75 мкг/кг ИдМТ/час (iNO 75) или 25 мкг/кг ИдМТ/час (iNO 25) или плацебо. Данные представляют собой последнее наблюдение, перенесенное на тех, кто не завершил 16 недель лечения.

[0082] В приведенной ниже таблице 1 показано изменение кислородной десатурации для плацебо, iNO 25 и iNO 75. Также показано изменение способности к физической нагрузке, измеренное как изменение 6MWD от исходного уровня до 16 недель.

Таблица 1

Доза	Изменение в кислородной десатурации (SpO ₂)	Изменение в 6MWD (метры)	Комментарий
Плацебо	0,14	7,5	Минимальное увеличение десатурации с минимальным изменением 6MWD
iNO 25	-0,14	4,7	Минимальное снижение десатурации с минимальным изменением 6MWD
iNO 75	-2,19	22,8	Измеряемое снижение десатурации и увеличение 6MWD

[0083] Как видно из таблицы 1, только доза iNO 75 показала значимое снижение кислородной десатурации, а также увеличение 6MWD. Дальнейшая оценка дозы iNO 75 была проведена для оценки влияния комбинации с LTOT. Данные результаты показаны в таблице 2.

Таблица 2

Доза	Изменение в	Изменение в	Комментарий
------	-------------	-------------	-------------

	кислородной десатурации (SpO2)	6MWD (метры)	
iNO 75 No LTOT	0,40	-20,8	Измеряемое увеличение десатурации и снижение 6MWD
iNO 75 LTOT	-3,00	34,9	Измеряемое снижение десатурации и увеличение 6MWD

[0084] Как видно из таблицы 2, у пациентов, получавших iNO и LTOT, наблюдалось улучшение кислородной десатурации и способности к физической нагрузке. Однако пациенты, которые получали iNO без кислорода, не продемонстрировали улучшения ни в одной из категорий. Удивительно, но оба параметра продемонстрировали ухудшение, указывая на то, что один iNO не имел терапевтического эффекта.

[0085] Дальнейшую оценку проводили в сравнении с только с теми пациентами, которые подходили для iNO-терапии, чтобы убедиться, что отсутствие эффекта, наблюдаемого в группе без LTOT, не было связано с отсутствием применения лекарственного средства. Критерии соответствия представляли собой применение в течение > 12 часов в день. Результаты этой оценки представлены в таблице 3.

Таблица 3

Доза	Изменение в кислородной десатурации (SpO2)	Изменение в 6MWD (метры)	Комментарий
iNO 75 >12 ч; No LTOT	1,33	-29,7	Измеряемое увеличение десатурации и снижение 6MWD
iNO 75 >12 ч; LTOT	-3,36	52,4	Измеряемое снижение десатурации и увеличение 6MWD

[0086] Как видно из таблицы 3, пациенты, принимавшие LTOT, которые подходили для терапии, показали значительное улучшение кислородной десатурации и способности к физической нагрузке. Тем не менее, пациенты, которые подходили для iNO без дополнительного преимущества от применения кислорода, показали заметное ухудшение в обеих категориях.

[0087] В данном описании ссылка на «один вариант реализации», «определенные варианты реализации», «различные варианты реализации», «один или более вариантов реализации» или «вариант реализации» означает, что конкретный признак, структура, материал или характеристика, описанные в связи с вариантом реализации, включены по меньшей мере в один

вариант реализации изобретения. Таким образом, появление фраз, таких как «в одном или более вариантах реализации», «в определенных вариантах реализации», «в различных вариантах реализации», «в одном варианте реализации» или «в варианте реализации» в различных местах в данном описании, не обязательно относится к тому же варианту реализации изобретения. Кроме того, конкретные признаки, структуры, материалы или характеристики могут быть объединены любым подходящим способом в одном или нескольких вариантах реализации.

[0088] Хотя в настоящем изобретении предоставлено описание со ссылкой на конкретные варианты реализации, следует понимать, что эти варианты реализации являются просто иллюстрацией принципов и применений изобретения. Специалистам в данной области техники будет очевидно, что различные модификации и изменения могут быть сделаны в настоящем изобретении без отклонения от его сущности и объема. Таким образом, предполагается, что настоящее изобретение включает в себя модификации и вариации, которые находятся в пределах объема прилагаемой формулы изобретения и ее эквивалентов.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ снижения кислородной десатурации у пациента с легочной гипертензией, включающий:
введение эффективного количества вдыхаемого оксида азота (II) (iNO) в комбинации с
5 эффективным количеством длительной кислородной терапии (LTOT) нуждающемуся в этом пациенту, при этом iNO вводят в дозе по меньшей мере примерно 30 мкг/кг ИдМТ/час в течение по меньшей мере 4 недель.
2. Способ лечения легочной гипертензии, включающий:
10 введение эффективного количества вдыхаемого оксида азота (II) (iNO) в комбинации с эффективным количеством длительной кислородной терапии (LTOT) нуждающемуся в этом пациенту, при этом iNO вводят в дозе по меньшей мере примерно 30 мкг/кг ИдМТ/час в течение по меньшей мере 4 недель.
3. Способ лечения легочной гипертензии посредством снижения кислородной десатурации,
15 включающий:
введение эффективного количества вдыхаемого оксида азота (II) (iNO) в комбинации с эффективным количеством длительной кислородной терапии (LTOT) нуждающемуся в этом пациенту, при этом iNO вводят в дозе по меньшей мере примерно 30 мкг/кг ИдМТ/час в течение по меньшей мере 4
20 недель.
4. Способ улучшения способности к физической нагрузке у пациента с легочной гипертензией, включающий:
введение эффективного количества вдыхаемого оксида азота (II) (iNO) в комбинации с
25 эффективным количеством длительной кислородной терапии (LTOT) нуждающемуся в этом пациенту, при этом iNO вводят в дозе по меньшей мере примерно 30 мкг/кг ИдМТ/час в течение по меньшей мере 6 часов в день в течение по меньшей мере 4 недель.
5. Способ улучшения способности к физической нагрузке у пациента с легочной гипертензией
30 посредством снижения кислородной десатурации, включающий:
введение эффективного количества вдыхаемого оксида азота (II) (iNO) в комбинации с эффективным количеством длительной кислородной терапии (LTOT) нуждающемуся в этом пациенту, при этом iNO вводят в дозе по меньшей мере примерно 30 мкг/кг ИдМТ/час в течение по меньшей мере 4
35 недель.
6. Способ по любому из пп. 1-5, отличающийся тем, что пациенту вводят iNO во время первой
половины вдоха.
7. Способ по любому из пп. 1-6, отличающийся тем, что iNO вводят в течение по меньшей мере 2
40 часов в день.

8. Способ по любому из пп. 1-7, отличающийся тем, что iNO вводят в течение по меньшей мере 6 часов в день.
- 5 9. Способ по любому из пп. 1-8, отличающийся тем, что iNO вводят в течение по меньшей мере 12 часов в день.
10. Способ по любому из пп. 1-9, отличающийся тем, что легочная гипертензия включает одну или более из легочной артериальной гипертензии (I группа ВОЗ), легочной гипертензии, связанной с заболеванием левых отделов сердца (2 группа ВОЗ), легочной гипертензии, связанной с заболеванием легких и/или хронической гипоксемией (3 группа ВОЗ), хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (4 группа ВОЗ) или легочной гипертензии с неясными многофакторными механизмами (5 группа ВОЗ).
- 10 11. Способ по любому из пп. 1-10, отличающийся тем, что пациент имеет легочную артериальную гипертензию (I группа ВОЗ).
- 15 12. Способ по любому из пп. 1-10, отличающийся тем, что пациент имеет легочную гипертензию 3 группы ВОЗ, связанную с идиопатическим легочным фиброзом (IPF) или хронической обструктивной болезнью легких (COPD).
- 20 13. Способ по любому из пп. 1-12, отличающийся тем, что пациент имеет вентиляционно-перфузионное (V/Q) несоответствие.
14. Способ по любому из пп. 1-13, отличающийся тем, что iNO вводят в течение по меньшей мере 3 месяцев.
- 25 15. Способ по любому из пп. 1-14, отличающийся тем, что iNO вводят в дозе от примерно 30 мкг/кг ИдМТ/час до примерно 75 мкг/кг ИдМТ/час.
- 30 16. Способ по любому из пп. 1-15, отличающийся тем, что iNO вводят в дозе примерно 75 мкг/кг ИдМТ/час.
17. Способ по любому из пп. 1-16, отличающийся тем, что введение iNO обеспечивает среднее уменьшение снижения SpO₂ во время физической нагрузки в группе пациентов после 16 недель введения iNO, соответствующее по меньшей мере 1.
- 35 18. Способ по любому из пп. 1-17, отличающийся тем, что введение iNO обеспечивает среднее уменьшение снижения SpO₂ во время физической нагрузки в группе пациентов после 16 недель введения iNO, соответствующее примерно 3,36.
- 40

19. Способ по любому из пп. 1-18, отличающийся тем, что введение iNO обеспечивает среднее увеличение дистанции ходьбы в течение шести минут (6MWD) в группе пациентов после 16 недель введения iNO по меньшей мере на 10 метров.

5 20. Способ по любому из пп. 1-19, отличающийся тем, что введение iNO обеспечивает среднее увеличение дистанции ходьбы в течение шести минут (6MWD) в группе пациентов после 16 недель введения iNO примерно на 52,4 метров.