



(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.12.23

(21) Номер заявки
201892226

(22) Дата подачи заявки
2017.04.04

(51) Int. Cl. **A61K 31/501** (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61K 31/635 (2006.01)
A61P 9/04 (2006.01)

(54) ПРИМЕНЕНИЕ ПИМОБЕНДАНА ДЛЯ УМЕНЬШЕНИЯ РАЗМЕРА СЕРДЦА И ЗАМЕДЛЕНИЯ НАЧАЛА КЛИНИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ У ПАЦИЕНТОВ С АСИМПТОМАТИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ВСЛЕДСТВИЕ МИТРАЛЬНОГО ПОРОКА СЕРДЦА

(31) **16164041.2; 16172394.5**

(32) **2016.04.06; 2016.06.01**

(33) **EP**

(43) **2019.04.30**

(86) **PCT/EP2017/057970**

(87) **WO 2017/174571 2017.10.12**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**БЁРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ
ВЕТМЕДИКА ГМБХ (DE)**

(72) Изобретатель:
**Шуммер Кристоф Маттиас, Йёнс
Олаф (DE)**

(74) Представитель:
**Веселицкая И.А., Веселицкий М.Б.,
Кузенкова Н.В., Каксис Р.А., Белоусов
Ю.В., Куликов А.В., Кузнецова Е.В.,
Соколов Р.А., Кузнецова Т.В. (RU)**

(56) M. OUELLET ET AL.: "Effect of Pimobendan on Echocardiographic Values in Dogs with Asymptomatic Mitral Valve Disease", JOURNAL OF VETERINARY INTERNAL MEDICINE, vol. 23, no. 2, 7 January 2009 (2009-01-07), pages 258-263, XP055374502, US ISSN: 0891-6640, DOI: 10.1111/j.1939-1676.2008.0239.x cited in the application, abstract, table 1

KANNO NOBUYUKI ET AL.: "Effects of pimobendan for mitral valve regurgitation in dogs", JOURNAL OF VETERINARY MEDICAL SCIENCE, vol. 69, no. 4, April 2007 (2007-04), pages 373-377, XP55374528, ISSN: 0916-7250, abstract, table 1, page 374, column 2, "Results"

CLARKE E ATKINS ET AL.: "Pharmacologic management of myxomatous mitral valve disease in dogs", JOURNAL OF VETERINARY CARDIOLOGY, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 14, no. 1, 7 February 2012 (2012-02-07), pages 165-184, XP028468415, ISSN: 1760-2734, DOI: 10.1016/J.JVC.2012.02.002 [retrieved on 2012-02-14], page 168, column 2, last paragraph, page 170, column 1, last paragraph - column 2, paragraph 1

BOSWOOD ADRIAN ET AL.: "Evaluation of pimobendan in dogs with cardiomegaly caused by preclinical mitral valve disease.", THE VETERINARY RECORD 26 FEB 2011, vol. 168, no. 8, 26 February 2011 (2011-02-26), page 222, XP009194470, ISSN: 2042-7670, the whole document

A. BOSWOOD ET AL.: "Effect of Pimobendan in Dogs with Preclinical Myxomatous Mitral Valve Disease and Cardiomegaly: The EPIC Study-A Randomized Clinical Trial", JOURNAL OF VETERINARY INTERNAL MEDICINE, vol. 30, no. 6, 28 September 2016 (2016-09-28), pages 1765-1779, XP055374207, US ISSN: 0891-6640, DOI: 10.1111/jvim.14586, the whole document

VALÉRIE CHETBOUL ET AL.: "Comparative Adverse Cardiac Effects of Pimobendan and Benazepril Monotherapy in Dogs with Mild Degenerative Mitral Valve Disease: A Prospective, Controlled, Blinded, and Randomized Study", JOURNAL OF VETERINARY INTERNAL MEDICINE, vol. 21, no. 4, July 2007 (2007-07), pages 742-753, XP055374506, US, ISSN: 0891-6640, DOI: 10.1111/j.1939-1676.2007.tb03016.x, cited in the application, abstract, figure 4, page 752, column 1, paragraph 1 - column 2, paragraph 1

WO-A2-2007054514

BEAUFRERE H ET AL.: "Pimobendan", JOURNAL OF EXOTIC PET MEDICINE, W.B. SAUNDERS CO, PHILADELPHIA, PA, US, vol. 18, no. 4, October 2009 (2009-10), pages 311-313, XP026804054, ISSN: 1557-5063 [retrieved on 2009-12-15] the whole document

(57) Настоящее изобретение относится к применению пимобендана для уменьшения размера сердца и замедления начала клинических симптомов у пациента, страдающего от асимптоматической (скрытой, доклинической) сердечной недостаточности вследствие митрального порока сердца (MVD), где лечение пимобенданом приводит к уменьшению размера сердца уже патологически увеличенного сердца пациента, где лечение пимобенданом вызывает пролонгацию времени выживания пациента по сравнению с лечением плацебо или лечением без применения пимобендана и где пациент представляет собой млекопитающего, предпочтительно человека, собаку, кошку или лошадь, более предпочтительно собаку.

Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение относится к области медицины, в частности ветеринарии. В особенности изобретение относится к применению пимобендана для уменьшения размера сердца и замедления начала клинических симптомов у пациентов с асимптоматической (скрытой, доклинической) сердечной недостаточностью (HF) вследствие (миксоматозного) митрального порока сердца [(M)MVD], и/или хронического порока клапана сердца (CVHD; также известного как хроническое заболевание клапанного аппарата сердца, CVD), и/или недостаточности клапанов предсердий и желудочков (AVVI), и/или для замедления начала клинических симптомов у пациентов с асимптоматической (скрытой, доклинической) HF вследствие (m)MVD, и/или CVHD/CVD, и/или AVVI, и/или замедления начала сердечной недостаточности вследствие (миксоматозного) митрального порока сердца [(M)MVD] и/или хронического порока клапана сердца (CVHD; также известного как хроническое заболевание клапанного аппарата сердца, CVD), и/или недостаточность клапанов предсердий и желудочков (AVVI).

Предпосылки создания изобретения

Сердечная недостаточность разделяется на различные стадии, которые определяются различными системами классификации, например системы функциональной классификации Международного совета кардиологов мелких животных (International Small Animal Cardiac Health Council, (ISACHC)), кардиологической ассоциации Нью-Йорка (New York Heart Association (NYHA)) и используемой в настоящее время классификации в соответствии с Консенсусными заключениями Американского колледжа ветеринарной медицины внутренних болезней (Consensus Statements of the American College of Veterinary Internal Medicine (ACVIM)), 2009.

Классификация в соответствии с системой Международного совета кардиологов мелких животных (ISACHC)

- Класс I: асимптоматическая (также известная как латентная или доклиническая)
 - Класс IA: нет признаков компенсации исходного заболевания сердца (нет объёмной перегрузки или перегрузки давлением, обнаруженной радиографически или эхокардиографически)
 - Класс IB: клинические признаки компенсации исходного заболевания сердца (объёмная перегрузка или перегрузка давлением, обнаруженная радиографически или эхокардиографически)
 - Класс II: от слабой до умеренной сердечной недостаточности с клиническими признаками в покое или при умеренной нагрузке (необходимо лечение)
 - Класс III: прогрессирующая сердечная недостаточность; клинические признаки тяжелой застойной сердечной недостаточности
 - Класс IIIA: возможно домашнее лечение
 - Класс IIIB: требуется госпитализация
- Система функциональной классификации кардиологической ассоциации Нью-Йорка (NYHA)
- Класс I: описывает пациентов с асимптоматическим заболеванием сердца (например, присутствует хронический порок клапана сердца (CVHD), но нет проявлений клинических признаков даже при нагрузке).
 - Класс II: описывает пациентов с заболеванием сердца, которое вызывает клинические признаки только при интенсивной нагрузке.
 - Класс III: описывает пациентов с заболеванием сердца, которое вызывает клинические признаки с обычной повседневной активностью или незначительной нагрузкой.
 - Класс IV: описывает пациентов с заболеванием сердца, которое вызывает клинические признаки даже в покое.

Система ACVIM описывает четыре основные стадии заболевания сердца и сердечной недостаточности

Стадия А: пациенты с высоким риском развития заболевания сердца, но

которые в настоящее время не имеют идентифицируемого структурного сердечного нарушения (например, каждый кавалер-кинг-чарлз-спаниель без шума в сердце).

Стадия В: пациенты со структурным заболеванием сердца (например, присутствует типичный шум регургитации митрального клапана), но никогда не развивались клинические признаки, вызываемые сердечной недостаточностью (в связи с важными клиническими проявлениями для прогноза и лечения, панель дополнительно разбивает Стадию В на Стадию В1 и В2).

Стадия В1: асимптоматические пациенты с отсутствием радиографического или эхокардиографического проявления сердечного ремоделирования в ответ на CVHD.

Стадия В2: асимптоматические пациенты, которые имеют гемодинамически существенную регургитацию клапана, что подтверждается радиографическими или эхокардиографическими данными левосторонней гипертрофии сердца.

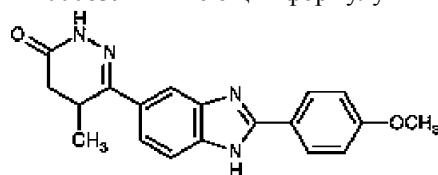
Стадия С: пациенты с настоящими или в анамнезе клиническими признаками сердечной недостаточности, связанной со структурным заболеванием сердца.

Стадия D: пациенты на конечной стадии заболевания с клиническими признаками сердечной недостаточности, вызываемой CVHD, которые плохо поддаются “стандартной терапии”.

Патология сердца начинается с ISACHC класса I, NYHA класса I и ACVIM стадии B2, при которых присутствует сердечный шум или увеличение камеры сердца, но отсутствуют клинические симптомы (ISACHC класс I или асимптоматическая/латентная/доклиническая стадия). Клинические симптомы начинают проявляться при прогрессировании заболевания (ISACHC класс II или III, NYHA класс II, III или IV, ACVIM стадия C и D).

Известное прогрессирование (M)MVD или CVHD/CVD или AVVI сердечной недостаточности ассоциировано с увеличением размера сердца. Сердечное ремоделирование вследствие морфологических изменений в пределах сердца обычно рассматривается как фактор риска и связано с ухудшением патофизиологических изменений сердца, приводящих к сердечной недостаточности. Одной из задач терапии сердечной недостаточности является уменьшение размера сердца и замедление морфологических изменений сердца.

Известное фармацевтически активное соединение для лечения сердечной недостаточности представляет собой пимобендан (4,5-дигидро-6-[2-(4-метоксифенил)-1Н-бензимилазол-5-ил]-5-метил-3(2Н)пиридазинон), описанный в EP 0008391 и имеющий формулу



Пимобендан является хорошо известным соединением для лечения застойной сердечной недостаточности (CHF), возникшей, например, из дилатационной кардиомиопатии (DCM) или митрального порока сердца (MVD) у животных, в особенности собак. Пимобендан также разрешен в качестве лекарственного продукта для сердечно-сосудистого лечения людей в Японии.

В некоторых публикациях описано применение пимобендана для лечения сердечной недостаточности у животных, таких как, например, следующие особи.

В WO 2005/092343 описано применение PDE-III ингибиторов, таких как пимобендан, для уменьшения размера сердца пациента, страдающего от сердечной недостаточности, но, однако, без упоминания пациентов с асимптоматической (скрытой, доклинической) сердечной недостаточностью вследствие митрального порока сердца (MVD).

Lombard и соавторы (Lombard CW и др., J Am Anim Hosp Assoc 2006, 42: 249-261) описали клиническую эффективность пимобендана относительно беназеприла для лечения клинически приобретенного предсердно-желудочкового клапанного заболевания у собак.

WO 2007/054514 относится к применению PDE-III ингибиторов, таких как пимобендан, для лечения асимптоматической (также известной как латентной или доклинической) сердечной недостаточности, однако без упоминания пациентов с асимптоматической (скрытой, доклинической) сердечной недостаточностью вследствие митрального порока сердца (MVD).

Haggstrom J и др. (J Vet Intern Med 2008, 22: 1124-1135) описали влияние пимобендана или гидрохлорида беназеприла на время выживания у собак с клинической застойной сердечной недостаточности, вызываемой встречающимся в природе миксоматозным митральным пороком сердца, однако без упоминания пациентов с асимптоматической (скрытой, доклинической) сердечной недостаточностью вследствие митрального порока сердца (MVD).

Summerfield NJ и соавторы (Summerfield NJ и др., J Vet Intern Med 2012, 26: 1337-1349) описали клиническое исследование эффективности пимобендана для предотвращения застойной сердечной недостаточности или внезапной смерти у доберман-пинчеров с доклинической дилатационной кардиомиопатией (DCM). Тем не менее, они ничего не указали относительно пациентов с асимптоматической (скрытой, доклинической) сердечной недостаточностью вследствие митрального порока сердца (MVD).

Haggstrom J и др. (J Vet Intern Med 2013, 27: 1452-1462) описали кратковременные гемодинамические и нейроэндокринные эффекты пимобендана и беназеприла у собак с клиническим миксоматозным митральным пороком сердца и застойной сердечной недостаточности. Тем не менее, они ничего не указали относительно пациентов с асимптоматической (скрытой, доклинической) сердечной недостаточностью вследствие митрального порока сердца (MVD).

Интернет-вебсайт www.epictrial.com относится к EPIC испытанию, исследованию определения эффектов пимобендана на замедление начала клинических симптомов застойной сердечной недостаточности вследствие митрального порока сердца (MVD). Тем не менее, на дату приоритета настоящей патентной заявки это испытание все еще проводится и никакие результаты исследования не были общественно доступны.

Тем не менее, в некоторых других публикациях описаны неблагоприятные сердечные воздействия лечения пимобенданом, такие как представленные ниже.

Schneider P и др. (Exp Toxic Pathol 1997, 49: 217-224) описали относительную сердечную токсичность в/в вводимого пимобендана самкам породы бигль.

Tissier R и соавторы (Tissier R и др., Cardiovascular Toxicology 2005, 5(1): 43-51) раскрыли неблагоприятные воздействия повышенной регургитации митрального клапана и гипертрофии миокарда у двух собак при долговременной (хронической) клинической терапии пимобенданом.

Amsallem E и др. (Cochrane Database Syst Rev 2005, 25: 1) обнаружили, что ингибиторы фосфодиэстеразы, такие как, в частности, пимобендан, связаны с существенным повышением на 17% уровня смертности у пациентов - людей и дополнительно существенно повышают сердечную смерть, внезапную смерть, аритмии и головокружение. Авторами был сделан вывод о том, что хроническое применение ингибиторов фосфодиэстеразы следует избегать у пациентов с сердечной недостаточностью.

Chetboul V и соавторы (Chetboul V и др., J Vet Intern Med 2007, 21: 742-753) показали результаты проспективного, контролируемого, слепого и рандомизированного исследования относительно сравнительных побочных сердечных эффектов монотерапии пимобендана и беназеприла у собак с умеренным дегенеративным асимптоматическим митральным пороком сердца.

Ouellet M и др. (J Vet Intern Med 2009, 23: 258-263) описали влияние пимобендана на эхокардиографические значения у собак асимптоматическим митральным пороком сердца. Тем не менее, в исследовании не удалось идентифицировать благоприятные долгосрочные изменения для тяжести митральной регургитации после добавления пимобендана к лечению с применением ингибитора ACE.

Таким образом, задачей, лежащей в основе настоящего изобретения, является обеспечение медицинского лечения, которое преодолевает проблемы известного уровня техники, описанные выше.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение охватывает применение пимобендана для уменьшения размера сердца и замедления начала клинических симптомов у пациента, страдающего от асимптоматической (скрытой, доклинической) сердечной недостаточности вследствие митрального порока сердца (MVD), предпочтительно асимптоматической (скрытой, доклинической) застойной сердечной недостаточности вследствие митрального порока сердца (MVD), более предпочтительно асимптоматической (скрытой, доклинической) застойной сердечной недостаточности вследствие миксоматозного митрального порока сердца (MMVD), где лечение пимобенданом приводит к уменьшению размера сердца, уже патологически увеличенного сердца пациента, и где лечение пимобенданом вызывает пролонгацию времени выживания

пациента по сравнению с лечением плацебо или лечением без применения пимобендана.

Преимущества медицинского(их) применения(й) пимобендана в соответствии с настоящим изобретением являются следующими:

- продлонгация доклинической (также известной как асимптоматической или латентной) фазы без проявления клинических симптомов застойной сердечной недостаточности,
- замедление начала (клинических симптомов) застойной сердечной недостаточности,
- повышение времени выживания леченых пациентов по сравнению с лечением плацебо,
- улучшение качества жизни леченых пациентов,
- уменьшение размера сердца леченых пациентов по сравнению с исходным уровнем (то есть до начала лечения),
- улучшение сердечной функции/выброса у леченых пациентов,
- уменьшение внезапной сердечной смерти/эвтаназии пациентов в связи с сердечными причинами,
- уменьшение риска достижения застойной сердечной недостаточности.

Любые ранее выраженные опасения относительно безопасности лекарственного средства должны быть рассеяны вследствие более длительного выживания, наблюдаемого в группе, получавшей пимобендан, при анализе смертности по любой причине. Отсутствует различие между группами в степени или типе потенциальных наблюдаемых побочных эффектов. Это несмотря на тот факт, что собаки в группе, получавшей пимобендан, проводили больше времени в исследовании, и, следовательно, у них был риск проявления побочных эффектов в течение более длительного времени.

Подробное описание изобретения

Перед более подробным описанием вариантов осуществления настоящего изобретения следует отметить, что, как используется в описании данного изобретения и в пунктах приложенной формулы изобретения, формы единственного числа включают формы множественного числа, если из контекста специально не очевидно другое.

Если специально не указано иначе, все технические и научные термины, используемые в настоящем изобретении, имеют такое же значение, как обычно подразумевается квалифицированным специалистом в данной области техники, к которой относится заявляемое изобретение. Все указанные диапазоны и значения могут колебаться от 1 до 5 %, если специально не указано иначе, или иным способом известны квалифицированному специалисту в данной области техники, следовательно, термин "приблизительно" обычно исключается из описания и формулы изобретения. Несмотря на то, что могут использоваться любые способы и материалы, сходные или эквивалентные описанным в настоящем изобретении, при практическом осуществлении или тестировании настоящего изобретения, далее описаны предпочтительные способы, устройства и материалы. Все публикации, указанные в настоящем изобретении, включены в данное описание в качестве ссылки для целей описания и раскрытия веществ, наполнителей, носителей и методологий, как описано в публикациях, которые следует использовать в связи изобретением. Ничто из содержащегося в настоящем документе не следует рассматривать как допущение, что изобретение предоставляет право датировать задним числом такое раскрытие с помощью предшествующего изобретения.

Термин "пациент", как используется ранее в настоящем изобретении и далее, относится к животному или особи, страдающему(ей) от (застойной) сердечной недостаточности. Термин "пациент" охватывает млекопитающих, таких как приматы, включая людей. Дополнительно к приматам можно лечить различных других млекопитающих в соответствии со способом согласно настоящему изобретению. Например, можно лечить таких млекопитающих, включая, но не ограничиваясь только ими, как лошади, собаки, коты или виды лошадиных, собачьих, кошачьих. Предпочтительными являются пациенты-люди, собаки, коты и лошади. Пациенты-люди представляют собой особь женского или мужского пола, которые страдают от сердечной недостаточности. Как правило, такие особи представляют собой детей, совершеннолетних молодых людей, взрослых или пожилых людей в возрасте от 6 до 80, предпочтительно в интервале от 30 до 65 лет. Наиболее предпочтительными являются собаки.

Термин "сердечная недостаточность", предпочтительно "застойная сердечная недостаточность", как используется ранее в настоящем изобретении и далее, относится к любому нарушению или заболеванию сократительной способности сердца. Клинические проявления являются, как правило, результатами изменения на клеточные и молекулярные компоненты сердца и на медиаторы, которые запускают гомеостатический контроль. Сердечная недостаточность, предпочтительно застойная сердечная недостаточность, как правило, сопровождается увеличением размера сердца и ухудшением сердечных функций.

Термин "уменьшение размера сердца", как используется ранее в настоящем изобретении и далее, относится к уменьшению размера сердца пациента, которое диагностируется с использованием эхокардиографии и которое может быть определено в соответствии с радиографическими методами, предложенными у James W. Buchanan и др. (Buchanan JW и др., J Am Vet Med Assoc 1995, 206(2), 194-199) и выражается в относительном измерении размера сердца по длине грудных позвонков. Предпочтительно относительный размер сердца указанного пациента уменьшается по меньшей мере на 5%, предпочтительно по меньшей мере на 10, 15, 20, 25% или по меньшей мере на 30%, по сравнению с исходным значением, то есть перед началом лечения пимобенданом, более предпочтительно в течение 10-100 дней, еще более предпочтительно приблизительно в течение 30-40 дней, наиболее предпочтительно приблизи-

тельно в течение 35 дней лечения с применением пимобендана.

Термин "асимптоматическая (скрытая, доклиническая) (застойная) сердечная недостаточность вследствие митрального порока сердца (MVD)", как используется ранее в настоящем изобретении и далее, относится к любому сократительному нарушению или заболеванию сердца, которое обусловлено/является вторичным относительно MVD - тем не менее, все еще без каких-либо клинических симптомов (застойной) сердечной недостаточности. В особенности он относится к сердечной недостаточности ISACHC класс I (класс IA и/или класс IB), NYHA класс I и ACVIM стадия B2.

Термины "замедление начала клинических симптомов" и "продлонгация времени до начала клинических симптомов" взаимозаменяемо используются ранее в настоящем изобретении и далее и относятся к периоду времени между диагностированием морфологических изменений сердца пациента до начала клинических симптомов сердечной недостаточности, предпочтительно застойной сердечной недостаточности, вследствие митрального порока сердца (MVD). В особенности они относятся к продлонгированию времени от еще асимптоматической (скрытой, доклинической) сердечной недостаточности ISACHC класс I (класс IA и/или класс IB), NYHA класс I и ACVIM стадия B2 до клинически проявляемой сердечной недостаточности, предпочтительно застойной сердечной недостаточности, ISACHC класс II и в дальнейшем до класса III (класс IIIA и/или класс IIIB), NYHA класс II, III и IV и ACVIM стадии C и D.

Для однозначного толкования во всем настоящем изобретении термины для медицинских показаний "митральный порок сердца (MVD)", "миксоматозный митральный порок сердца (MMVD)", "хронический порок клапана сердца (CVHD)", "хроническое заболевание клапанного аппарата сердца (CVD)" и "недостаточность клапанов предсердий и желудочков (AVVI)" все используются взаимозаменяемо. Как для ISACHC класс I (класс IA и/или класс IB), NYHA класс I и ACVIM стадия B2 сердечной недостаточности, все они являются синонимами друг с другом и имеют идентичное медицинское значение.

Термин "уменьшение риска достижения застойной сердечной недостаточности", как используется ранее в настоящем изобретении и далее, относится к относительному риску ощущения клинического признака сердечной недостаточности, предпочтительно застойной сердечной недостаточности. Предпочтительно относительный риск уменьшается по меньшей мере на 5%, предпочтительно по меньшей мере на 10, 15, 20, 25% или по меньшей мере на 30%.

Термин "эффективное количество", как используется в настоящем изобретении, обозначает количество, эффективное для достижения уменьшения размера сердца у пациентов с асимптоматической (скрытой, доклинической) сердечной недостаточностью (HF) вследствие митрального порока сердца (MVD), и для достижения замедления начала клинических симптомов у пациентов с асимптоматической (скрытой, доклинической) HF вследствие MVD, предпочтительно застойной сердечной недостаточности, у пациентов с асимптоматической (скрытой, доклинической) HF вследствие MVD, когда пимобендан вводят в единичной дозированной форме.

В одном аспекте настоящее изобретение относится к применению пимобендана в соответствии с указанными ранее и ниже в настоящем изобретении раскрытыми аспектами и предпочтительными вариантами осуществления, где асимптоматическая (скрытая, доклиническая) сердечная недостаточность вследствие митрального порока сердца (MVD), предпочтительно асимптоматической (скрытой, доклинической) застойной сердечной недостаточности вследствие митрального порока сердца MVD, более предпочтительно асимптоматической (скрытой, доклинической) застойной сердечной недостаточности вследствие миксоматозного митрального порока сердца (MMVD) представляет собой стадию ISACHC класс I, предпочтительно ISACHC класс IA или класс IB, более предпочтительно стадию ISACHC класс IB, NYHA класс I и ACVIM стадию B2.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению пимобендана в соответствии с указанными ранее и ниже в настоящем изобретении раскрытыми аспектами и предпочтительными вариантами осуществления, где лечение пимобенданом приводит к уменьшению размера сердца уже патологически увеличенного сердца пациента. Другими словами, такой пациент страдает от асимптоматической (скрытой, доклинической) сердечной недостаточности вследствие митрального порока сердца (MVD) согласно ISACHC класс I (класс IA и/или класс IB), NYHA класс I и ACVIM стадия B2 и уже имеет патологически увеличенное сердце (например, видимое с помощью эхокардиографии), но у него еще не проявляется каких-либо клинических симптомов сердечной недостаточности, предпочтительно застойной сердечной недостаточности.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению пимобендана в соответствии с указанными ранее и ниже в настоящем изобретении раскрытыми аспектами и предпочтительными вариантами осуществления, где лечение пимобенданом вызывает продлонгацию времени выживания пациента по сравнению с лечением плацебо или лечением без применения пимобендана. В этой связи лечение без применения пимобендана относится к сравнительному лечению, где соответствующая группа пациентов получает активный фармацевтический компонент, отличающийся от пимобендана, вместо пимобендана или плацебо. Предпочтительно такое лечение пимобенданом вызывает продлонгацию времени выживания пациента по меньшей мере на 30 дней, более предпочтительно по меньшей мере на 2 месяца, еще более предпочтительно по меньшей мере на 3 месяца, еще более предпочтительно по меньшей мере на 4 месяца, еще более предпочтительно по меньшей мере на 5 месяцев, еще более предпочтительно по меньшей

мере на 6 месяцев, еще более предпочтительно по меньшей мере на 7 месяцев, еще более предпочтительно по меньшей мере на 8 месяцев, еще более предпочтительно по меньшей мере на 9 месяцев, еще более предпочтительно по меньшей мере на 10 месяцев, еще более предпочтительно по меньшей мере на 11 месяцев, еще более предпочтительно по меньшей мере на 12 месяца, еще более предпочтительно по меньшей мере на 13 месяца, еще более предпочтительно по меньшей мере на 14 месяца, еще более предпочтительно по меньшей мере на 15 месяцев по сравнению с лечением плацебо или лечением без применения пимобендана.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению пимобендана в соответствии с указанными ранее и ниже в настоящем изобретении раскрытыми аспектами и предпочтительными вариантами осуществления, где лечение пимобенданом вызывает пролонгацию доклинической фазы без проявления клинических симптомов застойной сердечной недостаточности, вызывает замедление начала (клинических симптомов) застойной сердечной недостаточности, увеличивает время выживания леченых пациентов по сравнению с лечением плацебо, улучшает качество жизни леченых пациентов, приводит к уменьшению размера сердца леченых пациентов по сравнению с исходным уровнем (то есть до начала лечения), улучшает сердечную функцию/выброс у леченых пациентов, уменьшает внезапную сердечную смерть/эвтаназию пациентов в связи с сердечными причинами и/или уменьшает риск достижения застойной сердечной недостаточности.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению пимобендана в соответствии с указанными ранее и ниже в настоящем изобретении раскрытыми аспектами и предпочтительными вариантами осуществления, где пациент представляет собой млекопитающего, предпочтительно человека, собаку, кошку или лошадь, более предпочтительно собаку.

Схема приема для пимобендана будет, несомненно, изменяться в зависимости от известных факторов, таких как фармакодинамические характеристики и его метод и путь введения; видов, возраста, пола, состояния здоровья, медицинского состояния, и веса реципиента; природы и выраженности симптомов; вида сопутствующего лечения; частоты лечения; пути введения, функции почек и печени пациента и желательного эффекта. Лечащий врач или ветеринар может определить и назначить эффективное количество лекарственного средства, необходимого для предотвращения, противодействия, замедления или остановки прогрессирования нарушения.

В качестве базового руководства суточная пероральная доза пимобендана, при использовании для указанных эффектов, будет находиться в диапазоне от 0,2 до 0,6 мг/кг веса тела SID, в особенности от 0,2 до 0,6 мг/кг веса тела пимобендана, вводимого в сутки (EU) и 0,5 мг/кг веса тела пимобендана, вводимого в сутки (US).

Предпочтительно суточную дозу пимобендана вводят в виде двух доз от 0,1 до 0,3 мг/кг веса тела, предпочтительно двух доз от 0,1 до 0,3 мг/кг веса тела каждые 12 ч (EU), более предпочтительно двух доз 0,25 мг/кг веса тела каждые 12 ч (USA).

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к применению пимобендана в соответствии с указанными ранее и ниже в настоящем изобретении раскрытыми аспектами и предпочтительными вариантами осуществления, где пимобендан вводят в суточной дозе от 0,2 до 0,6 мг/кг веса тела SID, в особенности от 0,2 до 0,6 мг/кг веса тела пимобендана, вводимого в сутки (EU), и 0,5 мг/кг веса тела пимобендана, вводимого в сутки (US).

Предпочтительно суточную дозу пимобендана вводят в виде двух доз от 0,1 до 0,3 мг/кг веса тела, предпочтительно двух доз от 0,1 до 0,3 мг/кг веса тела каждые 12 ч (EU), более предпочтительно двух доз 0,25 мг/кг веса тела каждые 12 ч (USA).

В соответствии с другим аспектом настоящего изобретения пимобендан вводят в комбинации с по меньшей мере одним вторым активным фармацевтическим компонентом (API). Такой по меньшей мере один второй API может быть выбран из группы, включающей уменьшители постнагрузки (артериодилататоры), такие как ингибиторы ACE, уменьшители преднагрузки (венодилататоры), такие как диуретики, ингибиторы агрегации тромбоцитов, бета-блокаторы и антагонисты ангиотензина II, антагонисты альдостерона, прогивоаритмические агенты (если происходят аритмии) и/или диуретики, в особенности

где ингибитор ACE может быть выбран из группы, включающей омапатрилат, MDL100240, алацеприл, беназеприл, каптоприл, цилазаприл, делаприл, эналаприл, эналаприлат, фозиноприл, фозиноприлат, имидаприл, лизиноприл, периндоприл, хинаприл, рамиприл, рамиприлат, саралазин ацетат, темокаприл, трандолаприл, трандолаприлат, церанаприл, мозксиприл, хинаприлат и/или спираприл; и/или

где уменьшитель постнагрузки (артериодилататор) может быть выбран из группы, включающей гидралазин, блокаторы кальциевых каналов дилтиазем, верапамил, и амлодипин, нитропруссид, и ингибиторы фосфодиэстеразы, такие как силденафил; и/или

где бета-блокатор может быть выбран из группы, включающей бисопролол, карведилол, метопролол, пропранолол, атенолол, эсмолол, и/или тимолол; и/или

где ингибитор агрегации тромбоцитов может быть выбран из группы, включающей аспирин, клопидогрель, ингибиторы фактора Ха, гепарин, и низкомолекулярные гепарины; и/или

где антагонист ангиотензина II может быть выбран из группы, включающей саралазин ацетат, кандесартан, цилексетил, валсартан, кандесартан, лосартан калия, эпросартан, ирбесартан, тазосартан, поми-

сартан и/или телмисартан ; и/или

где антагонист альдостерона может быть выбран из группы, включающей спиронолактон, триамтерен, эплеренон, канренон, канренон калия; и/или

где противоаритмические агенты могут быть выбраны из группы, включающей амиодарон, бетрилий, дизопирамид, дофетилид, флекаинид, ибутилид, мексилетин, токаинид, прокаинамид, лидокаин, пропафенон, дилтиазем, верапамил, дигоксин, дигиталис, хинидин и/или соталол; и/или

где диуретик может быть выбран из группы, включающей фуросемид, спиронолактон, торасемид, буметанид, этакриновая кислота, азосемид, музолимин, пиретанид, трипамид, бендрофлуметазид, хлортиазид, гидрохлортиазид, гидрофлуметиазид, метихлортиазид, политиазид, трихлорметиазид, хлортиалидон, индапамид, метолазон, хинетазон, этозолин, триамтерен и/или амилорид; и/или

где агент-уменьшитель преднагрузки (венодилататор) может быть выбран из группы, включающей нитроглицерин, нитропруссид, и изосорбид; и/или

где средства с положительным инотропным действием могут быть выбраны из группы, включающей добутамин, дигоксин, дигиталис, допамин, амринон, и милринон; и/или

где блокаторы активируемых гиперполяризацией управляемых циклическими нуклеотидами каналов (HCN) или средства с отрицательным хронотропным действием могут быть выбраны из группы, включающей цилобрадин, ивабрадин, и аденозин.

Предпочтительно пимобендан вводят совместно с одним или несколькими API, выбранными из группы, включающей один или несколько ингибиторов ACE и один или несколько диуретиков.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к применению пимобендана в соответствии с указанными ранее и ниже в настоящем изобретении раскрытыми аспектами и предпочтительными вариантами осуществления, где пимобендан вводят перед, во время или после введения одного или нескольких дополнительных активных фармацевтических компонентов, выбранных из группы, включающей ингибиторы ACE, предпочтительно беназеприл; и диуретики, предпочтительно фуросемид. Более предпочтительно пимобендан вводят одновременно с беназеприлом и фуросемидом.

Пимобендан может вводиться в пероральных дозированных формах, таких как таблетки, жевательные таблетки, жвачки, капсулы (каждая из которых включает препараты с замедленным высвобождением или с высвобождением в течение времени), пилюли, порошки, гранулы, эликсиры, настойки, суспензии, растворы, сиропы и эмульсии. Он также может вводиться во внутривенной (болус или инфузия), внутривенной, подкожной или внутримышечной форме, все такие дозированные формы хорошо известны квалифицированному специалисту в данной области техники. Он может вводиться самостоятельно, но обычно будет вводиться с фармацевтическим носителем, выбранным на основании данного пути введения и стандартной фармацевтической практики.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению пимобендана в соответствии с указанными ранее и ниже в настоящем изобретении раскрытыми аспектами и предпочтительными вариантами осуществления, где пимобендан вводят перорально или парентерально, предпочтительно перорально, более предпочтительно перорально в форме таблетки или капсулы, наиболее предпочтительно перорально в форме таблетки.

Пимобендан может вводиться в интраназальной форме путем местного применения подходящих интраназальных наполнителей или с помощью трансдермальных путей, используя трансдермальные кожные пластыри. При введении в форме трансдермальной системы доставки дозировка при введении будет, несомненно, непрерывной, а не периодической на всем протяжении схемы введения.

Пимобендан типично вводят в смеси с подходящими фармацевтическими разбавителями, наполнителями и/или носителями (обобщенно обозначаемыми в настоящем изобретении как фармацевтические носители), подходяще выбранными по отношению к предназначенной форме введения, то есть пероральные таблетки, капсулы, эликсиры, сиропы и др., и согласующиеся с общепринятыми фармацевтическими практиками.

Например, для перорального введения в форме таблетки или капсулы активный компонент лекарственного средства можно комбинировать в пероральном, нетоксичном, фармацевтически приемлемым, инертным носителем, таким как лактоза, крахмал, сахароза, глюкоза, метил целлюлоза, стеарат магния, дикальций фосфат, сульфат кальция, маннит, сорбит и другие; для перорального введения в жидкой форме компоненты перорального лекарственного средства можно комбинировать с любым пероральным, нетоксичным, фармацевтически приемлемым инертным носителем, таким как этанол, глицерин, вода, и другие. Кроме того, если это является желательным или необходимым, то в смесь также могут быть включены подходящие связующие, смазывающие вещества, средства для улучшения распадаемости таблеток и красители. Подходящие связующие включают крахмал, желатин, природные сахара, такие как глюкоза или бета-лактоза, сахаристые вещества из кукурузы, природные и синтетические камеди, такие как гуммиарабик, трагакант, или альгинат натрия, карбоксиметилцеллюлоза, полиэтиленгликоль, воски и другие. Смазывающие вещества, используемые в этих дозированных формах, включают олеат натрия, стеарат натрия, стеарат магния, бензоат натрия, ацетат натрия, хлорид натрия и другие. Дезинтеграторы включают, но не ограничиваясь только ими, крахмал, метил целлюлозу, агар, бентонит, ксантановую камедь и другие.

Пимобендан также может вводиться в форме липосомных систем доставки, таких как небольшие моноламеллярные везикулы, большие моноламеллярные везикулы и многоламеллярные везикулы. Липосомы могут быть образованы из различных фосфолипидов, таких как холестерин, стеариламин или фосфатидилхолина.

Пимобендан также может вводиться в покрытой липидом форме как часть твердого фармацевтического препарата (см., например, WO 2015/082389).

Пимобендан также может быть связан с растворимыми полимерами в качестве нацеливаемых носителей лекарственных средств. Такие полимеры могут включать поливинилпирролидон, пирановый сополимер, полигидроксипропилметакриламид-фенол, полигидроксизтиласпартамидфенол или полиэтилен оксидполилизин, замещенный пальмитоильными остатками.

Кроме того, пимобендан может быть связан с классом биоразлагаемых полимеров, погодных для обеспечения контролируемого высвобождения лекарственного средства, например полимолочной кислоты, полигликолевой кислоты, сополимерами полимолочной и полигликолевой кислоты, полиэпсилон капролактоном, полигидрокси масляной кислотой, полиортоэфирами, полиацеталами, полидигидропиранами, полицианоацилатами и перекрестно-сшитыми или амфипатическими блок-сополимерами гидрогелей.

Дозуемые формы (фармацевтические композиции), подходящие для введения, могут содержать от приблизительно 1 до приблизительно 100 мг активного компонента на единицу дозирования.

В этих фармацевтических композициях активный компонент обычно будет присутствовать в количестве приблизительно 0,5-95% по весу на основании общего веса композиции.

Желатиновые капсулы могут содержать активный компонент и порошкообразные носители, такие как лактоза, крахмал, производные целлюлозы, стеарат магния, стеариновая кислота и другие. Сходные разбавители могут использоваться для получения спрессованных таблеток. Как таблетки, так и капсулы могут быть приготовлены в виде продуктов с пролонгированным высвобождением для обеспечения непрерывного высвобождения лекарственного средства в течение периода несколько часов. Спрессованные таблетки могут быть покрыты сахарной оболочкой или пленочным покрытием для маскирования любого неприятного вкуса и защиты таблетки от воздействия воздуха или кишечнорастворимым покрытием для селективного разложения в желудочно-кишечном тракте.

Жидкие дозированные формы для перорального введения могут содержать краситель и ароматизатор для повышения приемлемости для пациента.

В целом подходящими носителями для парентеральных растворов являются вода, подходящее масло, солевой раствор, водная декстроза (глюкоза) и соответствующие сахарные растворы гликоли, такие как пропилен гликоль или полиэтиленгликоли. Растворы для парентерального введения предпочтительно содержат водорастворимую соль активного компонента, подходящие стабилизирующие агенты и, при необходимости, буферные вещества. Противоокислительные агенты, такие как бисульфит натрия, сульфит натрия или аскорбиновая кислота, либо отдельно или в комбинации, являются подходящими стабилизирующими средствами. Также используются лимонная кислота и ее соли и натрий EDTA. Дополнительно парентеральные растворы могут содержать консерванты, такие как хлорид бензалкония, метил-или пропил-парабен, и хлорбутанол.

Подходящие фармацевтические носители описаны в Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, стандартном эталонном тексте в этой области.

Если два или больше вышеуказанных вторых API вводятся с пимобенданом, то типично количество каждого компонента в типичной суточной дозе и типичной дозированной форме может быть уменьшено относительно используемой дозировки API при введении отдельно, с учетом аддитивного или синергического эффекта API при введении в комбинации.

В особенности, если обеспечивается единичная дозированная единица, то существует возможность химического взаимодействия между комбинированными API. Для этого, если пимобендан и по меньшей мере одно второе API комбинируются в единичной дозированной единице, то они приготавливаются таким образом, что, несмотря на то, что API объединены в единичной дозированной единице, физический контакт между API минимизирован (то есть уменьшен). Например, одно API может быть покрыто кишечнорастворимой оболочкой. С помощью покрытия кишечнорастворимой оболочкой одного из API представляется возможным не только минимизировать контакт между комбинированными API, но также предоставляется возможность контролировать высвобождение одного из этих компонентов в желудочно-кишечном тракте таким образом, что один из этих компонентов не высвобождается в желудке, а вместо этого высвобождается в кишечнике. Одно из API также может быть покрыто оболочкой из материала, который обуславливает пролонгированное высвобождение при прохождении желудочно-кишечного тракта и также служит для минимизации физического контакта между комбинированными API.

Кроме того, компонент, обуславливающий замедленное высвобождение, может быть дополнительно покрыт кишечнорастворимой оболочкой таким образом, что высвобождение этого компонента происходит только в кишечнике. Еще другой подход включает приготовление комбинированного продукта, в котором один компонент покрыт оболочкой из полимера с замедленным высвобождением и/или полимером с высвобождением в кишечнике, а другой компонент также покрыт оболочкой из полимера, такого как гидроксипропилметилцеллюлоза низкой степени вязкости (HPMC) или других подходящих материа-

лов, известных в данной области, для дополнительного разделения активных компонентов. Полимерное покрытие служит для образования дополнительного барьера для препятствования взаимодействия с другим компонентом.

Примеры

Последующие примеры служат для дальнейшей иллюстрации настоящего изобретения; но в то же время они не должны рассматриваться как ограничивающие объем изобретения, раскрытого в настоящем документе.

Пример 1. Данные промежуточного анализа.

В предшествующих исследованиях предполагали, что лечение пимобенданом существенно уменьшает летальность и заболеваемость у собак с СНФ. Потенциальное преимущество лечения пимобенданом для замедления прогрессирования асимптоматической (скрытой, доклинической) сердечной недостаточности у собак вследствие митрального порока сердца (MVD) не было до настоящего времени показано.

Пимобендан представляет собой бензимидазопиридазинон с эффективным инотропным и сосудорасширяющим эффектом. Его комбинированный эффект уменьшения преднагрузки и постнагрузки, совместно с положительной инотропной поддержкой, приводит к уменьшению размера сердца и давления наполнения в сердцах собак с латентной сердечной недостаточностью вследствие митрального порока сердца.

Введение пимобендана собакам, страдающим от асимптоматической (скрытой, доклинической) сердечной недостаточности вследствие митрального порока сердца (MVD), пролонгирует время до начала клинических признаков застойной сердечной недостаточности приблизительно на 359 дней (12,0 месяцев) по сравнению с плацебо и увеличивает время выживания (смертность по любой причине) приблизительно на 168 дней (5,6 месяцев) по сравнению с плацебо. Следовательно, лечение собак на доклинической фазе сердечной недостаточности приводит к улучшенному исходу заболевания.

Пример 2. Предварительный анализ результатов конечного исследования.

Предварительный анализ конечных результатов слепого, плацебо контролируемого исследования 360 собак показал, что введение пимобендана собакам с MMVD и эхокардиографически и радиографически подтвержденной кардиомегалией приводит к пролонгации доклинического периода и является безопасным и хорошо переносимым.

Среднее время до первичной конечной точки составляет 1228 дней (95% ДИ 856 - НД) в группе с пимобенданом и 766 дней (95% ДИ 667-875) в группе с плацебо ($P=0,038$). Пролонгация доклинического периода приблизительно на 15 месяцев представляет собой существенное клиническое преимущество.

Общая выживаемость, как определяется по смертности по любой причине, также является существенно большей в группе с пимобенданом по сравнению с плацебо группой ($P=0,012$), и это также представляет собой существенное клиническое преимущество.

Пимобендан также вызывает уменьшение размера сердца по сравнению с плацебо группой при измерении в течение первых 35 дней исследования ($P<0,0001$).

Конечные результаты исследования были опубликованы за это время (Boswood A и др., *J Vet Intern Med* 2016, 30(6): 1765-1779).

Пример 3. Уменьшение размера сердца.

Сумму размеров сердца по длине грудных позвонков, другое измерение размера сердца получали через регулярные интервалы - каждые восемь месяцев - от тех животных, которые оставались в исследовании. Существуют различные пути, при которых может быть осуществлено сравнение между группами. Наиболее используемым путем является обобщение и сравнение средней оценки размера сердца по длине грудных позвонков в каждой группе для периода, в течение которого проводится исследование, для получения значения "площадь под кривой", которое представляет собой единичную обобщенную статистику для каждой собаки, от которой были получены более двух измерений [Matthews JN и др., *VMJ* 1990, 300(6719): 230-235]. Этот метод использовался ранее в ветеринарных исследованиях [Haggstrom J и др., *J Vet Intern Med* 2013, 27(6): 1441-1451].

Если рассчитывается средняя оценка размера сердца по длине грудных позвонков для обеих групп для периода, в течение которого проводится исследование, и сравнивается между группами, то получают следующие результаты.

Таким образом, можно сделать выводы о том, что средняя оценка размера сердца по длине грудных позвонков для собак, оставшихся в исследовании, при усреднении по полной продолжительности исследования, приблизительно на 0,35 позвонка ниже для собак, получавших пимобендан (в таблице). Таким образом, эхокардиографические результаты показывают острое уменьшение размера сердца, которое становится заметным через один месяц. Радиографические данные указывают на то, что различия размера сердца продолжают существовать, если измерение размера сердца усреднено по периоду, в течение которого проводится исследование.

	<i>Группа</i>	<i>Среднее значение</i>	<i>Межквартильный размах</i>	<i>P-значение для сравнения</i>
<i>VHS</i>	<i>Плацебо</i>	<i>11,90</i>	<i>11,38 -12,42</i>	<i>P = 0,0009</i>
<i>VHS</i>	<i>Пимобendan</i>	<i>11,54</i>	<i>11,05 -12,16</i>	

Ссылки.

- (1) Amsallem E и др., *Cochrane Database Syst Rev* 2005, 25: 1
- (2) Boswood A и др., *J Vet Intern Med* 2016, 30(6): 1765-1779
- (3) Buchanan JW и др., *J Am Vet Med Assoc* 1995, 206(2), 194-199
- (4) Chetboul V и др., *J Vet Intern Med* 2007, 21: 742-753
- (5) EP 0 008 391
- (6) Häggström J и др., *J Vet Intern Med* 2008, 22: 1124-1135
- (7) Häggström J и др., *J Vet Intern Med* 2013, 27(6): 1441-1451
- (8) Häggström J и др., *J Vet Intern Med* 2013, 27: 1452-1462
- (9) Lombard CW и др., *J Am Anim Hosp Assoc* 2006, 42: 249-261
- (10) Matthews JN и др., *BMJ* 1990, 300(6719): 230-235
- (11) Ouellet M и др., *J Vet Intern Med* 2009, 23: 258-263
- (12) Schneider P и др., *Exp Toxic Pathol* 1997, 49: 217-224
- (13) Summerfield NJ и др., *J Vet Intern Med* 2012, 26: 1337-1349
- (14) Tissier R и др., *Cardiovascular Toxicology* 2005, 5(1): 43-51
- (15) WO 2005/092343
- (16) WO 2007/054514
- (17) WO 2015/082389
- (18) www.epictrial.com

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение пимобендана для уменьшения размера сердца и замедления начала клинических симптомов у пациента, страдающего от асимптоматической (скрытой, доклинической) сердечной недостаточности вследствие митрального порока сердца (MVD), где лечение пимобенданом приводит к уменьшению размера сердца уже патологически увеличенного сердца пациента и где лечение пимобенданом вызывает пролонгацию времени выживания пациента по сравнению с лечением плацебо или лечением без применения пимобендана.

2. Применение по п.1, где пациент страдает от асимптоматической (скрытой, доклинической) застойной сердечной недостаточности вследствие митрального порока сердца (MVD), предпочтительно асимптоматической (скрытой, доклинической) застойной сердечной недостаточности вследствие миксоматозного митрального порока сердца (MMVD).

3. Применение по любому из пп.1, 2, где асимптоматическая (скрытая, доклиническая) сердечная недостаточность вследствие митрального порока сердца (MVD), предпочтительно асимптоматическая (скрытая, доклиническая) застойная сердечная недостаточность вследствие митрального порока сердца (MVD), более предпочтительно асимптоматическая (скрытая, доклиническая) застойная сердечная недостаточность вследствие миксоматозного митрального порока сердца (MMVD) представляет собой стадию ISACHC класс I, предпочтительно ISACHC класс IA или класс IB, более предпочтительно стадию ISACHC класс IB, NYHA класс I и ACVIM стадию B2.

4. Применение по любому из пп.1-3, где лечение пимобенданом приводит к уменьшению размера сердца уже патологически увеличенного сердца пациента по меньшей мере на 5%, более предпочтительно по меньшей мере на 10, 15, 20, 25% или по меньшей мере на 30%, уменьшение по сравнению с исходным уровнем, то есть перед началом лечения пимобенданом, предпочтительно в течение 10-100 дней, более предпочтительно приблизительно в течение 30-40 дней, наиболее предпочтительно приблизительно в течение 35 дней лечения с применением пимобендана.

5. Применение по любому из пп.1-4, где лечение пимобенданом вызывает пролонгацию времени выживания пациента по сравнению с лечением плацебо или лечением без применения пимобендана по меньшей мере на 30 дней, более предпочтительно по меньшей мере на 2 месяца, еще более предпочти-

тельно по меньшей мере на 3 месяца, еще более предпочтительно по меньшей мере на 4 месяца, еще более предпочтительно по меньшей мере на 5 месяцев, еще более предпочтительно по меньшей мере на 6 месяцев, еще более предпочтительно по меньшей мере на 7 месяцев, еще более предпочтительно по меньшей мере на 8 месяцев, еще более предпочтительно по меньшей мере на 9 месяцев, еще более предпочтительно по меньшей мере на 10 месяцев, еще более предпочтительно по меньшей мере на 11 месяцев, еще более предпочтительно по меньшей мере на 12 месяцев, еще более предпочтительно по меньшей мере на 13 месяцев, еще более предпочтительно по меньшей мере на 14 месяцев, еще более предпочтительно по меньшей мере на 15 месяцев.

6. Применение по любому из пп.1-5, где лечение пимобенданом вызывает пролонгацию доклинической фазы без проявления клинических симптомов застойной сердечной недостаточности, вызывает замедление начала (клинических симптомов) застойной сердечной недостаточности, увеличивает время выживания леченых пациентов по сравнению с лечением плацебо, улучшает качество жизни леченых пациентов, приводит к уменьшению размера сердца леченых пациентов по сравнению с исходным уровнем (то есть до начала лечения), улучшает сердечную функцию/выброс у леченых пациентов, уменьшает внезапную сердечную смерть/эвтаназию пациентов в связи с сердечными причинами и/или уменьшает риск достижения застойной сердечной недостаточности.

7. Применение по любому из пп.1-6, где пациент представляет собой млекопитающего, предпочтительно человека, собаку, кошку или лошадь, более предпочтительно собаку.

8. Применение по любому из пп.1-7, где пимобендан вводят в суточной дозе от 0,2 до 0,6 мг/кг веса тела, предпочтительно 0,5 мг/кг веса тела.

9. Применение по п.8, где суточную дозу пимобендана вводят в виде двух доз от 0,1 до 0,3 мг/кг веса тела, предпочтительно двух доз от 0,1 до 0,3 мг/кг веса тела каждые 12 ч, более предпочтительно двух доз 0,25 мг/кг веса тела каждые 12 ч.

10. Применение по любому из пп.1-9, где пимобендан вводят перорально или парентерально, предпочтительно перорально, более предпочтительно перорально в форме таблетки или капсулы, наиболее предпочтительно перорально в форме таблетки.

11. Применение по любому из пп.1-10, где пимобендан вводят перед, во время или после введения одного или нескольких дополнительных активных фармацевтических компонентов, выбранных из группы, включающей ингибиторы АСЕ, предпочтительно беназеприл; и диуретики, предпочтительно фуросемид.

12. Применение по п.11, где пимобендан вводят одновременно с беназеприлом и/или фуросемидом, предпочтительно беназеприлом и фуросемидом.

