(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202191809 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.11.02

(22) Дата подачи заявки
2019.12.23

(51) Int. Cl. ***A61K 31/506*** (2006.01)
A61K 31/337 (2006.01)
A61K 31/357 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/4523 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/7068 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)
A61P 35/04 (2006.01)
G01N 33/50 (2006.01)

(54) ИНГИБИТОРЫ CSF1R ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ РАКА

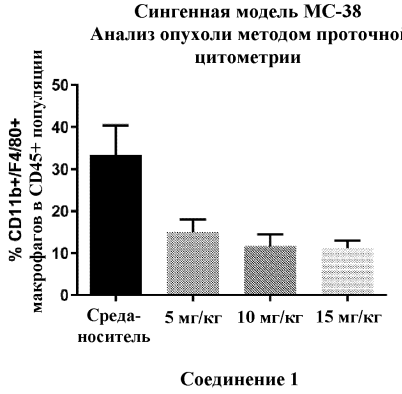
(31) **62/786,105; 62/926,341; 62/933,830**
(32) **2018.12.28; 2019.10.25; 2019.11.11**
(33) **US**
(86) **PCT/US2019/068311**
(87) **WO 2020/139828 2020.07.02**

(71) Заявитель:
ДЕСИФЕРА ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ЭлЭлСи (US)

(72) Изобретатель:
Флинн Дэниел Л., Смит Брайан Д., Сото Родриго Руис, Куида Кейсуке (US)

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

(57) В изобретении описаны ингибиторы CSF1R для применения в способах лечения видов рака и других опухолей, связанных с пониженной пролиферацией, истощением или реполяризацией ассоциированных с опухолью макрофагов (TAM), и лечение ассоциированных нарушений, включающих теносиновиальную гигантоклеточную опухоль (TGCT) и теносиновиальную гигантоклеточную опухоль диффузного типа (DTGCT).



202191809 A1

202191809 A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-569004EA/032

ИНГИБИТОРЫ CSF1R ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ РАКА

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Данная заявка заявляет приоритет по заявке на патент США № 62/786105, поданной 28 декабря 2018 г., заявке на патент США № 62/926341, поданной 25 октября 2019 г., и заявке на патент США № 62/933830, поданной 11 ноября 2019 г., содержание которых включено в данной документ посредством ссылки во всей их полноте.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002] Рецептор колониестимулирующего фактора 1 (CSF1R) и его лиганд, колониестимулирующий фактор 1 (CSF1), вместе образуют линейную зависимость развития и дифференциации из моноцитов нормальных макрофагов. Сами по себе ассоциированные с опухолью макрофаги (TAM) являются зависимыми от киназной активности CSF1R (также известного как FMS) для осуществления пролиферации и поддержания их дифференцированного состояния и иммуносупрессивного фенотипа. Роль TAM в способствовании формирования инвазивного и иммуносупрессивного микроокружения опухоли является точно установленной. TAM опосредует рост, ангиогенез, инвазивность, образование метастазов и иммуносупрессию опухоли посредством секреции разнообразных цитокинов или других растворимых факторов и ответа на них. TAM «обучаются» в опухолях осуществлению ухода от иммунного надзора путем ослабления иммунного ответа, опосредованного цитотоксическими Т-клетками, защищая таким образом опухоль от уничтожения Т-клетками. Например, TAM экспрессируют PD-L1, известную иммуносупрессивную контрольную точку, которая индуцирует толерантность у Т-клеток.

[0003] В клинической практике приобрели распространение несколько ингибиторов, нацеленных на CSF1R, в качестве средств терапии с прямым противоопухолевым действием и потенциальных иммунотерапевтических средств. Многие из таких лекарственных средств также ингибируют близкородственные рецепторные тирозинкиназы типа III, - KIT, PDGFRα/β и FLT3, - что может ограничивать их применимость из-за нецелевой токсичности. Антитела, нацеленные на CSF1R, являются намного более специфичными, но при этом кроме прочих недостатков приводят к более чем 10000-кратному повышению уровней CSF1, лиганда CSF1R, в плазме крови благодаря блокаде выведения CSF1.

[0004] Теносиновиальная гигантоклеточная опухоль (TGCT) представляет собой пролиферативное и воспалительное заболевание, которое включает элементы, ранее известные как пигментный виллонодулярный синовит (PVNS) и гигантоклеточная опухоль сухожильных влагалищ (GCTTS), внутрисуставные или внесуставные. Оно представляет собой редкое неопластическое заболевание суставов или сухожильных влагалищ с деструктивной пролиферацией мононуклеарных клеток, подобных синовиальным клеткам, смешанных с многоядерными гигантскими клетками, пенистыми

клетками, сидерофагами и воспалительными клетками. Существует два типа TGCT: локализованная или узелковая форма (где опухоль затрагивает сухожилия, которые удерживают сустав, или находятся в одной области сустава) и диффузная форма (где затрагивается вся выстилка сустава). Лечение состоит в вырезании опухоли хирургическими методами. Однако, часто в случае диффузной формы TGCT выполнение краевой резекции затруднено, что приводит к высокому уровню возникновения рецидивов. Она может характеризоваться сверхэкспрессией CSF1.

[0005] Существует необходимость в селективных низкомолекулярных ингибиторах CSF1R, которые являлись бы применимыми для лечения нарушений, ассоциированных с пролиферацией TAM, в том числе солидных опухолей при разных видах рака, и лечения мезенхимальных опухолей, в том числе TGCT и теносиновиальной гигантоклеточной опухоли диффузного типа (DTGCT).

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

[0006] В частности, в данном документе предусмотрены способы лечения нарушений, таких как теносиновиальные гигантоклеточные опухоли и/или виды рака, у пациента, нуждающегося в этом, включающие пероральное введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения, представляющего собой 2-(изопропиламино)-3-метил-5-(6-метил-5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)пиримидин-4(3H)-он или его фармацевтически приемлемую соль.

[0007] Например, в данном документе описан способ лечения рака, выбранный из группы, состоящей из солидных опухолей, острого миелоидного лейкоза, миелодиспластического синдрома, острого лимфоцитарного лейкоза и хронического лимфоцитарного лейкоза, у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения, представляющего собой 2-(изопропиламино)-3-метил-5-(6-метил-5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)пиримидин-4(3H)-он или его фармацевтически приемлемую соль, где введение предусматривает: введение нагрузочной дозы соединения ежедневно в течение первого периода времени и введение поддерживающей дозы соединения один раз в неделю, два раза в неделю (также описано как дважды в неделю) или три раза в неделю в течение второго периода времени.

[0008] Настоящее изобретение также предусматривает способ лечения опухолей, например GCTTS, PVNS, TGCT или DTGCT, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения, представляющего собой 2-(изопропиламино)-3-метил-5-(6-метил-5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)пиримидин-4(3H)-он или его фармацевтически приемлемую соль, где введение предусматривает: введение нагрузочной дозы соединения ежедневно в течение первого периода времени; и введение поддерживающей дозы соединения один раз в неделю, два раза в неделю или три раза в неделю в течение второго периода времени.

[0009] Способ ингибирования пролиферации клетки, в отношении которой известно, что она экспрессирует рецептор, представляющий собой рецептор

колониестимулирующего фактора 1 (CSF1R) или его лиганды, колониестимулирующий фактор 1 (CSF1) или интерлейкин (IL) 34 у пациента, нуждающегося в этом, также рассматривается в данном документе, при этом данный способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения, представляющего собой 2-(изопропиламино)-3-метил-5-(6-метил-5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)пиримидин-4(3H)-он или его фармацевтически приемлемую соль, где введение предусматривает: введение нагрузочной дозы соединения ежедневно в течение первого периода времени; и введение поддерживающей дозы соединения один раз в неделю, два раза в неделю или три раза в неделю в течение второго периода времени.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0010] На **фигуре 1** изображены дозозависимые изменения количества CD11b+/F4/80+ макрофагов внутри опухоли у мышей, которых обрабатывали соединением 1.

[0011] На **фигуре 2** изображено изменение количества CD11b+/F4/80+ макрофагов внутри опухоли у мышей, которых обрабатывали соединением 1, по сравнению с обработкой контролем среды-носителя или изотипическим контролем.

[0012] На **фигуре 3** изображено графическое представление, демонстрирующее истощение в отношении CSF1R-экспрессирующих моноцитов в периферической крови, полученной от пациентов, которых лечили соединением 1.

[0013] На **фигуре 4** изображено графическое представление, демонстрирующее повышение уровня CSF1 в плазме крови, полученной от пациентов, которых лечили соединением 1.

[0014] На **фигуре 5** изображена концентрация соединения 1 в плазме крови в виде функции времени в день 1 цикла 2 для субъектов в каждой из когорт 1-7, описанных в примере 3.

[0015] На **фигуре 6** изображены (A) концентрация CSF1 в плазме крови у субъектов каждой из когорт 1-7, описанных в примере 3, в разные периоды времени некоторых циклов (день 1 цикла 1, день 15 цикла 1 и день 1 цикла 2); (B) концентрация IL-34 в плазме крови у субъектов каждой из когорт 1-7, описанных в примере 3, в разные периоды времени некоторых циклов (день 1 цикла 1, день 15 цикла 1 и день 1 цикла 2); и (C) процентное изменение численности популяции CD16+ моноцитов у субъектов каждой из когорт 1-7, описанных в примере 3, в разные периоды времени некоторых циклов (день 1 цикла 1, день 15 цикла 1 и день 1 цикла 2).

[0016] На **фигуре 7** изображены (A) процентное изменение численности CD163+ макрофагов у пациентов в выбранных когортах, определенных по поддерживающей дозе в примере 3, и (B) иллюстративные биоптаты опухоли на исходном уровне и в день 15 цикла 2 у пациентов с раком поджелудочной железы или раком толстой кишки.

[0017] На **фигурах 8A, 8B и 8C** изображено процентное уменьшение размера теносиновиальной гигантоклеточной опухоли диффузного типа у пациента 1 (A), пациента 2 (B) и пациента 3 (C) в дополнительных исследованиях случаев DTGCT,

описанных в примере 4 в данном документе, в некоторые моменты времени некоторых циклов, определенные согласно RECIST версии 1.1.

[0018] На **фигурах 9 и 10** изображены МРТ-снимки участков опухоли у иллюстративных пациентов 1 и 2 с DTGCT соответственно, описанных в примере 4 в данном документе.

[0019] На **фигуре 11** изображены (A) концентрация CSF1 в плазме крови у субъектов каждой из когорт 1-7, описанных в примере 3, в разные периоды времени некоторых циклов (день 1 цикла 1, день 15 цикла 1 и день 1 цикла 2) наряду с соответствующими данными для пациентов 1, 2 и 3 из исследований случаев DTGCT, описанных в примере 4; (B) концентрация IL-34 в плазме крови у субъектов каждой из когорт 1-7, описанных в примере 3, в разные периоды времени некоторых циклов (день 1 цикла 1, день 15 цикла 1 и день 1 цикла 2) наряду с соответствующими данными для пациентов 1, 2 и 3 из исследований случаев DTGCT, описанных в примере 4; и (C) процентное изменение численности популяции CD16+ моноцитов у субъектов каждой из когорт 1-7, описанных в примере 3, в разные периоды времени некоторых циклов (день 1 цикла 1, день 15 цикла 1 и день 1 цикла 2) наряду с соответствующими данными для пациентов 2 и 3 из исследований случаев DTGCT, описанных в примере 4.

[0020] На **фигуре 12** изображены иллюстративные значения IC_{50} соединения 1 или пексидартиниба в отношении ингибирования пролиферации клеток M-NFS-60 в присутствии разных уровней лиганда CSF1R, CSF1.

[0021] На **фигуре 13** изображены иллюстративные значения общей равновесной концентрации в плазме крови соединения 1 и его активного метаболита у пациентов в день 1 цикла 2 исследования, описанного в примере 8, и иллюстративных соответствующих требованиям GLP исследований на токсичность в неделю 13 у крыс и собак.

[0022] На **фигуре 14** изображены иллюстративные результаты исследования равновесной концентрации в плазме крови пексидартиниба у крыс и людей.

[0023] На **фигуре 15** изображено иллюстративное графическое представление, демонстрирующее истощение в отношении $CD16^+$ моноцитов в периферической крови, полученной от пациентов, которых лечили соединением 1.

[0024] На **фигуре 16** изображено иллюстративное графическое представление, демонстрирующее повышение уровня CSF1 и IL-34 в плазме крови, полученной от пациентов, которых лечили соединением 1.

[0025] На **фигуре 17** изображены иллюстративные смоделированные значения вводимых доз соединения 1. На графике отложены смоделированные концентрации соединения 1 при введении доз при 3 разных схемах введения доз: (1) 10 мг QD, (2) 5 дней введения нагрузочной дозы 30 мг QD с последующим введением поддерживающей дозы 30 мг два раза в неделю и (3) 3 дня введения нагрузочной дозы 30 мг QD с последующим введением поддерживающей дозы 10 мг QD. Фармакокинетическое моделирование основано на предварительном непараметрическом совмещении с применением данных по

когортам 1-7, полученных от пациентов, для которых на момент анализа были доступны фармакокинетические показатели.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Определения

[0026] Применяемая в данном документе аббревиатура «DTGCT» относится к теносиновиальной гигантоклеточной опухоли диффузного типа.

[0027] Термины «индивидуум», «пациент» или «субъект» применяют взаимозаменяемо в данном документе и они включают любое животное, включая млекопитающих, включая мышей, крыс, других грызунов, кроликов, собак, котов, свиней, крупный рогатый скот, овец, лошадей или приматов, и людей. Соединения, описанные в данном документе, можно вводить млекопитающему, такому как человек, однако также можно вводить другим млекопитающим, таким как животное, нуждающееся в ветеринарной помощи, например домашние животные (например, собаки, коты и т. п.), сельскохозяйственные животные (например, коровы, овцы, свиньи, лошади и т. п.) и лабораторные животные (например, крысы, мыши, морские свинки и т. п.). Млекопитающее, лечение которого осуществляют в способах, описанных в данном документе, предпочтительно представляет собой млекопитающее, для которого необходимо лечение нарушения, описанного в данном документе, такое как человек.

[0028] Термин «фармацевтически приемлемая(приемлемые) соль(соли)», используемый в данном документе, относится к солям, образуемым кислотными или основными группами, которые могут присутствовать в соединениях, применяемых в данных композициях. Содержащиеся в данных композициях соединения, которые являются основными по своей природе, способны к образованию большого разнообразия солей с разными неорганическими и органическими кислотами. Кислоты, которые можно применять для получения фармацевтически приемлемых солей присоединения кислоты из таких основных соединений, представляют собой кислоты, которые образуют нетоксичные соли присоединения кислоты, т. е. соли, содержащие фармакологически приемлемые анионы, включая без ограничения соли малата, оксалата, хлорида, бромида, йодида, нитрата, сульфата, бисульфата, фосфата, кислого фосфата, изоникотината, ацетата, лактата, салицилата, цитрата, тартрата, олеата, танната, пантотената, битартрата, аскорбата, сукцината, малеата, гентизината, фумарата, глюконата, глюкароната, сахарата, формиата, бензоата, глутамата, метансульфоната, этансульфоната, бензолсульфоната, *п*-толуолсульфоната и памоата (т. е., 1,1'-метилен-*бис*-(2-гидрокси-3-нафтоата)).

[0029] Используемая в данном документе аббревиатура «TAM» относится к ассоциированным с опухолью макрофагам.

[0030] Используемая в данном документе аббревиатура «TGCT» относится к теносиновиальной гигантоклеточной опухоли.

[0031] Используемая в данном документе аббревиатура «DTGCT» относится к диффузной теносиновиальной гигантоклеточной опухоли.

[0032] Используемая в данном документе аббревиатура «GCTTS» относится к

гигантоклеточной опухоли сухожильных влагалищ.

[0033] Используемая в данном документе аббревиатура «PVNS» относится к пигментному виллонодулярному синовиту.

[0034] Используемый в данном документе термин «лечение» включает любой эффект, например уменьшение, снижение, модулирование или устранение, который приводит к улучшению в отношении состояния, заболевания, нарушения и т. п.

[0035] Выражение «терапевтически эффективное количество» предусматривает количество испытуемого соединения, которое обуславливает развитие биологического или медицинского ответа в ткани, системе, у животного или человека, который ожидается исследователем, ветеринаром, врачом или другим медицинским персоналом. Соединение, описанное в данном документе, например соединение 1, вводят в терапевтически эффективных количествах для лечения состояния, например TGCT или DTGCT. В качестве альтернативы, терапевтически эффективное количество соединения представляет собой количество, требуемое для достижения необходимого терапевтического и/или профилактического эффекта, такое как количество, которое приводит к предупреждению развития состояния или снижению интенсивности симптомов, ассоциированных с состоянием.

[0036] Соединение, описанное в данном документе, например соединение 1, может быть составлено в виде фармацевтической композиции с применением фармацевтически приемлемого носителя и его можно вводить с помощью разнообразных путей. В некоторых вариантах осуществления такие композиции предназначены для перорального введения. В некоторых вариантах осуществления такие композиции предназначены для парентерального (путем инъекции) введения (например, композиция, составленная для местной инъекции в участок опухоли, например гигантоклеточной опухоли диффузного типа). В некоторых вариантах осуществления такие композиции предназначены для трансдермального введения. В некоторых вариантах осуществления такие композиции предназначены для внутривенного (IV) введения. В некоторых вариантах осуществления такие композиции предназначены для внутримышечного (IM) введения. Такие фармацевтические композиции и способы их получения широко известны в уровне техники. См., например, REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY (A. Gennaro, et al., eds., 19th ed., Mack Publishing Co., 1995).

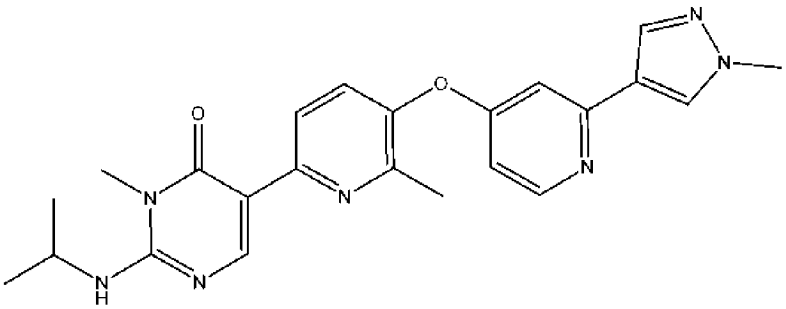
[0037] По всему настоящему раскрытию приведены в качестве ссылок различные патенты, заявки на патент и публикации. Раскрытия таких патентов, заявок на патенты и публикаций во всей их полноте включены в настоящее раскрытие посредством ссылки для более полного описания уровня техники, известного специалистам в данной области техники на дату настоящего раскрытия. Настоящее раскрытие будет определяющим в случае, если имеется любое несоответствие между патентами, заявками на патент и публикациями и настоящим раскрытием.

[0038] ChemDraw версии 10 или 12 (CambridgeSoft Corporation, Кембридж, Массачусетс) применяли для присвоения названий структурам промежуточных

соединений и иллюстративных соединений.

Способы применения

[0039] В данном документе описаны селективные ингибиторы CSF1R, включая 2-(изопропиламино)-3-метил-5-(6-метил-5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)пиримидин-4(3H)-он (*т. е.* соединение 1) и его фармацевтически приемлемые соли. Соединение 1 можно представить следующим образом.



Соединение 1

[0040] Соединение, описанное в данном документе, например соединение 1, можно применять для ингибирования пролиферации TAM, обеспечения истощения в отношении TAM, реполяризации проопухолевых TAM M2 с образованием противоопухолевых макрофагов типа M1 и лечения связанных нарушений у пациентов, таких как нарушения, раскрытые в данном документе, например теносиновиальная гигантоклеточная опухоль диффузного типа (DTGCT), где лечение соединением 1 обуславливает истощение данной опухоли мезенхимального типа в отношении макрофагов. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 обеспечивает мощное ингибирование опосредованной CSF1R передачи сигнала. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 блокирует опосредованную макрофагами миграцию клеток опухоли. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 блокирует дифференциацию остеокластов. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 блокирует пролиферацию зависимой от CSF1R линии клеток. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 обеспечивает мощное ингибирование опосредованной CSF1R передачи сигнала в анализах с использованием клеток, а также блокирует опосредованную макрофагами миграцию клеток опухоли, дифференциацию остеокластов и пролиферацию зависимой от CSF1R линии клеток. В некоторых вариантах осуществления соединение является избирательным в отношении CSF1R, ингибируя его в большей степени, чем одну или более из киназ FLT3, KIT, PDGFRα, PDGFRβ и VEGFR2. В некоторых вариантах осуществления соединение характеризуется избирательностью в отношении CSF1R, ингибируя его в 100 раз сильнее, чем киназы FLT3, KIT, PDGFRα, PDGFRβ и VEGFR2.

[0041] В одном варианте осуществления предусмотрен способ лечения теносиновиальной гигантоклеточной опухоли у пациента, нуждающегося в этом, включающий пероральное введение пациенту (например, пациенту-человеку) терапевтически эффективного количества соединения, представляющего собой 2-(изопропиламино)-3-метил-5-(6-метил-5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-

ил)окси)пиридин-2-ил)пиримидин-4(3H)-он или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления такая теносиновиальная гигантоклеточная опухоль может быть локализована, например в виде одного хорошо выраженного узла. В некоторых вариантах осуществления такая теносиновиальная гигантоклеточная опухоль может представлять собой теносиновиальную гигантоклеточную опухоль диффузного типа, например может представлять собой доброкачественные опухоли. В некоторых вариантах осуществления такая теносиновиальная гигантоклеточная опухоль может представлять собой теносиновиальную гигантоклеточную опухоль диффузного типа, например с несколькими узлами, которые являются более агрессивными. Способ может включать введение от приблизительно 2 мг до приблизительно 60 мг соединения (например, соединения 1) каждый день, один раз в неделю, два раза в неделю или три раза в неделю. Например, раскрытый способ, такой как способ лечения теносиновиальной гигантоклеточной опухоли, может включать введение от приблизительно 10 мг до приблизительно 90 мг раскрытого соединения каждый день, два раза в неделю или три раза в неделю пациенту, нуждающемуся в этом. В некоторых вариантах осуществления способ лечения теносиновиальной гигантоклеточной опухоли может включать введение от приблизительно 5 мг до приблизительно 70 мг раскрытого соединения каждый день, два раза в неделю или три раза в неделю пациенту, нуждающемуся в этом. В некоторых вариантах осуществления способ лечения теносиновиальной гигантоклеточной опухоли может включать введение от приблизительно 5 мг до приблизительно 50 мг раскрытого соединения каждый день, два раза в неделю или три раза в неделю пациенту, нуждающемуся в этом. В некоторых вариантах осуществления способ лечения теносиновиальной гигантоклеточной опухоли может включать введение от приблизительно 5 мг до приблизительно 30 мг раскрытого соединения каждый день, два раза в неделю или три раза в неделю пациенту, нуждающемуся в этом. В некоторых вариантах осуществления способ лечения теносиновиальной гигантоклеточной опухоли может включать введение от приблизительно 6 мг до приблизительно 25 мг раскрытого соединения каждый день, два раза в неделю или три раза в неделю пациенту, нуждающемуся в этом. В некоторых вариантах осуществления способ лечения теносиновиальной гигантоклеточной опухоли может включать введение от приблизительно 6 мг до приблизительно 20 мг раскрытого соединения каждый день, два раза в неделю или три раза в неделю пациенту, нуждающемуся в этом. В некоторых вариантах осуществления способ лечения теносиновиальной гигантоклеточной опухоли может включать введение приблизительно 20 мг до приблизительно 50 мг раскрытого соединения каждый день, два раза в неделю или три раза в неделю пациенту, нуждающемуся в этом.

[0042] Такой раскрытый способ в одном варианте осуществления может включать введение нагрузочной дозы соединения ежедневно в течение первого периода времени и введение поддерживающей дозы соединения каждый день, один раз в неделю, два раза в неделю или три раза в неделю в течение второго периода времени. Например, нагрузочная

доза может составлять от приблизительно 10 мг/сутки до приблизительно 80 мг/сутки или от приблизительно 20 мг/сутки до приблизительно 60 мг/сутки. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 20 мг/сутки, приблизительно 30 мг/сутки, приблизительно 40 мг/сутки, приблизительно 50 мг/сутки или приблизительно 60 мг/сутки. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза соединения составляет приблизительно 6 мг/сутки, 7 мг/сутки, 8 мг/сутки, 9 мг/сутки, 10 мг/сутки, 11 мг/сутки, 12 мг/сутки, 13 мг/сутки, 14 мг/сутки, 15 мг/сутки, 16 мг/сутки, 17 мг/сутки, 18 мг/сутки, 19 мг/сутки, 20 мг/сутки, 21 мг/сутки, 22 мг/сутки, 23 мг/сутки, 24 мг/сутки, 26 мг/сутки, 27 мг/сутки, 28 мг/сутки, 29 мг/сутки или 30 мг/сутки.

[0043] Введение поддерживающей дозы может предусматривать введение пациенту от приблизительно 10 мг до приблизительно 60 мг соединения, например приблизительно 10 мг, приблизительно 20 мг, приблизительно 25 мг, приблизительно 30 мг, приблизительно 40 мг или приблизительно 50 мг, введение каждой из которых можно осуществлять один, два или три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту от приблизительно 2 мг до приблизительно 40 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту от приблизительно 2 мг до приблизительно 30 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту от приблизительно 2 мг до приблизительно 20 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту от приблизительно 5 мг до приблизительно 40 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту от приблизительно 5 мг до приблизительно 30 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту от приблизительно 5 мг до приблизительно 20 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту от приблизительно 6 мг до приблизительно 40 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту от приблизительно 6 мг до приблизительно 30 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту от приблизительно 6 мг до приблизительно 20 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту от приблизительно 10 мг до приблизительно 40 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту от приблизительно 10 мг до приблизительно 30 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту от приблизительно 10 мг до приблизительно 20 мг

соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 3 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 5 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 6 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 8 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 10 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 11 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 12 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 13 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 14 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 15 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 16 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 17 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 18 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 19 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 20 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 22 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 24 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 26 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 28 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 30 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах

осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 32 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 34 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 36 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 38 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 40 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 42 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 44 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 46 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 48 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 50 мг соединения один раз в неделю.

[0044] В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту от приблизительно 2 мг до приблизительно 40 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту от приблизительно 2 мг до приблизительно 30 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту от приблизительно 2 мг до приблизительно 20 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту от приблизительно 5 мг до приблизительно 40 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту от приблизительно 5 мг до приблизительно 30 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту от приблизительно 5 мг до приблизительно 20 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту от приблизительно 6 мг до приблизительно 40 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту от приблизительно 6 мг до приблизительно 30 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту от приблизительно 6 мг до приблизительно 20 мг соединения два раза в неделю.

В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту от приблизительно 10 мг до приблизительно 40 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту от приблизительно 10 мг до приблизительно 30 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту от приблизительно 10 мг до приблизительно 20 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 3 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 5 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 6 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 8 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 10 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 11 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 12 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 13 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 14 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 15 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 16 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 17 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 18 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 19 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 20 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 22 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту

приблизительно 24 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 26 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 28 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 30 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 32 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 34 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 36 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 38 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 40 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 42 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 44 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 46 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 48 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 50 мг соединения два раза в неделю.

[0045] В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту от приблизительно 2 мг до приблизительно 40 мг соединения три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту от приблизительно 2 мг до приблизительно 30 мг соединения три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту от приблизительно 2 мг до приблизительно 20 мг соединения три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту от приблизительно 5 мг до приблизительно 40 мг соединения три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту от приблизительно 5 мг до приблизительно 30 мг соединения три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту от приблизительно 5 мг до

приблизительно 20 мг соединения три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту от приблизительно 6 мг до приблизительно 40 мг соединения три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту от приблизительно 6 мг до приблизительно 30 мг соединения три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту от приблизительно 6 мг до приблизительно 20 мг соединения три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту от приблизительно 10 мг до приблизительно 40 мг соединения три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту от приблизительно 10 мг до приблизительно 30 мг соединения три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту от приблизительно 10 мг до приблизительно 20 мг соединения три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 3 мг соединения три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 5 мг соединения три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 6 мг соединения три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 8 мг соединения три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 10 мг соединения три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 11 мг соединения три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 12 мг соединения три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 13 мг соединения три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 14 мг соединения три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 15 мг соединения три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 16 мг соединения три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 17 мг соединения три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 18 мг соединения три раза в неделю. В некоторых вариантах

осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 19 мг соединения три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 20 мг соединения три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 22 мг соединения три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 24 мг соединения три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 26 мг соединения три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 28 мг соединения три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 30 мг соединения три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 32 мг соединения три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 34 мг соединения три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 36 мг соединения три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 38 мг соединения три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 40 мг соединения три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 42 мг соединения три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 44 мг соединения три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 46 мг соединения три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 48 мг соединения три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 50 мг соединения три раза в неделю.

[0046] Поддерживающую дозу можно также вводить один раз в сутки. Например, поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 2 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая терапия может предусматривать введение пациенту от приблизительно 2 мг до приблизительно 40 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая терапия может предусматривать введение пациенту от приблизительно

2 мг до приблизительно 30 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая терапия может предусматривать введение пациенту от приблизительно 2 мг до приблизительно 20 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая терапия может предусматривать введение пациенту от приблизительно 5 мг до приблизительно 40 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая терапия может предусматривать введение пациенту от приблизительно 5 мг до приблизительно 30 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая терапия может предусматривать введение пациенту от приблизительно 5 мг до приблизительно 20 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая терапия может предусматривать введение пациенту от приблизительно 6 мг до приблизительно 40 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая терапия может предусматривать введение пациенту от приблизительно 6 мг до приблизительно 30 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая терапия может предусматривать введение пациенту от приблизительно 6 мг до приблизительно 20 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая терапия может предусматривать введение пациенту от приблизительно 10 мг до приблизительно 40 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая терапия может предусматривать введение пациенту от приблизительно 10 мг до приблизительно 30 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая терапия может предусматривать введение пациенту от приблизительно 10 мг до приблизительно 20 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая терапия может предусматривать введение пациенту приблизительно 3 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая терапия может предусматривать введение пациенту приблизительно 5 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая терапия может предусматривать введение пациенту приблизительно 6 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая терапия может предусматривать введение пациенту приблизительно 8 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая терапия может предусматривать введение пациенту приблизительно 10 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая терапия может предусматривать введение пациенту приблизительно 11 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая терапия может предусматривать введение пациенту приблизительно 12 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая терапия может предусматривать введение пациенту приблизительно 13 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая терапия может предусматривать введение пациенту приблизительно 14 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая терапия может предусматривать введение

пациенту приблизительно 15 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая терапия может предусматривать введение пациенту приблизительно 16 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая терапия может предусматривать введение пациенту приблизительно 17 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая терапия может предусматривать введение пациенту приблизительно 18 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая терапия может предусматривать введение пациенту приблизительно 19 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая терапия может предусматривать введение пациенту приблизительно 20 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая терапия может предусматривать введение пациенту приблизительно 22 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая терапия может предусматривать введение пациенту приблизительно 24 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая терапия может предусматривать введение пациенту приблизительно 26 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая терапия может предусматривать введение пациенту приблизительно 28 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая терапия может предусматривать введение пациенту приблизительно 30 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 32 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 34 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 36 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 38 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 40 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 42 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 44 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 46 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 48 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 50 мг соединения один раз в день.

[0047] В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту от приблизительно 2 мг до приблизительно 40 мг

соединения раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту от приблизительно 2 мг до приблизительно 30 мг соединения раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту от приблизительно 2 мг до приблизительно 20 мг соединения раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту от приблизительно 5 мг до приблизительно 40 мг соединения раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту от приблизительно 5 мг до приблизительно 30 мг соединения раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту от приблизительно 5 мг до приблизительно 20 мг соединения раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту от приблизительно 6 мг до приблизительно 40 мг соединения раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту от приблизительно 6 мг до приблизительно 30 мг соединения раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту от приблизительно 6 мг до приблизительно 20 мг соединения раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту от приблизительно 10 мг до приблизительно 40 мг соединения раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту от приблизительно 10 мг до приблизительно 30 мг соединения раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту от приблизительно 10 мг до приблизительно 20 мг соединения раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 3 мг соединения раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 5 мг соединения раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 6 мг соединения раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 8 мг соединения раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 10 мг соединения раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 11 мг соединения раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 12 мг соединения раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 13 мг соединения раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 14 мг соединения раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может

предусматривать введение пациенту приблизительно 15 мг соединения раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 16 мг соединения раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 17 мг соединения раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 18 мг соединения раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 19 мг соединения раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 20 мг соединения раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 22 мг соединения раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 24 мг соединения раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 26 мг соединения раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 28 мг соединения раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 30 мг соединения раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 32 мг соединения раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 34 мг соединения раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 36 мг соединения раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 38 мг соединения раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 40 мг соединения раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 42 мг соединения раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 44 мг соединения раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 46 мг соединения раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 48 мг соединения раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 50 мг соединения раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления продолжительность первого периода времени, например, в течение которого вводят нагрузочную дозу (например, каждый день или раз в два дня, или дважды

в день) составляет приблизительно одну или две недели, или одну-три недели, например продолжительность такого первого периода времени может составлять приблизительно 4 дня, приблизительно 5 дней, приблизительно 6 дней или приблизительно 10 дней. В некоторых вариантах осуществления продолжительность первого периода времени составляет приблизительно один-шесть дней. В некоторых вариантах осуществления продолжительность первого периода времени составляет приблизительно один-пять дней. В некоторых вариантах осуществления продолжительность первого периода времени составляет приблизительно один-четыре дня. В некоторых вариантах осуществления продолжительность первого периода времени составляет приблизительно один-три дня. В некоторых вариантах осуществления продолжительность первого периода времени составляет приблизительно один-два дня. В некоторых вариантах осуществления продолжительность первого периода времени составляет приблизительно одну-пять недель. В некоторых вариантах осуществления продолжительность первого периода времени составляет приблизительно одну-четыре недели. В некоторых вариантах осуществления продолжительность первого периода времени составляет приблизительно одну-три недели. В некоторых вариантах осуществления продолжительность первого периода времени составляет приблизительно одну-две недели.

[0048] В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет от приблизительно 2 мг до приблизительно 100 мг соединения. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет от приблизительно 5 мг до приблизительно 90 мг соединения. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет от приблизительно 10 мг до приблизительно 80 мг соединения. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет от приблизительно 10 мг до приблизительно 70 мг соединения. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет от приблизительно 10 мг до приблизительно 60 мг соединения. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет от приблизительно 10 мг до приблизительно 50 мг соединения. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет от приблизительно 10 мг до приблизительно 40 мг соединения. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет от приблизительно 10 мг до приблизительно 30 мг соединения. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет от приблизительно 10 мг до приблизительно 20 мг соединения. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 2 мг соединения. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 3 мг соединения. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 4 мг соединения. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 5 мг соединения. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 10 мг соединения. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 11 мг соединения. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 12 мг соединения. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет

приблизительно 13 мг соединения. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 14 мг соединения. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 15 мг соединения. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 16 мг соединения. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 17 мг соединения. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 18 мг соединения. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 19 мг соединения. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 20 мг соединения. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 22 мг соединения. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 24 мг соединения. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 26 мг соединения. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 28 мг соединения. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 30 мг соединения. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 32 мг соединения. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 34 мг соединения. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 36 мг соединения. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 38 мг соединения. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 40 мг соединения. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 42 мг соединения. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 44 мг соединения. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 40 мг соединения. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 46 мг соединения. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 48 мг соединения. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 50 мг соединения.

[0049] В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет от приблизительно 2 мг до приблизительно 100 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет от приблизительно 2 мг до приблизительно 100 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет от приблизительно 5 мг до приблизительно 90 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет от приблизительно 10 мг до приблизительно 80 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет от приблизительно 10 мг до приблизительно 70 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет от приблизительно 10 мг до приблизительно 60 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет от приблизительно 10 мг до приблизительно 50 мг соединения один раз в

день. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет от приблизительно 10 мг до приблизительно 40 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет от приблизительно 10 мг до приблизительно 30 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет от приблизительно 10 мг до приблизительно 20 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 2 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 3 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 4 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 5 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 10 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 11 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 12 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 13 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 14 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 15 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 16 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 17 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 18 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 19 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 20 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 22 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 24 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 26 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 28 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 30 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 32 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 34 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 36 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 38 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 40 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 42 мг соединения один раз в

день. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 44 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 40 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 46 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 48 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 50 мг соединения один раз в день.

[0050] В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет от приблизительно 2 мг до приблизительно 100 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет от приблизительно 2 мг до приблизительно 100 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет от приблизительно 5 мг до приблизительно 90 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет от приблизительно 10 мг до приблизительно 80 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет от приблизительно 10 мг до приблизительно 70 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет от приблизительно 10 мг до приблизительно 60 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет от приблизительно 10 мг до приблизительно 50 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет от приблизительно 10 мг до приблизительно 40 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет от приблизительно 10 мг до приблизительно 30 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет от приблизительно 10 мг до приблизительно 20 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 2 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 3 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 4 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 5 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 10 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 11 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 12 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 13 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 14 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 15 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах

осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 16 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 17 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 18 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 19 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 20 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 22 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 24 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 26 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 28 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 30 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 32 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 34 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 36 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 38 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 40 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 42 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 44 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 40 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 46 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 48 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 50 мг соединения один раз в неделю.

[0051] В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет от приблизительно 2 мг до приблизительно 100 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет от приблизительно 2 мг до приблизительно 100 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет от приблизительно 5 мг до приблизительно 90 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет от приблизительно 10 мг до приблизительно 80 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет от

приблизительно 10 мг до приблизительно 70 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет от приблизительно 10 мг до приблизительно 60 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет от приблизительно 10 мг до приблизительно 50 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет от приблизительно 10 мг до приблизительно 40 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет от приблизительно 10 мг до приблизительно 30 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет от приблизительно 10 мг до приблизительно 20 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 2 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 3 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 4 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 5 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 10 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 11 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 12 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 13 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 14 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 15 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 16 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 17 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 18 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 19 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 20 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 22 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 24 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 26 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 28 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 30 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах

осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 32 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 34 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 36 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 38 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 40 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 42 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 44 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 40 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 46 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 48 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 50 мг соединения два раза в неделю.

[0052] Продолжительность второго периода времени, во время которого, например, вводят поддерживающую дозу, может составлять по меньшей мере приблизительно одну неделю или более, например приблизительно один месяц или более (например, от приблизительно 1 месяца до приблизительно 2 месяцев, от приблизительно 1 месяца до приблизительно 3 месяцев, от приблизительно 1 месяца до приблизительно 4 месяцев, от приблизительно 1 месяца до приблизительно 5 месяцев, от приблизительно 1 месяца до приблизительно 6 месяцев, от приблизительно 1 месяца до приблизительно 9 месяцев, от 1 месяца до приблизительно 12 месяцев или более).

[0053] Способ включает введение нагрузочной дозы каждый день в течение первого периода времени и введение поддерживающей дозы каждый день в течение второго периода времени. В некоторых вариантах осуществления продолжительность первого периода времени составляет от одного дня до 6 дней, и продолжительность второго периода составляет от одного до 35 дней. В некоторых вариантах осуществления продолжительность первого периода времени составляет от одного дня до 6 дней, и продолжительность второго периода составляет от одного до 30 дней. В некоторых вариантах осуществления продолжительность первого периода времени составляет от одного дня до 6 дней, и продолжительность второго периода составляет от одного до 25 дней. В некоторых вариантах осуществления продолжительность первого периода времени составляет от одного дня до 6 дней, и продолжительность второго периода составляет от одного до 22 дней. В некоторых вариантах осуществления продолжительность первого периода времени составляет от одного дня до 6 дней, и продолжительность второго периода составляет от одного до 20 дней. В некоторых вариантах осуществления продолжительность первого периода времени составляет от

одного дня до 5 дней, и продолжительность второго периода составляет от одного дня до 35 дней. В некоторых вариантах осуществления продолжительность первого периода времени составляет от одного дня до 5 дней, и продолжительность второго периода составляет от одного до 30 дней. В некоторых вариантах осуществления продолжительность первого периода времени составляет от одного дня до 5 дней, и продолжительность второго периода составляет от одного дня до 25 дней. В некоторых вариантах осуществления продолжительность первого периода времени составляет от одного дня до 5 дней, и продолжительность второго периода составляет от одного дня до 22 дней. В некоторых вариантах осуществления продолжительность первого периода времени составляет от одного дня до 5 дней, и продолжительность второго периода составляет от одного дня до 20 дней. В некоторых вариантах осуществления продолжительность первого периода времени составляет от одного дня до 4 дней, и продолжительность второго периода составляет от одного дня до 35 дней. В некоторых вариантах осуществления продолжительность первого периода времени составляет от одного дня до 4 дней, и продолжительность второго периода составляет от одного до 30 дней. В некоторых вариантах осуществления продолжительность первого периода времени составляет от одного дня до 4 дней, и продолжительность второго периода составляет от одного дня до 25 дней. В некоторых вариантах осуществления продолжительность первого периода времени составляет от одного дня до 4 дней, и продолжительность второго периода составляет от одного дня до 22 дней. В некоторых вариантах осуществления продолжительность первого периода времени составляет от одного дня до 4 дней, и продолжительность второго периода составляет от одного дня до 20 дней. В некоторых вариантах осуществления продолжительность первого периода времени составляет от одного дня до 3 дней, и продолжительность второго периода составляет от одного дня до 35 дней. В некоторых вариантах осуществления продолжительность первого периода времени составляет от одного дня до 3 дней, и продолжительность второго периода составляет от одного до 30 дней. В некоторых вариантах осуществления продолжительность первого периода времени составляет от одного дня до 3 дней, и продолжительность второго периода составляет от одного дня до 25 дней. В некоторых вариантах осуществления продолжительность первого периода времени составляет от одного дня до 3 дней, и продолжительность второго периода составляет от одного дня до 22 дней. В некоторых вариантах осуществления продолжительность первого периода времени составляет от одного дня до 3 дней, и продолжительность второго периода составляет от одного дня до 20 дней. В некоторых вариантах осуществления продолжительность первого периода времени составляет от одного дня до 2 дней, и продолжительность второго периода составляет от одного дня до 35 дней. В некоторых вариантах осуществления продолжительность первого периода времени составляет от одного дня до 2 дней, и продолжительность второго периода составляет от одного до 30 дней. В некоторых вариантах осуществления продолжительность первого периода времени составляет от одного дня до 2 дней, и

продолжительность второго периода составляет от одного дня до 25 дней. В некоторых вариантах осуществления продолжительность первого периода времени составляет от одного дня до 2 дней, и продолжительность второго периода составляет от одного дня до 22 дней. В некоторых вариантах осуществления продолжительность первого периода времени составляет от одного дня до 2 дней, и продолжительность второго периода составляет от одного дня до 20 дней. В других вариантах осуществления продолжительность первого периода времени и второго периода времени вместе составляет 20 дней. В некоторых вариантах осуществления продолжительность первого периода времени и второго периода времени вместе составляет 21 день. В некоторых вариантах осуществления продолжительность первого периода времени и второго периода времени вместе составляет 22 дня. В некоторых вариантах осуществления продолжительность первого периода времени и второго периода времени вместе составляет 23 дня. В некоторых вариантах осуществления продолжительность первого периода времени и второго периода времени вместе составляет 24 дня. В некоторых вариантах осуществления продолжительность первого периода времени и второго периода времени вместе составляет 25 дней. В некоторых вариантах осуществления продолжительность первого периода времени и второго периода времени вместе составляет 26 дней. В некоторых вариантах осуществления продолжительность первого периода времени и второго периода времени вместе составляет 27 дней. В некоторых вариантах осуществления продолжительность первого периода времени и второго периода времени вместе составляет 28 дней. В некоторых вариантах осуществления продолжительность первого периода времени и второго периода времени вместе составляет 29 дней. В некоторых вариантах осуществления продолжительность первого периода времени и второго периода времени вместе составляет 30 дней. В некоторых вариантах осуществления продолжительность первого периода времени и второго периода времени вместе составляет 31 день. В некоторых вариантах осуществления продолжительность первого периода времени и второго периода времени вместе составляет 32 дня. В некоторых вариантах осуществления продолжительность первого периода времени и второго периода времени вместе составляет 33 дня. В некоторых вариантах осуществления продолжительность первого периода времени и второго периода времени вместе составляет 34 дня. В некоторых вариантах осуществления продолжительность первого периода времени и второго периода времени вместе составляет 35 дней. В раскрытых способах введение может осуществляться в течение цикла, включающего первый период времени и второй период времени. В некоторых вариантах осуществления цикл включает 20 дней. В некоторых вариантах осуществления цикл включает 21 день. В некоторых вариантах осуществления цикл включает 22 дня. В некоторых вариантах осуществления цикл включает 23 дня. В некоторых вариантах осуществления цикл включает 24 дня. В некоторых вариантах осуществления цикл включает 25 дней. В некоторых вариантах осуществления цикл включает 26 дней. В некоторых вариантах осуществления цикл включает 27 дней. В некоторых вариантах

осуществления цикл включает 28 дней. В некоторых вариантах осуществления цикл включает 29 дней. В некоторых вариантах осуществления цикл включает 30 дней. В некоторых вариантах осуществления цикл включает 31 день. В некоторых вариантах осуществления цикл включает 32 дня. В некоторых вариантах осуществления цикл включает 33 дня. В некоторых вариантах осуществления цикл включает 34 дня. В некоторых вариантах осуществления цикл включает 35 дней. В других вариантах осуществления в данном способе введение может осуществляться в течение от одного до 1200 циклов. В некоторых вариантах осуществления данного способа введение может осуществляться в течение 10-1000 циклов. В некоторых вариантах осуществления данного способа введение может осуществляться в течение 50-800 циклов. В некоторых вариантах осуществления данного способа введение может осуществляться в течение 70-700 циклов. В некоторых вариантах осуществления данного способа введение может осуществляться в течение 100-500 циклов.

[0054] В некоторых вариантах осуществления нагрузочную дозу вводят в течение от 1 дня до 20 дней, и поддерживающую дозу вводят в течение от 20 дней до 37000 дней. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7

мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением

поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день. В некоторых

вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5

мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением

поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, раз в два дня. В некоторых

вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15

мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением

поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых

вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12

мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением

поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых

вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10

мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением

поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых

вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8

мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением

поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых

вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, три раза в неделю.

[0055] В некоторых вариантах осуществления нагрузочную дозу вводят в течение от 1 дня до 20 дней, и поддерживающую дозу вводят в течение от 20 дней до 37000 дней. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением

поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день. В некоторых

вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12

мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением

поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 20 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, раз в два дня. В некоторых

вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10

мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением

поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых

вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8

мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением

поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых

вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7

мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением

поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых

вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5

мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением

поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых

вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15

мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, три раза в неделю.

[0056] В некоторых вариантах осуществления нагрузочную дозу вводят в течение от 1 дня до 20 дней, и поддерживающую дозу вводят в течение от 20 дней до 37000 дней. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день. В некоторых

вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8

мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением

поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день. В некоторых

вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7

мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением

поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, раз в два дня. В некоторых

вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5

мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением

поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых

вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15

мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением

поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых

вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12

мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением

поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых

вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10

мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением

поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, три раза в неделю.

[0057] В некоторых вариантах осуществления нагрузочную дозу вводят в течение от 1 дня до 20 дней, и поддерживающую дозу вводят в течение от 20 дней до 37000 дней. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5

мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 40 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением

поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день. В некоторых

вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 40 дней, с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15

мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением

поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, раз в два дня. В некоторых

вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12

мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением

поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых

вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10

мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 40 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением

поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых

вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8

мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением

поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых

вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7

мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением

поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых

вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 40 мг соединения, три раза в неделю.

[0058] В некоторых вариантах осуществления нагрузочную дозу вводят в течение от 1 дня до 20 дней, и поддерживающую дозу вводят в течение от 20 дней до 37000 дней. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением

поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 40 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день. В некоторых

вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10

мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 40 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением

поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, раз в два дня. В некоторых

вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8

мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением

поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых

вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7

мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением

поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 40 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых

вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5

мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением

поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых

вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15

мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 5 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением

поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 7 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых

вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 12

мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 15 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 50 мг соединения, три раза в неделю.

[0059] В некоторых вариантах осуществления нагрузочную дозу вводят в течение от 1 дня до 20 дней, и поддерживающую дозу вводят в течение от 20 дней до 37000 дней. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, каждый день. В

некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы,

составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим

введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, каждый день. В

некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, каждый день.

[0060] В некоторых вариантах осуществления нагрузочную дозу вводят в течение от 1 дня до 20 дней, и поддерживающую дозу вводят в течение от 20 дней до 37000 дней. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим

введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день. В

некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы,

составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, каждый день.

[0061] В некоторых вариантах осуществления нагрузочную дозу вводят в течение от 1 дня до 20 дней, и поддерживающую дозу вводят в течение от 20 дней до 37000 дней.

В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 25 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 25 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 25 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 25 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 25 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 25 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 25 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 25 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы,

составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим

введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день. В

некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, каждый день.

[0062] В некоторых вариантах осуществления нагрузочную дозу вводят в течение от 1 дня до 20 дней, и поддерживающую дозу вводят в течение от 20 дней до 37000 дней. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 25 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 25 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 25 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 25 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 25 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим

введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 25 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 25 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 25 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день. В

некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы,

составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим

введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день.

[0063] В некоторых вариантах осуществления нагрузочную дозу вводят в течение от 1 дня до 20 дней, и поддерживающую дозу вводят в течение от 20 дней до 37000 дней. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 25 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 25 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 25 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 25 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 25 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 25 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 25 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 25 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы,

составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим

введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день. В

некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день.

[0064] В некоторых вариантах осуществления нагрузочную дозу вводят в течение от 1 дня до 20 дней, и поддерживающую дозу вводят в течение от 20 дней до 37000 дней. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим

введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, раз в два дня. В

некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, раз в два дня в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, каждый день. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, раз в два дня в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы,

составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим

введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, раз в два дня.

[0065] В некоторых вариантах осуществления нагрузочную дозу вводят в течение от 1 дня до 20 дней, и поддерживающую дозу вводят в течение от 20 дней до 37000 дней. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы,

составляющей 20 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим

введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, раз в два дня. В

некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы,

составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, раз в два дня.

[0066] В некоторых вариантах осуществления нагрузочную дозу вводят в течение от 1 дня до 20 дней, и поддерживающую дозу вводят в течение от 20 дней до 37000 дней. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 25 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 25 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 25 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 25 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 25 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 25 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 25 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 25 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, раз в два дня. В

некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы,

составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим

введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, раз в два дня.

[0067] В некоторых вариантах осуществления нагрузочную дозу вводят в течение от 1 дня до 20 дней, и поддерживающую дозу вводят в течение от 20 дней до 37000 дней. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 25 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы,

составляющей 25 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 25 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 25 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 25 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 25 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 25 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 25 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим

введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, раз в два дня. В

некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы,

составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, раз в два дня.

[0068] В некоторых вариантах осуществления нагрузочную дозу вводят в течение от 1 дня до 20 дней, и поддерживающую дозу вводят в течение от 20 дней до 37000 дней. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 25 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 25 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 25 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 25 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 25 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 25 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, раз в два дня. В

некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 25 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 25 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы,

составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим

введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, раз в два дня. В

некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, раз в два дня.

[0069] В некоторых вариантах осуществления нагрузочную дозу вводят в течение от 1 дня до 20 дней, и поддерживающую дозу вводят в течение от 20 дней до 37000 дней. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим

введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, один раз в неделю. В

некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы,

составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, один раз в неделю.

[0070] В некоторых вариантах осуществления нагрузочную дозу вводят в течение от 1 дня до 20 дней, и поддерживающую дозу вводят в течение от 20 дней до 37000 дней. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, один раз в неделю. В

некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы,

составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим

введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, один раз в неделю. В

некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, один раз в неделю.

[0071] В некоторых вариантах осуществления нагрузочную дозу вводят в течение от 1 дня до 20 дней, и поддерживающую дозу вводят в течение от 20 дней до 37000 дней. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 25 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 25 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 25 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 25 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 25 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 25 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 25 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим

введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 25 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, один раз в неделю. В

некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы,

составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим

введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, один раз в неделю.

[0072] В некоторых вариантах осуществления нагрузочную дозу вводят в течение от 1 дня до 20 дней, и поддерживающую дозу вводят в течение от 20 дней до 37000 дней. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 25 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 25 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 25 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 25 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 25 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 25 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 25 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 25 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы,

составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим

введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, один раз в неделю. В

некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, один раз в неделю.

[0073] В некоторых вариантах осуществления нагрузочную дозу вводят в течение от 1 дня до 20 дней, и поддерживающую дозу вводят в течение от 20 дней до 37000 дней. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 25 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 25 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 25 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим

введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 25 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 25 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 25 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 25 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 25 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, один раз в неделю. В

некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы,

составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим

введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, один раз в неделю.

[0074] В некоторых вариантах осуществления нагрузочную дозу вводят в течение от 1 дня до 20 дней, и поддерживающую дозу вводят в течение от 20 дней до 37000 дней. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы,

составляющей 20 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим

введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, два раза в неделю. В

некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы,

составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, два раза в неделю.

[0075] В некоторых вариантах осуществления нагрузочную дозу вводят в течение от 1 дня до 20 дней, и поддерживающую дозу вводят в течение от 20 дней до 37000 дней. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, два раза в неделю. В

некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы,

составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим

введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, два раза в неделю.

[0076] В некоторых вариантах осуществления нагрузочную дозу вводят в течение от 1 дня до 20 дней, и поддерживающую дозу вводят в течение от 20 дней до 37000 дней. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 25 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 25 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 25 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы,

составляющей 25 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 25 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 25 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 25 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 25 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим

введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, два раза в неделю. В

некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы,

составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, два раза в неделю.

[0077] В некоторых вариантах осуществления нагрузочную дозу вводят в течение от 1 дня до 20 дней, и поддерживающую дозу вводят в течение от 20 дней до 37000 дней. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 25 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 25 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 25 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 25 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 25 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 25 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 25 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 25 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, два раза в неделю. В

некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы,

составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим

введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, два раза в неделю.

[0078] В некоторых вариантах осуществления нагрузочную дозу вводят в течение от 1 дня до 20 дней, и поддерживающую дозу вводят в течение от 20 дней до 37000 дней. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 25 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 25 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 25 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 25 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 25 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 25 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 25 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 25 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим

введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, два раза в неделю. В

некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы,

составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, два раза в неделю.

[0079] В некоторых вариантах осуществления нагрузочную дозу вводят в течение от 1 дня до 20 дней, и поддерживающую дозу вводят в течение от 20 дней до 37000 дней. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, три раза в неделю. В

некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы,

составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим

введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, три раза в неделю. В

некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 6 мг соединения, три раза в неделю.

[0080] В некоторых вариантах осуществления нагрузочную дозу вводят в течение от 1 дня до 20 дней, и поддерживающую дозу вводят в течение от 20 дней до 37000 дней. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 20 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим

введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, три раза в неделю. В

некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы,

составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 8 мг соединения, три раза в неделю.

[0081] В некоторых вариантах осуществления нагрузочную дозу вводят в течение от 1 дня до 20 дней, и поддерживающую дозу вводят в течение от 20 дней до 37000 дней.

В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 25 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 25 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 25 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 25 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 25 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 25 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 25 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 25 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы,

составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим

введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, три раза в неделю. В

некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 10 мг соединения, три раза в неделю.

[0082] В некоторых вариантах осуществления нагрузочную дозу вводят в течение от 1 дня до 20 дней, и поддерживающую дозу вводят в течение от 20 дней до 37000 дней. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 25 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 25 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 25 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 25 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 25 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим

введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 25 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 25 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 25 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, три раза в неделю. В

некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы,

составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим

введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 20 мг соединения, три раза в неделю.

[0083] В некоторых вариантах осуществления нагрузочную дозу вводят в течение от 1 дня до 20 дней, и поддерживающую дозу вводят в течение от 20 дней до 37000 дней. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 25 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 25 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 25 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 25 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 25 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 25 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 25 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 25 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы,

составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 30 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим

введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 40 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 50 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, v a неделя. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, v a неделя. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, три раза в неделю. В

некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 60 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 4 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 6 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 7 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 8 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 9 дней с последующим введением поддерживающей дозы, составляющей 30 мг соединения, три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нагрузочной дозы, составляющей 70 мг соединения, каждый день в течение 10 дней с последующим введением поддерживающей дозы 30 мг соединения три раза в неделю.

[0084] В некоторых вариантах осуществления такой раскрытый способ может дополнительно включать введение дополнительной нагрузочной дозы в течение третьего периода времени (например, после периода времени исходной нагрузочной и поддерживающей доз).

[0085] Раскрытый способ может дополнительно включать введение дополнительной поддерживающей дозы в течение четвертого периода времени (например, в качестве части еще одного цикла доз после времени исходной нагрузочной и исходной поддерживающей доз). В некоторых вариантах осуществления третий и/или четвертый периоды времени следуют после первого и второго периодов времени.

[0086] В таких раскрытых способах после 1 месяца или больше введения у пациента может улучшаться ответ опухоли согласно измерению с помощью ультразвукового, КТ-, МРТ- и/или ПЭТ-сканирования с применением либо RECIST 1.1 и/или волюмометрической оценки. В некоторых вариантах осуществления после 7 дней, после 10 дней, после 15 дней, после 20 дней, после 25 дней или более введения соединения у пациента имеется улучшение в отношении диапазона движений и других связанных с заболеванием симптомов, таких как сообщаемые пациентом симптомы. В некоторых вариантах осуществления после 1 месяца, после 2 месяцев или более введения соединения у пациента имеется улучшение в отношении диапазона движений и других связанных с заболеванием симптомов, таких как сообщаемые пациентом симптомы. В некоторых вариантах осуществления после 1 месяца или больше введения соединения пациенту у пациента может снижаться уровень инфильтрации макрофагами в поврежденном суставе и/или количество циркулирующих хемокинов/цитокинов, ассоциированных с воспалением, по сравнению с этими значениями до введения. В некоторых вариантах осуществления размер теносиновиальной гигантоклеточной опухоли, например DTGCT, уменьшается на 99% - 1%, например 90% - 10%, например 85% - 20%, например 80% - 25%, например 75% - 25%, например 70% - 30%, например 65% - 35%, например 60% - 40%, например 55% - 45%, например 80% - 60%, от ее размера до введения соединения.

[0087] В некоторых вариантах осуществления введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли представляет собой непрерывное введение без перерыва в приеме лекарственного средства. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят непрерывно в течение периода времени продолжительностью от 1 дня до 100 лет. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят с перерывом в приеме лекарственного средства. В некоторых вариантах осуществления введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли является непрерывным в течение периода продолжительностью от 1 дня до 5 лет с последующим перерывом в приеме лекарственного средства продолжительностью от 1 месяца до 5 лет с последующим непрерывным введением соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли в течение периода продолжительностью от 1 дня до 100 лет. В некоторых вариантах осуществления введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли является непрерывным в течение периода продолжительностью от 1 месяца до 5 лет с последующим перерывом в приеме лекарственного средства продолжительностью от 1 месяца до 5 лет с последующим непрерывным введением

соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли в течение периода продолжительностью от 1 дня до 100 лет. В некоторых вариантах осуществления введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли является непрерывным в течение периода продолжительностью от 3 месяцев до 5 лет с последующим перерывом в приеме лекарственного средства продолжительностью от 1 месяца до 5 лет с последующим непрерывным введением соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли в течение периода продолжительностью от 1 дня до 100 лет. В некоторых вариантах осуществления введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли является непрерывным в течение периода продолжительностью от 6 месяцев до 5 лет с последующим перерывом в приеме лекарственного средства продолжительностью от 1 месяца до 5 лет с последующим непрерывным введением соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли в течение периода продолжительностью от 1 дня до 100 лет. В некоторых вариантах осуществления введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли является непрерывным в течение периода продолжительностью от 1 года до 5 лет с последующим перерывом в приеме лекарственного средства продолжительностью от 1 месяца до 5 лет с последующим непрерывным введением соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли в течение периода продолжительностью от 1 дня до 100 лет. В некоторых вариантах осуществления введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли является непрерывным в течение периода продолжительностью от 2 лет до 5 лет с последующим перерывом в приеме лекарственного средства продолжительностью от 1 месяца до 5 лет с последующим непрерывным введением соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли в течение периода продолжительностью от 1 дня до 100 лет. В некоторых вариантах осуществления введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли является непрерывным в течение периода продолжительностью от 3 лет до 5 лет с последующим перерывом в приеме лекарственного средства продолжительностью от 1 месяца до 5 лет с последующим непрерывным введением соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли в течение периода продолжительностью от 1 дня до 100 лет.

[0088] В настоящем изобретении рассматривается введение соединения 1 или фармацевтически приемлемой соли пациенту, нуждающемуся в этом, до (неоадъювант) или после (адъювант) хирургического вмешательства (например, хирургического лечения TGCT). В некоторых вариантах осуществления соединение 1 или фармацевтически приемлемую соль вводят в качестве адъюванта. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 или фармацевтически приемлемую соль вводят в качестве неоадъюванта. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 или фармацевтически приемлемую соль вводят в качестве неоадъюванта и адъюванта. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 или фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту, нуждающемуся в этом, в качестве неоадъюванта в течение периода продолжительностью от 1 месяца до 6 месяцев с последующим введением соединения 1 или фармацевтически приемлемой соли

в качестве адъюванта в течение периода продолжительностью от 1 дня до 100 лет. В некоторых вариантах осуществления введения соединение 1 или фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту, нуждающемуся в этом, в качестве неоадъюванта в течение периода продолжительностью от 1 месяца до 6 месяцев с последующим введением соединения 1 или фармацевтически приемлемой соли в качестве адъюванта в течение периода продолжительностью от 1 дня до 5 лет. В некоторых вариантах осуществления введения соединение 1 или фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту, нуждающемуся в этом, в качестве неоадъюванта в течение периода продолжительностью от 3 месяцев до 6 месяцев с последующим введением соединения 1 или фармацевтически приемлемой соли в качестве адъюванта в течение периода продолжительностью от 1 дня до 5 лет. В некоторых вариантах осуществления введение соединения 1 или фармацевтически приемлемой соли не осуществляют до хирургического вмешательства. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 или фармацевтически приемлемую соль вводят в качестве адъюванта в течение периода продолжительностью от 1 дня до 100 лет. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 или фармацевтически приемлемую соль вводят в качестве адъюванта в течение периода продолжительностью от 1 дня до 5 лет.

[0089] В настоящем изобретении также рассматривается способ лечения опухолей, например GCTTS, PVNS, TGCT или DTGCT, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения, представляющего собой 2-(изопропиламино)-3-метил-5-(6-метил-5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)пиримидин-4(3H)-он или его фармацевтически приемлемую соль, до хирургического вмешательства. В некоторых вариантах осуществления введение предусматривает введение нагрузочной дозы соединения ежедневно в течение первого периода времени и введение поддерживающей дозы соединения один раз в неделю, два раза в неделю или три раза в неделю в течение второго периода времени.

[0090] В настоящем изобретении также рассматривается способ лечения рака, такого как виды рака, выбранные из группы, состоящей из солидных опухолей, острого миелоидного лейкоза, миелодиспластического синдрома, острого лимфоцитарного лейкоза и хронического лимфоцитарного лейкоза, у пациента, нуждающегося в этом (например, пациента-человека, страдающего от рака), включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения, представляющего собой 2-(изопропиламино)-3-метил-5-(6-метил-5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)пиримидин-4(3H)-он или его фармацевтически приемлемую соль, где введение предусматривает введение нагрузочной дозы соединения ежедневно в течение первого периода времени и введение поддерживающей дозы соединения каждый день, два раза в неделю или три раза в неделю в течение второго периода времени. В некоторых вариантах осуществления пациент может страдать от солидной опухоли, такой как солидная опухоль молочной железы, шейки матки, поджелудочной железы, мочевого пузыря, предстательной железы, желудка, яичника, меланомы, глиомы, мультиформной

глиобластомы, остеосаркомы, видов остеолитического рака, хондросаркомы, гистиоцитоза или рака легкого. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой протоковую карциному in situ (DCIS). В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой инвазивный (или инфильтрирующий) рак молочной железы (ILC или IDC). В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой инвазивную протоковую карциному. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой инвазивную лобулярную карциному. В некоторых вариантах осуществления рак поджелудочной железы представляет собой экзокринный рак поджелудочной железы. В некоторых вариантах осуществления экзокринный рак поджелудочной железы представляет собой аденокарциному поджелудочной железы. В некоторых вариантах осуществления экзокринный рак поджелудочной железы представляет собой протоковую аденокарциному поджелудочной железы (PDAC). В некоторых вариантах осуществления рак поджелудочной железы представляет собой аденокарциному поджелудочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак поджелудочной железы представляет собой протоковую аденокарциному поджелудочной железы (PDAC). В некоторых вариантах осуществления рак поджелудочной железы представляет собой нейроэндокринную опухоль поджелудочной железы (PanNET).

[0091] Предшественники или стволовые клетки миелоидных клеток или белых кровяных клеток могут дифференцировать в моноциты крови и тканевые макрофаги. Макрофаги могут дополнительно дифференцировать в купферовские клетки печени, альвеолярные макрофаги, остеокласты и гистиоциты костной ткани. Гистиоцитозы представляют собой группу заболеваний, которые возникают при повышении уровня продуцирования белых кровяных клеток, известных как гистиоциты, которое приводит к повреждению органов и образованию опухолей. Гистиоцитозы включают широкий спектр состояний, которые могут поражать как детей, так и взрослых. Существует несколько групп гистиоцитозов, выделяемых на основе типов вовлеченных клеток-гистиоцитов. В некоторых вариантах осуществления гистиоцитоз представляет собой нарушение в отношении дендритных клеток. В некоторых вариантах осуществления нарушение в отношении дендритных клеток представляет собой гистиоцитоз из клеток Лангерганса. В некоторых вариантах осуществления нарушение в отношении дендритных клеток представляет собой ювенильную ксантогранулему. В некоторых вариантах осуществления нарушение в отношении дендритных клеток представляет собой болезнь Эрдгейма-Честера. В некоторых вариантах осуществления гистиоцитоз представляет собой нарушение в отношении клеток-макрофагов. В некоторых вариантах осуществления нарушение в отношении клеток-макрофагов представляет собой гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (HLH). В некоторых вариантах осуществления нарушение в отношении клеток-макрофагов представляет собой болезнь Розаи-Дорфмана. В некоторых вариантах осуществления гистиоцитоз представляет собой озлокачествленный гистиоцитоз. В некоторых вариантах осуществления озлокачествленный гистиоцитоз

представляет собой некоторые разновидности лейкоза или злокачественных опухолей. Недавно было описано рецидивирующее заболевание, обуславливающее (запускающее) возникновение активирующих мутаций в рецепторной тирозинкиназе, такой как CSF1R (необходима для развития моноцитов и макрофагов). Ингибирование терапевтической мишени, представляющей собой CSF1R, при гистиоцитозе может являться возможным, как показано на доклинических моделях, где изменения, активирующие CSF1R, обеспечивали сенсибилизацию клеток в отношении низкомолекулярных ингибиторов, специфических к CSF1R, представляющих собой пексидартиниб и BLZ945.

[0092] Экспрессия CSF1R и его лиганда CSF1 была продемонстрирована в линии клеток из хондросаркомы человека SW1353 (Am J Cancer Res 2017;7(4):801-815). Данная линия клеток экспрессирует как рецепторы CSF1R, так и лиганд CSF1, что свидетельствует об аутокринной активации этой линии клеток из хондросаркомы. Дополнительно, сайленсинг рецепторной киназы CSF1R с помощью shRNA в этой линии клеток приводил к значительному уменьшению объема опухоли в мышиной ксенотрансплантатной модели in vivo. Напротив, генетическая модификация, которая приводила к сверхэкспрессии CSF1R в этой линии клеток из саркомы, приводила к усилению роста опухоли in vivo. Сверхэкспрессия CSF1R в значительной степени усиливала миграцию, инвазию и уровень эпителиально-мезенхимального перехода (EMT) клеток SW1353, в то время как сайленсинг CSF1R ингибировал эти процессы. Эти результаты указывают на то, что некоторые хондросаркомы человека, в которых происходит экспрессия CSF1R, можно лечить с помощью ингибиторов CSF1R с обеспечением подавления роста опухоли и/или подавления инвазии и образования метастазов.

[0093] Например, раскрытый способ, такой как способ лечения рака, может включать введение от приблизительно 10 мг до приблизительно 90 мг раскрытого соединения каждый день, два раза в неделю или три раза в неделю пациенту, нуждающемуся в этом. В некоторых вариантах осуществления способ лечения рака может включать введение от приблизительно 5 мг до приблизительно 70 мг раскрытого соединения каждый день, два раза в неделю или три раза в неделю пациенту, нуждающемуся в этом. В некоторых вариантах осуществления способ лечения рака может включать введение от приблизительно 5 мг до приблизительно 50 мг раскрытого соединения каждый день, два раза в неделю или три раза в неделю пациенту, нуждающемуся в этом. В некоторых вариантах осуществления способ лечения рака может включать введение от приблизительно 5 мг до приблизительно 30 мг раскрытого соединения каждый день, два раза в неделю или три раза в неделю пациенту, нуждающемуся в этом. В некоторых вариантах осуществления способ лечения рака может включать введение от приблизительно 6 мг до приблизительно 25 мг раскрытого соединения каждый день, два раза в неделю или три раза в неделю пациенту, нуждающемуся в этом. В некоторых вариантах осуществления способ лечения рака может включать введение от приблизительно 6 мг до приблизительно 20 мг раскрытого

соединения каждый день, два раза в неделю или три раза в неделю пациенту, нуждающемуся в этом. В некоторых вариантах осуществления способ лечения рака может включать введение от приблизительно 20 мг до приблизительно 50 мг раскрытого соединения каждый день, два раза в неделю или три раза в неделю пациенту, нуждающемуся в этом.

[0094] Такой раскрытый способ в одном варианте осуществления может включать введение нагрузочной дозы соединения ежедневно в течение первого периода времени и введение поддерживающей дозы соединения каждый день, один раз в неделю, два раза в неделю или три раза в неделю в течение второго периода времени. Например, нагрузочная доза может составлять от приблизительно 10 мг/сутки до приблизительно 80 мг/сутки или от приблизительно 20 мг/сутки до приблизительно 60 мг/сутки. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 20 мг/сутки, приблизительно 30 мг/сутки, приблизительно 40 мг/сутки, приблизительно 50 мг/сутки или приблизительно 60 мг/сутки. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза соединения составляет приблизительно 6 мг/сутки, 7 мг/сутки, 8 мг/сутки, 9 мг/сутки, 10 мг/сутки, 11 мг/сутки, 12 мг/сутки, 13 мг/сутки, 14 мг/сутки, 15 мг/сутки, 16 мг/сутки, 17 мг/сутки, 18 мг/сутки, 19 мг/сутки, 20 мг/сутки, 21 мг/сутки, 22 мг/сутки, 23 мг/сутки, 24 мг/сутки, 26 мг/сутки, 27 мг/сутки, 28 мг/сутки, 29 мг/сутки или 30 мг/сутки.

[0095] Введение поддерживающей дозы может предусматривать введение пациенту от приблизительно 10 мг до приблизительно 60 мг соединения, например приблизительно 10 мг, приблизительно 20 мг, приблизительно 25 мг, приблизительно 30 мг, приблизительно 40 мг или приблизительно 50 мг, введение каждой из которых можно осуществлять один, два или три раза в неделю.

[0096] В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту от приблизительно 2 мг до приблизительно 40 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту от приблизительно 2 мг до приблизительно 30 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту от приблизительно 2 мг до приблизительно 20 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту от приблизительно 5 мг до приблизительно 40 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту от приблизительно 5 мг до приблизительно 30 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту от приблизительно 5 мг до приблизительно 20 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту от приблизительно 6 мг до приблизительно 40 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать

введение пациенту от приблизительно 6 мг до приблизительно 30 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту от приблизительно 6 мг до приблизительно 20 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту от приблизительно 10 мг до приблизительно 40 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту от приблизительно 10 мг до приблизительно 30 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту от приблизительно 10 мг до приблизительно 20 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 3 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 5 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 6 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 8 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 10 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 11 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 12 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 13 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 14 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 15 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 16 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 17 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 18 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 19 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 20 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах

осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 22 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 24 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 26 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 28 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 30 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 32 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 34 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 36 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 38 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 40 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 42 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 44 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 46 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 48 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 50 мг соединения один раз в неделю.

[0097] В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту от приблизительно 2 мг до приблизительно 40 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту от приблизительно 2 мг до приблизительно 30 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту от приблизительно 2 мг до приблизительно 20 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту от приблизительно 5 мг до приблизительно 40 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать

введение пациенту от приблизительно 5 мг до приблизительно 30 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту от приблизительно 5 мг до приблизительно 20 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту от приблизительно 6 мг до приблизительно 40 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту от приблизительно 6 мг до приблизительно 30 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту от приблизительно 6 мг до приблизительно 20 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту от приблизительно 10 мг до приблизительно 40 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту от приблизительно 10 мг до приблизительно 30 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту от приблизительно 10 мг до приблизительно 20 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 3 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 5 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 6 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 8 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 10 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 11 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 12 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 13 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 14 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 15 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 16 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту

приблизительно 17 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 18 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 19 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 20 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 22 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 24 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 26 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 28 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 30 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 32 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 34 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 36 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 38 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 40 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 42 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 44 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 46 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 48 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 50 мг соединения два раза в неделю.

[0098] В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту от приблизительно 2 мг до приблизительно 40 мг соединения три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая

доза может предусматривать введение пациенту от приблизительно 2 мг до приблизительно 30 мг соединения три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту от приблизительно 2 мг до приблизительно 20 мг соединения три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту от приблизительно 5 мг до приблизительно 40 мг соединения три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту от приблизительно 5 мг до приблизительно 30 мг соединения три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту от приблизительно 5 мг до приблизительно 20 мг соединения три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту от приблизительно 6 мг до приблизительно 40 мг соединения три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту от приблизительно 6 мг до приблизительно 30 мг соединения три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту от приблизительно 6 мг до приблизительно 20 мг соединения три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту от приблизительно 10 мг до приблизительно 40 мг соединения три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту от приблизительно 10 мг до приблизительно 30 мг соединения три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту от приблизительно 10 мг до приблизительно 20 мг соединения три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 3 мг соединения три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 5 мг соединения три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 6 мг соединения три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 8 мг соединения три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 10 мг соединения три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 11 мг соединения три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 12 мг соединения три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 13 мг соединения три раза в неделю. В некоторых вариантах

осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 14 мг соединения три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 15 мг соединения три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 16 мг соединения три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 17 мг соединения три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 18 мг соединения три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 19 мг соединения три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 20 мг соединения три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 22 мг соединения три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 24 мг соединения три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 26 мг соединения три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 28 мг соединения три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 30 мг соединения три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 32 мг соединения три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 34 мг соединения три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 36 мг соединения три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 38 мг соединения три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 40 мг соединения три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 42 мг соединения три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 44 мг соединения три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 46 мг соединения три раза в неделю. В некоторых вариантах

осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 48 мг соединения три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 50 мг соединения три раза в неделю

[0099] Поддерживающую дозу можно также вводить один раз в сутки. Например, поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 2 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая терапия может предусматривать введение пациенту от приблизительно 2 мг до приблизительно 40 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая терапия может предусматривать введение пациенту от приблизительно 2 мг до приблизительно 30 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая терапия может предусматривать введение пациенту от приблизительно 2 мг до приблизительно 20 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая терапия может предусматривать введение пациенту от приблизительно 5 мг до приблизительно 40 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая терапия может предусматривать введение пациенту от приблизительно 5 мг до приблизительно 30 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая терапия может предусматривать введение пациенту от приблизительно 5 мг до приблизительно 20 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая терапия может предусматривать введение пациенту от приблизительно 6 мг до приблизительно 40 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая терапия может предусматривать введение пациенту от приблизительно 6 мг до приблизительно 30 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая терапия может предусматривать введение пациенту от приблизительно 6 мг до приблизительно 20 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая терапия может предусматривать введение пациенту от приблизительно 10 мг до приблизительно 40 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая терапия может предусматривать введение пациенту от приблизительно 10 мг до приблизительно 30 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая терапия может предусматривать введение пациенту от приблизительно 10 мг до приблизительно 20 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая терапия может предусматривать введение пациенту приблизительно 3 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая терапия может предусматривать введение пациенту приблизительно 5 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая терапия может предусматривать введение пациенту приблизительно 6 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая терапия может предусматривать введение пациенту приблизительно 8 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах

осуществления поддерживающая терапия может предусматривать введение пациенту приблизительно 10 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая терапия может предусматривать введение пациенту приблизительно 11 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая терапия может предусматривать введение пациенту приблизительно 12 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая терапия может предусматривать введение пациенту приблизительно 13 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая терапия может предусматривать введение пациенту приблизительно 14 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая терапия может предусматривать введение пациенту приблизительно 15 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая терапия может предусматривать введение пациенту приблизительно 16 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая терапия может предусматривать введение пациенту приблизительно 17 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая терапия может предусматривать введение пациенту приблизительно 18 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая терапия может предусматривать введение пациенту приблизительно 19 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая терапия может предусматривать введение пациенту приблизительно 20 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая терапия может предусматривать введение пациенту приблизительно 22 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая терапия может предусматривать введение пациенту приблизительно 24 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая терапия может предусматривать введение пациенту приблизительно 26 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая терапия может предусматривать введение пациенту приблизительно 28 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая терапия может предусматривать введение пациенту приблизительно 30 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 32 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 34 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 36 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 38 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 40 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 42 мг соединения один раз в день. В

некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 44 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 46 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 48 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 50 мг соединения один раз в день.

[0100] В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту от приблизительно 2 мг до приблизительно 40 мг соединения раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту от приблизительно 2 мг до приблизительно 30 мг соединения раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту от приблизительно 2 мг до приблизительно 20 мг соединения раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту от приблизительно 5 мг до приблизительно 40 мг соединения раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту от приблизительно 5 мг до приблизительно 30 мг соединения раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту от приблизительно 5 мг до приблизительно 20 мг соединения раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту от приблизительно 6 мг до приблизительно 40 мг соединения раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту от приблизительно 6 мг до приблизительно 30 мг соединения раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту от приблизительно 6 мг до приблизительно 20 мг соединения раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту от приблизительно 10 мг до приблизительно 40 мг соединения раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту от приблизительно 10 мг до приблизительно 30 мг соединения раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту от приблизительно 10 мг до приблизительно 20 мг соединения раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 3 мг соединения раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 5 мг соединения раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 6 мг соединения раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 8 мг соединения раз в два дня.

В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 10 мг соединения раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 11 мг соединения раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 12 мг соединения раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 13 мг соединения раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 14 мг соединения раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 15 мг соединения раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 16 мг соединения раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 17 мг соединения раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 18 мг соединения раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 19 мг соединения раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 20 мг соединения раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 22 мг соединения раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 24 мг соединения раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 26 мг соединения раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 28 мг соединения раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 30 мг соединения раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 32 мг соединения раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 34 мг соединения раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 36 мг соединения раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 38 мг соединения раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 40 мг соединения раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 42 мг

соединения раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 44 мг соединения раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 46 мг соединения раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 48 мг соединения раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза может предусматривать введение пациенту приблизительно 50 мг соединения раз в два дня.

[0101] В некоторых вариантах осуществления продолжительность первого периода времени, например, в течение которого вводят нагрузочную дозу (например, каждый день или раз в два дня, или дважды в день) составляет приблизительно одну или две недели, или одну-три недели, например продолжительность такого первого периода времени может составлять приблизительно 4 дня, приблизительно 5 дней, приблизительно 6 дней или приблизительно 10 дней. В некоторых вариантах осуществления продолжительность первого периода времени составляет приблизительно один-шесть дней. В некоторых вариантах осуществления продолжительность первого периода времени составляет приблизительно один-пять дней. В некоторых вариантах осуществления продолжительность первого периода времени составляет приблизительно один-четыре дня. В некоторых вариантах осуществления продолжительность первого периода времени составляет приблизительно один-три дня. В некоторых вариантах осуществления продолжительность первого периода времени составляет приблизительно один-два дня. В некоторых вариантах осуществления продолжительность первого периода времени составляет приблизительно одну-пять недель. В некоторых вариантах осуществления продолжительность первого периода времени составляет приблизительно одну-четыре недели. В некоторых вариантах осуществления продолжительность первого периода времени составляет приблизительно одну-три недели. В некоторых вариантах осуществления продолжительность первого периода времени составляет приблизительно одну-две недели.

[0102] В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет от приблизительно 2 мг до приблизительно 100 мг соединения. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет от приблизительно 5 мг до приблизительно 90 мг соединения. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет от приблизительно 10 мг до приблизительно 80 мг соединения. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет от приблизительно 10 мг до приблизительно 70 мг соединения. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет от приблизительно 10 мг до приблизительно 60 мг соединения. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет от приблизительно 10 мг до приблизительно 50 мг соединения. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет от приблизительно 10 мг до приблизительно 40 мг соединения. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет от приблизительно 10 мг до приблизительно

30 мг соединения. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет от приблизительно 10 мг до приблизительно 20 мг соединения. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 2 мг соединения. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 3 мг соединения. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 4 мг соединения. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 5 мг соединения. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 10 мг соединения. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 11 мг соединения. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 12 мг соединения. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 13 мг соединения. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 14 мг соединения. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 15 мг соединения. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 16 мг соединения. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 17 мг соединения. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 18 мг соединения. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 19 мг соединения. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 20 мг соединения. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 22 мг соединения. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 24 мг соединения. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 26 мг соединения. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 28 мг соединения. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 30 мг соединения. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 32 мг соединения. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 34 мг соединения. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 36 мг соединения. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 38 мг соединения. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 40 мг соединения. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 42 мг соединения. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 44 мг соединения. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 40 мг соединения. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 46 мг соединения. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 48 мг соединения. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 50 мг соединения.

[0103] В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет от

приблизительно 2 мг до приблизительно 100 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет от приблизительно 2 мг до приблизительно 100 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет от приблизительно 5 мг до приблизительно 90 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет от приблизительно 10 мг до приблизительно 80 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет от приблизительно 10 мг до приблизительно 70 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет от приблизительно 10 мг до приблизительно 60 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет от приблизительно 10 мг до приблизительно 50 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет от приблизительно 10 мг до приблизительно 40 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет от приблизительно 10 мг до приблизительно 30 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет от приблизительно 10 мг до приблизительно 20 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 2 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 3 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 4 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 5 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 10 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 11 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 12 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 13 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 14 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 15 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 16 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 17 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 18 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 19 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 20 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 22 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 24 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно

26 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 28 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 30 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 32 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 34 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 36 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 38 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 40 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 42 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 44 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 40 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 46 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 48 мг соединения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 50 мг соединения один раз в день.

[0104] В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет от приблизительно 2 мг до приблизительно 100 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет от приблизительно 2 мг до приблизительно 100 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет от приблизительно 5 мг до приблизительно 90 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет от приблизительно 10 мг до приблизительно 80 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет от приблизительно 10 мг до приблизительно 70 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет от приблизительно 10 мг до приблизительно 60 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет от приблизительно 10 мг до приблизительно 50 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет от приблизительно 10 мг до приблизительно 40 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет от приблизительно 10 мг до приблизительно 30 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет от приблизительно 10 мг до приблизительно 20 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 2 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 3 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 4 мг соединения один раз в

неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 5 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 10 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 11 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 12 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 13 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 14 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 15 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 16 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 17 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 18 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 19 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 20 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 22 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 24 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 26 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 28 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 30 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 32 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 34 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 36 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 38 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 40 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 42 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 44 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 40 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 46 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет

приблизительно 48 мг соединения один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 50 мг соединения один раз в неделю.

[0105] В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет от приблизительно 2 мг до приблизительно 100 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет от приблизительно 2 мг до приблизительно 100 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет от приблизительно 5 мг до приблизительно 90 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет от приблизительно 10 мг до приблизительно 80 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет от приблизительно 10 мг до приблизительно 70 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет от приблизительно 10 мг до приблизительно 60 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет от приблизительно 10 мг до приблизительно 50 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет от приблизительно 10 мг до приблизительно 40 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет от приблизительно 10 мг до приблизительно 30 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет от приблизительно 10 мг до приблизительно 20 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 2 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 3 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 4 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 5 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 10 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 11 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 12 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 13 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 14 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 15 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 16 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 17 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 18 мг соединения два раза в

неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 19 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 20 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 22 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 24 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 26 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 28 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 30 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 32 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 34 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 36 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 38 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 40 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 42 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 44 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 40 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 46 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 48 мг соединения два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления нагрузочная доза составляет приблизительно 50 мг соединения два раза в неделю.

[0106] Продолжительность второго периода времени, во время которого, например, вводят поддерживающую дозу, может составлять по меньшей мере приблизительно одну неделю или более, например приблизительно один месяц или более (например, от приблизительно 1 месяца до приблизительно 6 месяцев, до приблизительно 12 месяцев или более).

[0107] Способ включает введение нагрузочной дозы каждый день в течение первого периода времени и введение поддерживающей дозы каждый день в течение второго периода времени. В некоторых вариантах осуществления продолжительность первого периода времени составляет от одного дня до 6 дней, и продолжительность второго периода составляет от одного до 35 дней. В некоторых вариантах осуществления продолжительность первого периода времени составляет от одного дня до 6 дней, и продолжительность второго периода составляет от одного до 30 дней. В некоторых

вариантах осуществления продолжительность первого периода времени составляет от одного дня до 6 дней, и продолжительность второго периода составляет от одного до 25 дней. В некоторых вариантах осуществления продолжительность первого периода времени составляет от одного дня до 6 дней, и продолжительность второго периода составляет от одного до 22 дней. В некоторых вариантах осуществления продолжительность первого периода времени составляет от одного дня до 6 дней, и продолжительность второго периода составляет от одного до 20 дней. В некоторых вариантах осуществления продолжительность первого периода времени составляет от одного дня до 5 дней, и продолжительность второго периода составляет от одного дня до 35 дней. В некоторых вариантах осуществления продолжительность первого периода времени составляет от одного дня до 5 дней, и продолжительность второго периода составляет от одного до 30 дней. В некоторых вариантах осуществления продолжительность первого периода времени составляет от одного дня до 5 дней, и продолжительность второго периода составляет от одного дня до 25 дней. В некоторых вариантах осуществления продолжительность первого периода времени составляет от одного дня до 5 дней, и продолжительность второго периода составляет от одного дня до 22 дней. В некоторых вариантах осуществления продолжительность первого периода времени составляет от одного дня до 5 дней, и продолжительность второго периода составляет от одного дня до 20 дней. В некоторых вариантах осуществления продолжительность первого периода времени составляет от одного дня до 4 дней, и продолжительность второго периода составляет от одного дня до 35 дней. В некоторых вариантах осуществления продолжительность первого периода времени составляет от одного дня до 4 дней, и продолжительность второго периода составляет от одного до 30 дней. В некоторых вариантах осуществления продолжительность первого периода времени составляет от одного дня до 4 дней, и продолжительность второго периода составляет от одного дня до 25 дней. В некоторых вариантах осуществления продолжительность первого периода времени составляет от одного дня до 4 дней, и продолжительность второго периода составляет от одного дня до 22 дней. В некоторых вариантах осуществления продолжительность первого периода времени составляет от одного дня до 4 дней, и продолжительность второго периода составляет от одного дня до 20 дней. В некоторых вариантах осуществления продолжительность первого периода времени составляет от одного дня до 3 дней, и продолжительность второго периода составляет от одного дня до 35 дней. В некоторых вариантах осуществления продолжительность первого периода времени составляет от одного дня до 3 дней, и продолжительность второго периода составляет от одного до 30 дней. В некоторых вариантах осуществления продолжительность первого периода времени составляет от одного дня до 3 дней, и продолжительность второго периода составляет от одного дня до 25 дней. В некоторых вариантах осуществления продолжительность первого периода времени составляет от одного дня до 3 дней, и продолжительность второго периода составляет от одного дня до 22 дней. В некоторых вариантах осуществления

продолжительность первого периода времени составляет от одного дня до 3 дней, и продолжительность второго периода составляет от одного дня до 20 дней. В некоторых вариантах осуществления продолжительность первого периода времени составляет от одного дня до 2 дней, и продолжительность второго периода составляет от одного дня до 35 дней. В некоторых вариантах осуществления продолжительность первого периода времени составляет от одного дня до 2 дней, и продолжительность второго периода составляет от одного до 30 дней. В некоторых вариантах осуществления продолжительность первого периода времени составляет от одного дня до 2 дней, и продолжительность второго периода составляет от одного дня до 25 дней. В некоторых вариантах осуществления продолжительность первого периода времени составляет от одного дня до 2 дней, и продолжительность второго периода составляет от одного дня до 22 дней. В некоторых вариантах осуществления продолжительность первого периода времени составляет от одного дня до 2 дней, и продолжительность второго периода составляет от одного дня до 20 дней. В других вариантах осуществления продолжительность первого периода времени и второго периода времени вместе составляет 20 дней. В некоторых вариантах осуществления продолжительность первого периода времени и второго периода времени вместе составляет 21 день. В некоторых вариантах осуществления продолжительность первого периода времени и второго периода времени вместе составляет 22 дня. В некоторых вариантах осуществления продолжительность первого периода времени и второго периода времени вместе составляет 23 дня. В некоторых вариантах осуществления продолжительность первого периода времени и второго периода времени вместе составляет 24 дня. В некоторых вариантах осуществления продолжительность первого периода времени и второго периода времени вместе составляет 25 дней. В некоторых вариантах осуществления продолжительность первого периода времени и второго периода времени вместе составляет 26 дней. В некоторых вариантах осуществления продолжительность первого периода времени и второго периода времени вместе составляет 27 дней. В некоторых вариантах осуществления продолжительность первого периода времени и второго периода времени вместе составляет 28 дней. В некоторых вариантах осуществления продолжительность первого периода времени и второго периода времени вместе составляет 29 дней. В некоторых вариантах осуществления продолжительность первого периода времени и второго периода времени вместе составляет 30 дней. В некоторых вариантах осуществления продолжительность первого периода времени и второго периода времени вместе составляет 31 день. В некоторых вариантах осуществления продолжительность первого периода времени и второго периода времени вместе составляет 32 дня. В некоторых вариантах осуществления продолжительность первого периода времени и второго периода времени вместе составляет 33 дня. В некоторых вариантах осуществления продолжительность первого периода времени и второго периода времени вместе составляет 34 дня. В некоторых вариантах осуществления продолжительность первого периода времени и второго периода времени вместе

составляет 35 дней. В раскрытых способах введение может осуществляться в течение цикла, включающего первый период времени и второй период времени. В некоторых вариантах осуществления цикл включает 20 дней. В некоторых вариантах осуществления цикл включает 21 день. В некоторых вариантах осуществления цикл включает 22 дня. В некоторых вариантах осуществления цикл включает 23 дня. В некоторых вариантах осуществления цикл включает 24 дня. В некоторых вариантах осуществления цикл включает 25 дней. В некоторых вариантах осуществления цикл включает 26 дней. В некоторых вариантах осуществления цикл включает 27 дней. В некоторых вариантах осуществления цикл включает 28 дней. В некоторых вариантах осуществления цикл включает 29 дней. В некоторых вариантах осуществления цикл включает 30 дней. В некоторых вариантах осуществления цикл включает 31 день. В некоторых вариантах осуществления цикл включает 32 дня. В некоторых вариантах осуществления цикл включает 33 дня. В некоторых вариантах осуществления цикл включает 34 дня. В некоторых вариантах осуществления цикл включает 35 дней. В других вариантах осуществления в данном способе введение может осуществляться в течение от одного до 1200 циклов. В некоторых вариантах осуществления данного способа введение может осуществляться в течение 10-1000 циклов. В некоторых вариантах осуществления данного способа введение может осуществляться в течение 50-800 циклов. В некоторых вариантах осуществления данного способа введение может осуществляться в течение 70-700 циклов. В некоторых вариантах осуществления данного способа введение может осуществляться в течение 100-500 циклов.

[0108] Рассматриваемые способы могут включать лечение пациентов, страдающих от солидных опухолей, которые прогрессировали после предыдущего введения средства терапии рака другого типа (например, опухоли на поздней стадии). Например, в данном документе рассматривается лечение солидной опухоли, такой как метастатический рак молочной железы или предстательной железы с заболеванием костей. В некоторых вариантах осуществления солидная опухоль представляет собой рак желудка, яичника или немелкоклеточный рак легкого, которые характеризуются наличием ассоциированных с озлокачествлением асцитов или выпота(выпотов).

[0109] Рассматриваемые опухоли, которые можно лечить с помощью раскрытых способов, включают опухоли, в которых экспрессируются одно или более из CSF1R или его лигандов, CSF1 и IL-34. Например, рассматриваемый способ может дополнительно включать идентификацию того, экспрессируется ли в опухоли CSF1R, CSF1 и/или IL-34.

[0110] Раскрытые способы могут включать введение нагрузочной дозы соединения ежедневно в течение первого периода времени и введение поддерживающей дозы соединения каждый день, один раз в неделю, два раза в неделю или три раза в неделю в течение второго периода времени (или раз в два дня), например, где поддерживающая доза ниже или равняется каждой нагрузочной дозе. Рассматриваемая нагрузочная доза составляет от приблизительно 10 до приблизительно 80 мг/сутки, или от приблизительно 10 мг до приблизительно 80 мг каждый день. В некоторых вариантах осуществления

нагрузочная доза составляет от приблизительно 20 до приблизительно 60 мг/сутки, например приблизительно 20 мг/сутки, приблизительно 30 мг/сутки, приблизительно 40 мг/сутки, приблизительно 50 мг/сутки или приблизительно 60 мг/сутки. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза составляет от приблизительно 2 мг до приблизительно 60 мг. В некоторых вариантах осуществления поддерживающая доза составляет приблизительно 2 мг, приблизительно 10 мг, приблизительно 20 мг, приблизительно 25 мг, приблизительно 30 мг, приблизительно 40 мг или приблизительно 50 мг, при этом ее вводят каждый день, два раза в неделю или три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления продолжительность первого периода времени, где нагрузочную дозу, например, вводят каждый день, составляет приблизительно одну или две недели. Продолжительность иллюстративных первых периодов времени может составлять приблизительно 4 дня, приблизительно 5 дней, приблизительно 6 дней или приблизительно 10 дней. В некоторых вариантах осуществления продолжительность второго периода времени (например, где поддерживающую дозу вводят каждый день, два раза в неделю или три раза в неделю) составляет одну неделю или от одного месяца до приблизительно шести месяцев или больше. В некоторых вариантах осуществления рассматриваемые способы дополнительно включают введение дополнительной нагрузочной дозы в течение третьего периода времени. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение дополнительной поддерживающей дозы в течение четвертого периода времени. В некоторых вариантах осуществления третий и/или четвертый периоды времени следуют после первого и второго периодов времени.

[0111] После 1 месяца или 3 месяцев или более введения у пациента, которого лечат с помощью раскрытого способа, может улучшаться ответ опухоли, согласно измерению с помощью RECIST. В некоторых вариантах осуществления после 1 недели или 1 месяца или более введения у пациента может иметься одно из следующего: сниженный уровень конкретных популяций моноцитов (таких как CD16+ или CSF1R+ моноциты) в крови при определении с помощью проточной цитометрии, повышенные уровни CSF1 в плазме крови, сниженный уровней маркеров костного ремоделирования, где маркеры ремоделирования могут включать фрагменты коллагена, - С-концевой фрагмент коллагена в сыворотке крови и N-концевой фрагмент коллагена в моче, и сниженное содержание макрофагов и/или реполяризация проопухолевых макрофагов М2 с образованием противоопухолевых макрофагов фенотипа М1 в опухоли или жидкостях ассоциированных с опухолью асцитов/выпотов по сравнению с ассоциированным уровнем до введения.

[0112] В настоящем изобретении также рассматривается способ лечения рака, такого как виды рака, выбранные из группы, состоящей из солидных опухолей, острого миелоидного лейкоза, миелодиспластического синдрома, острого лимфоцитарного лейкоза и хронического лимфоцитарного лейкоза, у пациента, нуждающегося в этом (например, пациента-человека, страдающего от рака), включающий введение пациенту

терапевтически эффективного количества соединения, представляющего собой 2-(изопропиламино)-3-метил-5-(6-метил-5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)пиримидин-4(3H)-он или его фармацевтически приемлемую соль, и по меньшей мере одного другого терапевтического средства. В некоторых вариантах осуществления пациент может страдать от солидной опухоли, такой как солидная опухоль молочной железы, шейки матки, поджелудочной железы, мочевого пузыря, предстательной железы, желудка, яичника, меланомы, глиомы, мультиформной глиобластомы, остеосаркомы, видов остеолитического рака, хондросаркомы, гистиоцитоза или рака легкого. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой протоковую карциному in situ (DCIS). В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой инвазивный (или инфильтрирующий) рак молочной железы (ILC или IDC). В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой инвазивную протоковую карциному. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой инвазивную лобулярную карциному. В некоторых вариантах осуществления рак поджелудочной железы представляет собой экзокринный рак поджелудочной железы. В некоторых вариантах осуществления экзокринный рак поджелудочной железы представляет собой аденокарциному поджелудочной железы. В некоторых вариантах осуществления экзокринный рак поджелудочной железы представляет собой протоковую аденокарциному поджелудочной железы (PDAC). В некоторых вариантах осуществления рак поджелудочной железы представляет собой аденокарциному поджелудочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак поджелудочной железы представляет собой протоковую аденокарциному поджелудочной железы (PDAC). В некоторых вариантах осуществления рак поджелудочной железы представляет собой нейроэндокринную опухоль поджелудочной железы (PanNET).

[0113] В настоящем изобретении рассматривается введение соединения 1 или фармацевтически приемлемой соли пациенту, нуждающемуся в этом, до (неоадъювант) или после (адъювант) хирургического вмешательства (например, хирургического лечения солидной опухоли). В некоторых вариантах осуществления соединение 1 или фармацевтически приемлемую соль вводят в качестве адъюванта. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 или фармацевтически приемлемую соль вводят в качестве неоадъюванта. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 или фармацевтически приемлемую соль вводят в качестве неоадъюванта и адъюванта. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 или фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту, нуждающемуся в этом, в качестве неоадъюванта в течение периода продолжительностью от 1 месяца до 6 месяцев с последующим введением соединения 1 или фармацевтически приемлемой соли в качестве адъюванта в течение периода продолжительностью от 1 дня до 100 лет. В некоторых вариантах осуществления введения соединение 1 или фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту, нуждающемуся в этом, в качестве неоадъюванта в течение периода продолжительностью от 1 месяца до 6 месяцев с

последующим введением соединения 1 или фармацевтически приемлемой соли в качестве адъюванта в течение периода продолжительностью от 1 дня до 5 лет. В некоторых вариантах осуществления введения соединение 1 или фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту, нуждающемуся в этом, в качестве неоадъюванта в течение периода продолжительностью от 3 месяцев до 6 месяцев с последующим введением соединения 1 или фармацевтически приемлемой соли в качестве адъюванта в течение периода продолжительностью от 1 дня до 5 лет. В некоторых вариантах осуществления введение соединения 1 или фармацевтически приемлемой соли не осуществляют до хирургического вмешательства. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 или фармацевтически приемлемую соль вводят в качестве адъюванта в течение периода продолжительностью от 1 дня до 100 лет. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 или фармацевтически приемлемую соль вводят в качестве адъюванта в течение периода продолжительностью от 1 дня до 5 лет.

[0114] Рассматриваемые способы могут дополнительно включать введение другого иммуномодулирующего средства терапии. В некоторых вариантах осуществления такое иммуномодулирующее средство терапии представляет собой средство терапии на основе антитела к PD-1, средство терапии на основе антитела к PD-L1, средство терапии на основе агониста CD40, средство терапии на основе антитела к CD47, средство терапии на основе антитела к LAG3, средство терапии на основе антитела к CD20, средство терапии на основе антитела к CD38 и/или средство терапии на основе антитела к TIM3. Раскрытый способ может, например, дополнительно включать введение химиотерапевтического средства. В некоторых вариантах осуществления химиотерапевтическое средство выбрано из группы, состоящей из паклитаксела, эрибулина, доцетаксела, гемцитабина, вемурафениба, дабрафениба, траметиниба, кобиметиниба и биниметиниба. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение иммуномодулирующего средства терапии и другого химиотерапевтического средства.

[0115] В одном аспекте в данном документе описан способ лечения опухолей, в отношении которых известно, что в них экспрессируются рецептор, представляющий собой рецептор колониестимулирующего фактора 1 (CSF1R) и/или его лиганд(лиганды), колониестимулирующий фактор 1 (CSF1) или интерлейкин (IL) 34, у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения, представляющего собой 2-(изопропиламино)-3-метил-5-(6-метил-5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)пиримидин-4(3H)-он или его фармацевтически приемлемую соль, где введение предусматривает: введение нагрузочной дозы соединения ежедневно в течение первого периода времени и введение поддерживающей дозы соединения каждый день, два раза в неделю или три раза в неделю в течение второго периода времени. Такой раскрытый способ может включать определение того, экспрессируются ли в опухоли или ее микроокружении CSF1R, CSF-1 или IL-34 на основе выделенных образцов опухоли пациента. В некоторых вариантах осуществления раскрытый способ включает определение того, экспрессируются ли в

опухоли или ее микроокружении CSF1R, CSF1 или IL-34, на основе выделенных образцов опухоли пациента или внеклеточной жидкости пациента, например, внеклеточная жидкость представляет собой плазму крови пациента.

[0116] В некоторых вариантах осуществления соединение, описанное в данном документе, например соединение 1, вводят в повышающихся дозах, например, повышать можно одну или обе из нагрузочной или поддерживающей доз. В некоторых вариантах осуществления повышающиеся дозы предусматривают по меньшей мере первый уровень дозы и второй уровень дозы. В некоторых вариантах осуществления повышающиеся дозы предусматривают по меньшей мере первый уровень дозы, второй уровень дозы и третий уровень дозы. В некоторых вариантах осуществления повышающиеся дозы дополнительно предусматривают четвертый уровень дозы. В некоторых вариантах осуществления повышающиеся дозы предусматривают первый уровень дозы, второй уровень дозы, третий уровень дозы, четвертый уровень дозы и пятый уровень дозы. В некоторых вариантах осуществления рассматриваются шесть, семь, восемь, девять и десять уровней дозы.

[0117] В некоторых вариантах осуществления каждый уровень дозы составляет не более 60% от уровня дозы, следующего непосредственно за ним. В некоторых вариантах осуществления каждый уровень дозы составляет не более 50% от уровня дозы, следующего непосредственно за ним. В некоторых вариантах осуществления каждый уровень дозы составляет не более 40% от уровня дозы, следующего непосредственно за ним. В некоторых вариантах осуществления каждый уровень дозы составляет не более 33% от уровня дозы, следующего непосредственно за ним. В некоторых вариантах осуществления каждый уровень дозы составляет не более 20% от уровня дозы, следующего непосредственно за ним. В некоторых вариантах осуществления уровни дозы разделены ½ логарифмической единицы. В некоторых вариантах осуществления уровни дозы разделены 1 логарифмической единицей.

[0118] В некоторых вариантах осуществления первый, второй, третий и четвертый уровни дозы вводят субъекту в течение периода продолжительностью от приблизительно 2 дней до приблизительно 6 месяцев. В некоторых вариантах осуществления первый, второй, третий и четвертый уровни дозы вводят субъекту в течение периода продолжительностью от приблизительно 7 дней до приблизительно 35 дней. В некоторых вариантах осуществления первый, второй, третий и/или четвертый уровни дозы вводят субъекту в течение периода продолжительностью от приблизительно 2 недель до приблизительно 4 недель. В некоторых вариантах осуществления первый, второй, третий и/или четвертый уровни дозы вводят субъекту в течение приблизительно 4 недель. В некоторых вариантах осуществления первый, второй и/или третий уровни дозы вводят субъекту в течение от приблизительно 2 дней до приблизительно 40 дней и четвертый уровень дозы вводят субъекту в течение от приблизительно 2 дней до приблизительно 6 месяцев.

[0119] В некоторых вариантах осуществления первый уровень дозы составляет от

приблизительно 5 до приблизительно 30 мг/сутки. В некоторых вариантах осуществления второй уровень дозы составляет от приблизительно 20 до приблизительно 50 мг/сутки. В некоторых вариантах осуществления третий уровень дозы составляет от приблизительно 30 до приблизительно 60 мг/сутки. В некоторых вариантах осуществления четвертый уровень дозы составляет от приблизительно 40 до приблизительно 75 мг/сутки. В некоторых вариантах осуществления пятый уровень дозы составляет от приблизительно 50 до приблизительно 75 мг/сутки.

[0120] В некоторых вариантах осуществления первый уровень дозы составляет от приблизительно 10 до приблизительно 30 мг/сутки (например, при введении каждый день в течение первого периода времени). В некоторых вариантах осуществления второй уровень дозы составляет от приблизительно 5 до приблизительно 30 мг/сутки (например, при введении один раз в два дня; два раза в неделю или три раза в неделю). В некоторых вариантах осуществления третий уровень дозы составляет от приблизительно 10 до приблизительно 50 мг/сутки. В некоторых вариантах осуществления четвертый уровень дозы составляет от приблизительно 20 до приблизительно 60 мг/сутки. В некоторых вариантах осуществления пятый уровень дозы составляет от приблизительно 30 до приблизительно 75 мг/сутки.

[0121] В некоторых вариантах осуществления первый уровень дозы составляет приблизительно от 10 до 80 мг/сутки в течение приблизительно 1 недели или более, и второй уровень дозы составляет от приблизительно 10 мг до приблизительно 40 мг/сутки (каждый день, два раза в неделю или три раза в неделю, в течение, например, 2 недель или более).

[0122] В некоторых вариантах осуществления первый уровень дозы составляет от приблизительно 30 до 60 мг/сутки. В некоторых вариантах осуществления второй уровень дозы составляет от приблизительно 10 до 30 мг/сутки.

[0123] В некоторых вариантах осуществления способы включают введение пяти или более повышающихся доз субъекту. В некоторых вариантах осуществления первый уровень дозы составляет 10 мг/сутки, второй уровень дозы составляет 20 мг/сутки, третий уровень дозы составляет 30 мг/сутки, четвертый уровень дозы составляет 40 мг/сутки и пятый уровень дозы составляет 50 мг/сутки или больше.

[0124] В некоторых вариантах осуществления каждый уровень дозы вводят субъекту в течение от 2 дней до 104 недель. В некоторых вариантах осуществления каждый уровень дозы вводят субъекту в течение от 2 дней до 26 недель. В некоторых вариантах осуществления каждый уровень дозы вводят субъекту в течение от приблизительно 1 недели до приблизительно 26 недель. В некоторых вариантах осуществления каждый уровень дозы вводят субъекту в течение от приблизительно 1 недели до приблизительно 12 недель. В некоторых вариантах осуществления каждый уровень дозы вводят субъекту в течение от 1 недели до 5 недель. В некоторых вариантах осуществления уровень нагрузочной дозы вводят субъекту в течение от 1 до 4 недель, или от приблизительно 1 до 2 недель, или приблизительно 5-7 дней. В некоторых вариантах

осуществления а уровень поддерживающей дозы вводят субъекту от приблизительно 14 дней до приблизительно 60 дней или больше. В некоторых вариантах осуществления уровень нагрузочной дозы вводят субъекту в течение приблизительно 3 недель, 1 месяца, 2 месяцев или больше.

[0125] В некоторых вариантах осуществления первый уровень дозы вводят субъекту в течение 1 недели, второй уровень дозы вводят субъекту в течение 4 недель или больше.

[0126] В некоторых вариантах осуществления первый уровень дозы вводят субъекту в течение приблизительно 5-10 дней, второй уровень дозы вводят субъекту в течение от приблизительно 2 недель до приблизительно 1 месяца, 2 месяцев или 3 месяцев, 9 месяцев или более, и необязательный третий уровень дозы вводят субъекту в течение приблизительно 5-10 дней, и необязательный четвертый уровень дозы вводят субъекту в течение от приблизительно 2 недель до приблизительно 1 месяца, 2 месяцев или 3 месяцев или больше. Может быть предпочтительным, чтобы первую и вторую дозу можно было повторять.

[0127] В некоторых вариантах осуществления способов, описанных в данном документе, противоопухолевую активность оценивают по конечной точке, выбранной из группы, состоящей из частоты объективного ответа, частоты контроля заболевания (например, через 12 недель), времени до достижения наилучшего ответа, выживаемости без признаков прогрессирования заболевания, продолжительности ответа и как частоты объективного ответа, так и частоты контроля заболевания (например, через периоды, составляющие 6 месяцев и 1 год). В некоторых вариантах осуществления DTGCT не оценивают по частоте контроля заболевания.

[0128] В некоторых вариантах осуществления способов, описанных в данном документе, ответ опухоли при DTGCT и солидных опухолях оценивают с помощью RECIST, версия 1.1.

[0129]

[0130] Комбинированная терапия

[0131] Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими средствами для лечения нарушения, описанного в данном документе, такого как рак. Например, в настоящем изобретении предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, одно или более дополнительных терапевтических средств и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. В некоторых вариантах осуществления вводят соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль и одно дополнительное терапевтическое средство. В некоторых вариантах осуществления вводят соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль и два дополнительные терапевтические средства. В некоторых вариантах осуществления вводят соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль и три дополнительные терапевтические средства. Осуществление

комбинированной терапии может быть достигнуто путем введения двух или более терапевтических средств, каждое из которых составлено и вводится по отдельности. Например, соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль и дополнительное терапевтическое средство могут быть составлены и вводиться по отдельности. Осуществление комбинированной терапии может быть достигнуто путем введения двух или более терапевтических средств в виде единого состава, например фармацевтической композиции, содержащей соединение 1 в качестве одного терапевтического средства и одно или более дополнительные терапевтические средства. Например, соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль и дополнительное терапевтическое средство можно вводить в виде единого состава. Другие комбинации также охватываются комбинированной терапией. Хотя два или более средств в составе комбинированной терапии можно вводить одновременно, это не является обязательным. Например, введение первого средства (или комбинации средств) может происходить раньше введения второго средства (или комбинации средств) на минуты, часы, дни или недели. Таким образом, два или более средств можно вводить с интервалом, составляющим несколько минут между введениями, или с интервалом, составляющим 1, 2, 3, 6, 9, 12, 15, 18 или 24 часа между введениями, или с интервалом, составляющим 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14 дней между введениями, или с интервалом, составляющим 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 недель между введениями. В некоторых случаях возможны даже более длительные интервалы. Хотя во многих случаях требуется, чтобы два или более средств, применяемых в составе комбинированной терапии, присутствовали в организме пациента в одно и то же время, это не является обязательным.

[0132] «Комбинированная терапия» (или «котерапия») включает введение ингибитора CSF1R, описанного в данном документе, и по меньшей мере второго средства, например средства терапии на основе антитела к PD1, например антитела к PD1, или химиотерапевтического средства, в виде части конкретной схемы лечения, предназначенной для обеспечения благоприятного эффекта от совместного действия таких терапевтических средств. Благоприятный эффект комбинации включает без ограничения совместное фармакокинетическое или фармакодинамическое действие, обеспечиваемое в результате комбинирования терапевтических средств. Введение таких терапевтических средств в комбинации можно проводить в течение определенного периода времени (обычно минут, часов, дней или недель в зависимости от выбранной комбинации) или вплоть до прогрессирования заболевания. Подразумевается, что комбинированная терапия предусматривает введение нескольких терапевтических средств последовательно, то есть способом, где каждое терапевтическое средство вводят в разные моменты времени, а также введение таких терапевтических средств или по меньшей мере двух терапевтических средств по сути одновременно. По сути одновременное введение может быть выполнено, например, путем введения субъекту одной таблетки или капсулы, содержащей фиксированное соотношение каждого терапевтического средства, или нескольких отдельных однократных доз для каждого из терапевтических средств.

Последовательное или по сути одновременное введение каждого терапевтического средства может быть выполнено посредством любого подходящего пути, включая без ограничения пероральные пути, внутривенные пути, внутримышечные пути, подкожную, внутриопухолевую инъекцию и прямую абсорбцию через слизистую оболочку ткани. Терапевтические средства можно вводить посредством одного и того же пути или посредством разных путей. Например, первое терапевтическое средство из выбранной комбинации можно вводить посредством внутривенной инъекции, тогда как другие терапевтические средства комбинации можно вводить перорально. В качестве альтернативы, например, все терапевтические средства можно вводить перорально, или все терапевтические средства можно вводить путем внутривенной инъекции. Последовательность, в которой вводят терапевтические средства, не имеет решающего значения.

[0133] Комбинированная терапия также может предусматривать введение терапевтических средств, описанных выше, дополнительно в комбинации с другими биологически активными ингредиентами и видами немедикаментозной терапии. Если комбинированная терапия дополнительно включает немедикаментозное лечение, немедикаментозное лечение может осуществляться в любое подходящее время, при том условии, что это обеспечивает достижение благоприятного эффекта от совместного действия комбинации терапевтических средств и немедикаментозного лечения. Например, в соответствующих случаях, благоприятный эффект все еще достигается, когда введение терапевтических средств временно освобождают от немедикаментозного лечения, возможно на дни или даже недели.

[0134] Компоненты комбинации можно вводить пациенту одновременно, последовательно или в комбинации. Предпочтительным является, чтобы при применении композиции или способа компоненты могли находиться в одном и том же фармацевтически приемлемом носителе и следовательно их можно было вводить одновременно. Они могут находиться в отдельных фармацевтических носителях, как, например, традиционные лекарственные формы для перорального применения, которые принимают одновременно. Термин «комбинация» дополнительно относится к случаю, когда соединения обеспечены в виде отдельных лекарственных форм и их вводят последовательно.

[0135] Не смотря на то, что ограничение теорией является нежелательным, есть основания полагать, что введение ингибиторов CSF1R в соответствии со способами, описанными в данном документе, в комбинации с одним или более средствами терапии на основе антитела к PD1 может обеспечить получение аддитивных эффектов, состоящих в значительной степени ингибирования первичного роста опухоли и модулировании иммунной системы в направлении противоопухолевого статуса, что может быть благоприятным для лечения нарушений, ассоциированных с пролиферацией, выживаемостью или биологическим действием макрофагов, включая лечение TGCT. Примеры средств терапии на основе антитела к PD1, которые можно вводить в

комбинации с ингибиторами CSF1R, описанными в данном документе, включают без ограничения ниволумаб, пидилизумаб, цемиплимаб, тислелизумаб, AMP-224, AMP-514 и пембролизумаб.

[0136] Ингибиторы CSF1R, описанные в данном документе, например соединение 1, можно применять в комбинации с другими иммуномодулирующими средствами, включая без ограничения средства терапии на основе антитела к PD-L1, включая атезолизумаб, дурвалумаб, BMS-936559 и авелумаб, средства терапии на основе антитела к TIM3, включая TSR-022 и MBG453, средства терапии на основе антитела к LAG3, включая релатлимаб, LAG525 и TSR-033, средства терапии на основе агониста CD40, включая SGN-40, CP-870,893 и RO7009789, средства терапии на основе антитела к CD47, включая Hu5F9-G4, средства терапии на основе антитела к CD20, средства терапии на основе антитела к CD38 или другие иммуномодулирующие средства терапии включая талидомид, леналидомид, помалидомид, преднизон и дексаметазон.

[0137] Виды саркомы включают разнородную группу злокачественных опухолей, включающую более пятидесяти подтипов с происхождением из костной ткани и мягких тканей. В некоторых вариантах осуществления способ лечения рака включает введение пациенту с местнораспространенной и метастатической саркомой высокой степени злокачественности соединения 1 в комбинации с авелумабом. В некоторых вариантах осуществления способ лечения рака включает введение пациенту с местнораспространенной саркомой соединения 1 в комбинации с авелумабом. В некоторых вариантах осуществления способ лечения рака включает введение пациенту с местнораспространенной саркомой высокой степени злокачественности соединения 1 в комбинации с авелумабом. В некоторых вариантах осуществления способ лечения рака включает введение пациенту с метастатической саркомой на поздней стадии соединения 1 в комбинации с авелумабом. В некоторых вариантах осуществления способ лечения рака включает введение пациенту с недифференцированной плеоморфной саркомой (UPS) соединения 1 в комбинации с авелумабом. В некоторых вариантах осуществления способ лечения рака включает введение пациенту с миксофибросаркомой (MFS) соединения 1 в комбинации с авелумабом. В некоторых вариантах осуществления способ лечения рака включает введение пациенту с лейомиосаркомой (LMS) соединения 1 в комбинации с авелумабом. В некоторых вариантах осуществления способ лечения рака включает введение пациенту с дедифференцированной липосаркомой (DDLPS) соединения 1 в комбинации с авелумабом.

[0138] Ингибиторы CSF1R, описанные в данном документе, например соединение 1, можно также применять в комбинации с одним или более химиотерапевтическими средствами, включая без ограничения средства, действие которых направлено на тубулин (например, паклитаксел, частички связанного с белком паклитаксела для инъекционных суспензий, эрибулин, абраксан, доцетаксел, иксабепилон, такситерем, винкристин или винорелбин), антагонисты LHRH, включая без ограничения лейпролид, гозерелин, трипторелин или гистрелин, антиандрогенные средства, включая без ограничения

абиратерон, флутамид, бикалутамид, нилутамид, ципротерона ацетат, энзалутамид и апалутамид, антиэстрогенные средства, включая без ограничения тамоксифен, фулвестрант, анастрозол, летрозол и эксеместан, ДНК-алкилирующие средства (включая цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин, циклофосфамид, ифосфамид и темозоломид), ДНК-интеркалирующие средства (включая доксорубицин, пегилированный липосомальный доксорубицин, даунорубицин, идарубицин и эпирубицин), 5-фторурацил, капецитабин, цитарабин, децитабин, 5-азацитадин, гемцитабин метотрексат, бортезомиб, и карфилзомиб.

[0139] Ингибиторы CSF1R, описанные в данном документе, например соединение 1, можно также применять в комбинации со средством таргетной терапии, включающим ингибиторы киназы, - эрлотиниб, гефитиниб, лапатаниб, эверолимус, темсиролимус, абемациклиб, LEE011, палбоциклиб, кризотиниб, кабозантиниб, сунитиниб, пазопаниб, сорафениб, регорафениб, акситиниб, дазатиниб, иматиниб, нилотиниб, вемурафениб, дабрафениб, траметиниб, кобиметиниб, биниметиниб, иделалисиб, квизартиниб, авапритиниб, BLU-667, BLU-263, Loxo 292, ларотректиниб и квизартиниб, антиэстрогенные средства, включая без ограничения тамоксифен, фулвестрант, анастрозол, летрозол и эксеместан, антиандрогенные средства, включая без ограничения абиратерона ацетат, энзалутамид, нилутамид, бикалутамид, флутамид, ципротерона ацетат, стероидные средства, включая без ограничения преднизон и дексаметазон, ингибиторы PARP, включая без ограничения нерапариб, олапариб и рукапариб, ингибиторы топоизомеразы I, включая без ограничения иринотекан, камптотецин и топотекан, ингибиторы топоизомеразы II, включая без ограничения этопозид, этопозида фосфат и митоксантрон, ингибиторы гистоновой деацетилазы (HDAC), включая без ограничения вориностат, ромидепсин, панобиностат, вальпроевую кислоту и белиностат, ингибиторы метилирования ДНК, включая без ограничения DZNep и 5-аза-2′-дезоксицитидин, ингибиторы протеасом, включая без ограничения бортезомиб и карфилзомиб, талидомид, леналидомид, помалидомид, биологические средства, включая без ограничения трастузумаб, адо-трастузумаб, пертузумаб, цетуксимаб, панитумумаб, ипилимумаб, тремелимумаб, вакцины, включая без ограничения сипулейцел-Т, и лучевую терапию.

[0140] В некоторых вариантах осуществления соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль можно применять в комбинации с ингибитором иммунокиназы TIE2, включающим ребастиниб или ARRY-614. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль можно применять в комбинации со средством терапии на основе антитела к PD1. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль можно применять в комбинации с ингибитором иммунокиназы TIE2, включающим ребастиниб или ARRY-614, и средством терапии на основе антитела к PD1. В некоторых вариантах осуществления способ лечения рака, такого как виды рака, выбранные из группы, состоящей из солидных опухолей, острого миелоидного лейкоза,

миелодиспластического синдрома, острого лимфоцитарного лейкоза и хронического лимфоцитарного лейкоза, у пациента, нуждающегося в этом (например, пациента-человека, страдающего от рака), включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения, представляющего собой 2-(изопропиламино)-3-метил-5-(6-метил-5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)пиримидин-4(3H)-он или его фармацевтически приемлемую соль, и ингибитора иммунокиназы TIE2. В некоторых вариантах осуществления способ лечения рака, такого как виды рака, выбранные из группы, состоящей из меланомы, солидных опухолей, острого миелоидного лейкоза, миелодиспластического синдрома, острого лимфоцитарного лейкоза и хронического лимфоцитарного лейкоза, у пациента, нуждающегося в этом (например, пациента-человека, страдающего от рака), включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения, представляющего собой 2-(изопропиламино)-3-метил-5-(6-метил-5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)пиримидин-4(3H)-он или его фармацевтически приемлемую соль, ингибитора иммунокиназы TIE2 и средства терапии на основе антитела к PD1. В некоторых вариантах осуществления способ лечения рака, такого как виды рака, выбранные из группы, состоящей из меланомы, солидных опухолей, острого миелоидного лейкоза, миелодиспластического синдрома, острого лимфоцитарного лейкоза и хронического лимфоцитарного лейкоза, у пациента, нуждающегося в этом (например, пациента-человека, страдающего от рака), включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения, представляющего собой 2-(изопропиламино)-3-метил-5-(6-метил-5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)пиримидин-4(3H)-он или его фармацевтически приемлемую соль, и средства терапии на основе антитела к PD1. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак молочной железы, шейки матки, поджелудочной железы, мочевого пузыря, предстательной железы, желудка, яичника, меланому, глиому, мультиформную глиобластому, остеосаркому, виды остеолитического рака, хондросаркому, гистиоцитоз или рак легкого. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак поджелудочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой протоковую карциному in situ (DCIS). В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой инвазивный (или инфильтрирующий) рак молочной железы (ILC или IDC). В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой инвазивную протоковую карциному. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой инвазивную лобулярную карциному. В некоторых вариантах осуществления рак поджелудочной железы представляет собой экзокринный рак поджелудочной железы. В некоторых вариантах осуществления экзокринный рак поджелудочной железы представляет собой аденокарциному поджелудочной железы. В некоторых вариантах осуществления

экзокринный рак поджелудочной железы представляет собой протоковую аденокарциному поджелудочной железы (PDAC). В некоторых вариантах осуществления рак поджелудочной железы представляет собой аденокарциному поджелудочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак поджелудочной железы представляет собой протоковую аденокарциному поджелудочной железы (PDAC). В некоторых вариантах осуществления рак поджелудочной железы представляет собой PanNET.

[0141] Ингибиторы CSF1R, описанные в данном документе, например соединение 1, можно также применять в комбинации с антиангиогенными средствами, включающими AMG386, бевацизумаб и афлиберцепт, и конъюгатами антитела и лекарственного средства (ADC), включающими брентуксимаб ведотин, трастузумаб эмтанзин, ADC, содержащие полезный груз, такой как производное камптотецина, димер пирролобензодиазепина (PBD), димер индолинобензодиазепина (IGN), DM1, DM4, MMAE или MMAF.

[0142] В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство выбрано из аналога гормона, стимулирующего высвобождение лютеинизирующего гормона (LHRH), включающего гозерелин и лейпролид.

[0143] В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство выбрано из группы, состоящей из, выбрано из группы, состоящей из эверолимуса, трабектедина, абраксана, TLK 286, AV-299, DN-101, пазопаниба, GSK690693, RTA 744, ON 0910.Na, AZD 6244 (ARRY-142886), AMN-107, TKI-258, GSK461364, AZD 1152, энзастаурина, вандетаниба, ARQ-197, MK-0457, MLN8054, PHA-739358, R-763, AT-9263, пеметрекседа, эрлотиниба, дазатаниба, нилотиниба, декатаниба, панитумумаба, амрубицина, ореговомаба, Lep-etu, нолатрекседа, azd2171, батабулина, атумтунаба, занолимумаба, эдотекарина, тетрандрина, рубитекана, тесмилифена, облимерсена, тицилимумаба, ипилимумаба, госсипола, Bio 111, 131-I-TM-601, ALT-110, BIO 140, CC 8490, циленгитида, гиматекана, IL13-PE38QQR, INO 1001, $IPdR_1$ KRX-0402, лукантона, LY 317615, нейрадиаба, витеспана, Rta 744, Sdx 102, талампанела, атрасентана, Xr 311, ромидепсина, ADS-100380, сунитиниба, 5-фторурацила, вориностата, этопозида, гемцитабина, доксорубицина, иринотекана, липосомального доксорубицина, 5'-дезокси-5-фторуридина, винкристина, темозоломида, ZK-304709, селициклиба; PD0325901, AZD-6244, капецитабина, L-глутаминовой кислоты, N-[4-[2-(2-амино-4,7-дигидро-4-оксо-1H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)- этил]бензоила]-, динатриевой соли, гептагидрата, камптотецина, PEG-меченного иринотекана, тамоксифена, торемифена цитрата, анастразола, эксеместана, летрозола, DES (диэтилстилбестола), эстрадиола, эстрогена, конъюгированного эстрогена, бевацизумаба, IMC-1C11, CHIR-258); 3-[5-(метилсульфонилпиперадинметил)-индолил]-хинолон, ваталаниб, AG-013736, AVE-0005, ацетатной соли [D-Ser(But) 6, Azgly 10] (пиро-Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(But)-Leu-Arg-Pro-Azgly-NH_2 ацетат $[C_{59}H_{84}N_{18}Oi_4-(C_2H_4O_2)_x$, где x равняется от 1 до 2,4], гозерелина ацетата, лейпролида ацетата, трипторелина памоата, медроксипрогестерона ацетата, гидроксипрогестерона капроата, мегестрола ацетата, ралоксифена, бикалутамида, флутанида, нилутамида, мегестрола ацетата, CP-724714; TAK-165, HKI-272, эрлотиниба,

лапатаниба, канертиниба, антитела ABX-EGF, эрбитукса, EKB-569, PKI-166, GW-572016, лонафарниба, BMS-214662, типифарниба; амифостина, NVP-LAQ824, субероиланилидгидроксамовой кислоты, вальпроевой кислоты, трихостатина A, FK-228, SU11248, сорафениба, KRN951, аминоглутетимида, арнсакрина, анагрелида, L-аспарагиназы, вакцины бацилл Кальметта-Герена (BCG), блеомицина, бусерелина, бусульфана, карбоплатина, кармустина, хлорамбуцила, цисплатина, кладрибина, клодроната, ципротерона ацетата, цитарабина, дакарбазина, дактиномицина, даунорубицина, диэтилстилбестрола, эпирубицина, флударабина, флудрокортизона, флуоксиместерона, флутамида, гемцитабина, гливака, гидроксимочевины, идарубицина, ифосфамида, иматиниба, лейпролида, левамизола, ломустина, мехлоретамина, мелфалана, 6-меркаптопурина, месны, метотрексата, митомицина, митотана, митоксантрона, нилутамида, октреотида, оксалиплатина, памидроната, пентостатина, пликамицина, порфимера, прокарбазина, ралтитрекседа, ритуксимаба, стрептозоцина, тенипозида, тестостерона, талидомида, тиогуанина, тиотепы, третиноина, виндезина, 13-цис-ретиноевой кислоты, фенилаланина горчицы, урацила горчицы, эстрамустина, алтретамина, флоксуридина, 5-дезоксиуридина, цитозин-арабинозида, 6-меркаптопурина, дезоксикоформицина, кальцитриола, валрубицина, митрамицина, винбластина, винорелбина, топотекана, разоксина, маримастата, COL-3, неовастата, BMS-275291, скваламина, эндостатина, SU5416, SU6668, EMD121974, интерлейкина-12, IM862, ангиостатина, витаксина, дролоксифена, идоксифена, спиронолактона, финастерида, циметидина, трастузумаба, денилейкина дифтитокса, гефитиниба, бортезимиба, иринотекана, топотекана, доксорубицина, доцетаксела, винорелбина, бевацизумаба (моноклональное антитело) и эрбитукса, паклитаксела, не содержащего кремофор, эпитилона B, BMS-247550, BMS-310705, дролоксифена, 4-гидрокситамоксифена, пипендоксифена, ERA-923, арзоксифена, фулвестранта, аколбифена, лазофоксифена, идоксифена, TSE-424, HMR-3339, ZK186619, PTK787/ZK 222584, VX-745, PD 184352, рапамицина, 40-O-(2-гидроксиэтил)-рапамицина, темсиролимуса, AP-23573, RAD001, ABT-578, BC-210, LY294002, LY292223, LY292696, LY293684, LY293646, вортманнина, ZM336372, L-779,450, PEG-филграстима, дарбепоэтина, эритропоэтина, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, золендроната, преднизона, цетуксимаба, гранулоцитарномакрофагального колониестимулирующего фактора, гистрелина, пегилированного интерферона альфа-2a, интерферона альфа-2a, пегилированного интерферона альфа-2b, интерферона альфа-2b, азацитидина, PEG-L-аспарагиназы, леналидомида, гемтузумаба, гидрокортизона, интерлейкина-11, дексразоксана, алемтузумаба, полностью транс-ретиноевой кислоты, кетоконазола, интерлейкина-2, мегестрола, иммунного глобулина, азота горчицы, метилпреднизолона, ибритгумомаба тиуксетана, андрогенов, децитабина, гексаметилмеламина, бексаротена, тоситумомаба, триоксида мышьяка, кортизона, эдитроната, митотана, циклоспорина, липосомального даунорубицина, аспарагиназы Erwinia, стронция 89, касопитанта, нетупитанта, антагонистов рецептора NK-1, палоносетрона, апрепитанта, дифенилгидрамина,

гидроксизина, метоклопрамида, лоразепама, алпразолама, галоперидола, дроперидола, дронабинола, дексаметазона, метилпреднизолона, прохлорперазина, гранисетрона, ондансетрона, доласетрона, трописетрона, пэгфилграстима, эритропоэтина, эпоэтина альфа и дарбепоэтина альфа, ипилимумаба, вемурафениба и их смесей.

[0144] В некоторых вариантах осуществления ингибитор CSF1R, описанный в данном документе, например соединение 1, можно применять в комбинации как с химиотерапевтическим средством, так и с иммуномодулирующим средством терапии, например химиотерапевтическим средством и средством терапии на основе антитела к PD1, описанным в данном документе.

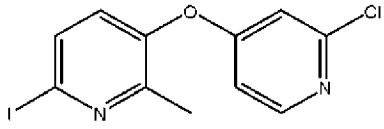
ПРИМЕРЫ

[0145] Соединения, описанные в данном документе, могут быть получены множеством путей, исходя из идей, содержащихся в данном документе, и процедур синтеза, известных в уровне техники. В отношении описания способов синтеза, описанных ниже, следует понимать, что для всех предлагаемых условий реакции, включая выбор растворителя, реакционной атмосферы, температуры реакции, продолжительности эксперимента и процедур обработки, можно выбрать условия, являющиеся стандартными для данной реакции, если не указано иное. Специалисту в области органического синтеза будет понятно, что функциональные группы, присутствующие на разных частях молекулы, должны быть совместимыми с предлагаемыми реагентами и реакциями. То, какие заместители являются несовместимыми с условиями реакции, будет очевидным для специалиста в данной области техники, и в связи с этим указаны альтернативные способы. Исходные материалы для данных примеров являются либо коммерчески доступными, либо их легко получить стандартными способами из известных материалов.

[0146] В настоящем изобретении применяются следующий аббревиатуры и они имеют следующие определения. «DCM» представляет собой дихлорметан, «DMA» представляет собой N, N-диметилацетамид, «DMF» представляет собой N, N-диметилформамид, «dppf» представляет собой 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен, «DMSO» представляет собой диметилсульфоксид, «ESI» представляет собой ионизацию электрораспылением, «EtOAc» представляет собой этилацетат, «h» представляет собой час или часы, «Hex» представляет собой гексан, «LiHMDS» представляет собой бис(триметилсилил)амид лития, «MeOH» представляет собой метанол, «Me_4tBuXPhos» представляет собой ди-трет-бутил(2',4',6'-триизопропил-3,4,5,6-тетраметил-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфин, «МГц» представляет собой мегагерц, «MS» представляет собой масс-спектрометрию, «ЯМР» представляет собой ядерный магнитный резонанс, «$Pd(PPh_3)_4$» представляет собой тетракис(трифенилфосфин)палладий(0), «к. т.» представляет собой комнатную температуру, которая также известна как «температура окружающей среды», которую следует понимать как предусматривающую диапазон нормальных температур в лаборатории, находящихся в диапазоне от 15 до 25 °C., и «насыщ.» представляет собой насыщенный.

ПРИМЕР 1. Путь синтеза соединения 1

Соединение A: 3-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)-6-йод-2-метилпиридин

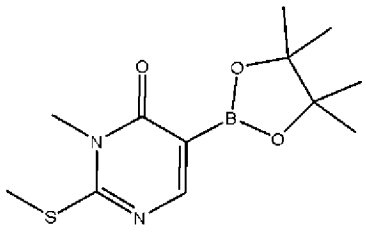


Соединение A

[0147] Раствор 3-гидрокси-2-метилпиридина (20,0 г, 183 ммоль) и Na_2CO_3 (38,8 г, 367 ммоль) в H_2O (320 мл) и MeOH (200 мл) обрабатывали с помощью I_2 (46,5 г, 183 ммоль) и перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Смесь подкисляли с помощью HCl (2 M), экстрагировали с помощью EtOAc (2×) и объединенные органические вещества промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали до сухого состояния. Материал суспендировали в EtOAc/Hex 1:1, подвергали воздействию ультразвука и твердое вещество собирали посредством фильтрации и высушивали. Фильтрат концентрировали до сухого состояния, обрабатывали с помощью DCM, твердое вещество собирали посредством фильтрации и объединяли с первым твердым веществом с получением 6-йод-2-метилпиридин-3-ола (20,5 г, 48%). MS (ESI) масса/заряд: 236,0 ($M+H^+$).

[0148] Смесь 6-йод-2-метилпиридин-3-ола (6,8 г, 28,9 ммоль), 2,4-дихлорпиридина (8,56 г, 57,9 ммоль) и K_2CO_3 (4,00 г, 28,9 ммоль) в DMA (50 мл) нагревали при 110 °C в течение 16 ч. в атмосфере аргона. Смесь охлаждали до к. т., обрабатывали с помощью H_2O, экстрагировали с помощью EtOAc (2×) и объединенные органические вещества промывали с помощью H_2O, затем солевой раствор высушивали над Na_2SO_4, концентрировали до сухого состояния и очищали посредством хроматографии на силикагеле (EtOAc/Hex) с получением 3-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)-6-йод-2-метилпиридина (7,35 г, 73%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI) масса/заряд: 346,9 ($M+H^+$).

Соединение B: 3-метил-2-(метилтио)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин-4(3H)-он



Соединение B

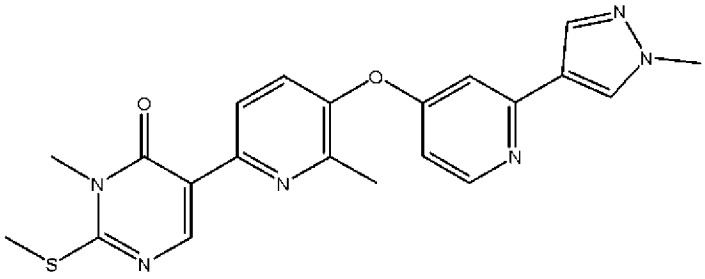
[0149] Суспензию 2-(метилтио)пиримидин-4(3H)-она (2,0 г, 14,1 ммоль) в DMF (40 мл) при 0 °C обрабатывали с использованием LiHMDS в виде твердого вещества (3,06 г, 18,3 ммоль), а затем метилиодида (1,14 мл, 18,3 ммоль), нагревали до к. т. и перемешивали в течение ночи. Смесь гасили водой, экстрагировали с помощью EtOAc (3×) и объединенные органические вещества высушивали над Na_2SO_4, концентрировали до сухого состояния и очищали посредством хроматографии на силикагеле (EtOAc/Hex) с

получением 3-метил-2-(метилтио)пиримидин-4(3H)-она (1,37 г, 62%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 7,83 (d, J=6,5 Гц, 1H), 6,17 (d, J=6,5 Гц, 1H), 3,39 (s, 3H), 2,54 (s, 3H); MS (ESI) масса/заряд: 157,1 ($M+H^+$).

[0150] Раствор 3-метил-2-(метилтио)пиримидин-4(3H)-она (1,37 г, 8,77 ммоль) в $CHCl_3$ (15 мл) при 0 °C обрабатывали бромом (0,54 мл, 10,5 ммоль), перемешивали при 0 °C в течение 1 ч., гасили с помощью насыщ. $NaHCO_3$ (15 мл), медленно нагревали до к. т. и перемешивали в течение ночи. Смесь экстрагировали с помощью DCM (3×) и объединенные органические вещества высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали до сухого состояния с получением 5-бром-3-метил-2-(метилтио)пиримидин-4(3H)-она (2,0 г, выход 97%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,24 (s, 1H), 3,45 (s, 3H), 2,55 (s, 3H); MS (ESI) масса/заряд: 235,0 ($M+H^+$).

[0151] Смесь 5-бром-3-метил-2-(метилтио)пиримидин-4(3H)-она (1,0 г, 4,25 ммоль), бис(пинаколато)диборана (1,30 г, 5,10 ммоль) и KOAc (1,25 г, 12,7 ммоль) в диоксане (10 мл) барботировали с помощью Ar, обрабатывали с помощью $PdCl_2$(dppf)-DCM-аддукта (0,17 г, 0,21 ммоль), снова барботировали с помощью Ar и нагревали при 85 °C в течение ночи. Смесь охлаждали до к. т., гасили с помощью насыщ. $NaHCO_3$, экстрагировали с помощью EtOAc (3×) и объединенные органические вещества высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали до сухого состояния с получением 3-метил-2-(метилтио)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин-4(3H)-она (расчетный выход 100%). MS (ESI) масса/заряд: 202,1 (масса бороновой кислоты+H^+).

Соединение C: 3-метил-5-(6-метил-5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)-окси)пиридин-2-ил)-2-(метилтио)пиримидин-4(3H)-он



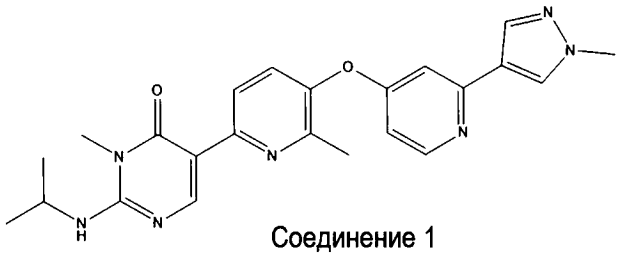
Соединение C

[0152] Смесь соединения B (0,35 г, 1,73 ммоль), соединения A (0,50 г, 1,44 ммоль) и K_2CO_3 (0,60 г, 4,33 ммоль) в смеси диоксан/вода в соотношении 5:1 (12 мл) барботировали с помощью Ar, обрабатывали с помощью $Pd(PPh_3)_4$ (0,17 г, 0,14 ммоль), снова барботировали с помощью Ar и нагревали при 90 °C в течение ночи. Смесь гасили с помощью насыщ. $NaHCO_3$, экстрагировали с помощью EtOAc (3×) и объединенные органические вещества высушивали над Na_2SO_4, концентрировали до сухого состояния и очищали посредством хроматографии на силикагеле (EtOAc/Hex) с получением 5-(5-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)-6-метилпиридин-2-ил)-3-метил-2-(метил-тио)пиримидин-4(3H)-она (0,52 г, 67%). MS (ESI) масса/заряд: 375,1 ($M+H^+$).

[0153] Смесь 5-(5-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)-6-метилпиридин-2-ил)-3-метил-2-

(метил- тио)пиримидин-4(3H)-она (0,52 г, 0,97 ммоль), 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (0,22 г, 1,07 ммоль) и K_2CO_3 (0,40 г, 2,9 ммоль) в смеси диоксан/вода в соотношении 5:1 (6 мл) барботировали с помощью Ar, обрабатывали с помощью $Pd(PPh_3)_4$ (0,12 г, 0,10 ммоль), снова барботировали с помощью Ar и нагревали при 90 °C в течение ночи. Твердые вещества удаляли посредством фильтрации, фильтрат обрабатывали с помощью насыщ. $NaHCO_3$, экстрагировали с помощью EtOAc (3×) и объединенные органические вещества высушивали над Na_2SO_4, концентрировали до сухого состояния и очищали посредством хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM) с получением 3-метил-5-(6-метил-5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)-окси)пиридин-2-ил)-2-(метилтио)пиримидин-4(3H)-она (140 мг, 34%). MS (ESI) масса/заряд: 421,1 ($M+H^+$).

Соединение 1: 2-(изопропиламино)-3-метил-5-(6-метил-5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)пиримидин-4(3H)-он



Соединение 1

[0154] Смесь соединения C (0,14 г, 0,33 ммоль) и изопропиламина (3 мл, 35,0 ммоль) нагревали при 100 °C в течение 2 дней в запаянной пробирке. Смесь охлаждали до к. т., твердое вещество удаляли посредством фильтрации и фильтрат концентрировали до сухого состояния и очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением 2-(изопропиламино)-3-метил-5-(6-метил-5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)пиримидин-4(3H)-она (88 мг, 59%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,68 (s, 1H), 8,36 (d, J=5,7 Гц, 1H), 8,28 (d, J=8,7 Гц, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,96 (d, J=0,7 Гц, 1H), 7,52 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,23 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,05 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,60 (dd, J=5,7, 2,4 Гц, 1H), 4,33 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,23 (d, J=6,6 Гц, 6H); MS (ESI) масса/заряд: 432,2 ($M+H^+$).

ПРИМЕР 2. Истощение в отношении ассоциированных с опухолью макрофагов в сингенной мышиной модели колоректального рака

[0155] Перед их осуществлением приведенные ниже протокол и процедуры, касающиеся содержания и использования животных, для ксенотрансплантатных моделей сингенных мышей MC38, были проверены и утверждены Комитетом по содержанию и использованию лабораторных животных (IACUC) CrownBio (Тайцан, провинция Цзянсу, Китай). Во время исследования содержание и использование животных осуществляли в соответствии требованиями Международной ассоциацией оценки и аккредитации лабораторных исследований на животных (AAALAC). Все мыши имели свободный доступ к еде и воде. Всех мышей подвергали осмотру на предмет появления клинических признаков по меньшей мере один раз в сутки. В первом эксперименте у самок мышей

C57BL/6 в возрасте от шести до восьми недель осуществляли подкожную инокуляцию в нижнюю часть правого бока с использованием одного миллиона клеток опухоли MC38 в фосфатно-солевом буфере. Когда значения опухолевой нагрузки достигали 102 мм^3 в среднем ко дню 12, мышей произвольным образом разделяли на группы. Группы мышей (n=10) обрабатывали с использованием желудочного зонда в дни 12-18 следующим образом: контроль среды-носителя (0,4% гидроксипропилметилцеллюлоза в воде) QD; соединение 1, 5 мг/кг QD; соединение 1, 10 мг/кг QD; или соединение 1, 15 мг/кг QD. Объем опухоли и вес тела измеряли трижды в неделю. Опухолевую нагрузку (мг) оценивали по данным измерений штангенциркулем с помощью формулы: опухолевая нагрузка (мг=мм^3) = (длина x ширина^2)/2. Образцы опухоли собирали через 2 часа после 7-й дозы в день 18 и обрабатывали в свежем виде для оценки инфильтрирующих ассоциированных с опухолью макрофагов с помощью проточной цитометрии с применением антител к CD11b+, F4/80 и CD45+. Сначала образцы опухоли промывали в фосфатно-солевом буфере и обрабатывали коллагеназой и ДНКазой. После обработки клетки многократно пропускали через сито для клеток с размером пор 70 мкм. Клетки дополнительно промывали, ресуспендировали в буфере для лизиса красных клеток крови, затем снова промывали. Концентрацию клеток регулировали до 1×10^7 клеток/мл и инкубировали их с антителами, конъюгированными с флуоресцентной меткой (CD45-FITC, CD11b-PE и F4/80-APC; BioLegend). Окрашенные клетки промывали несколько раз перед анализом методом проточной цитометрии.

[0156] Во втором эксперименте с использованием сингенного ксенотрансплантата MC38 у самок мышей C57BL/6 возрастом от семи до девяти недель осуществляли инокуляцию клетками опухоли MC38, как описано выше. Когда значения опухолевой нагрузки достигали 104 мм^3 в среднем ко дню 12, мышей произвольным образом разделяли на группы. Группы мышей (n=5) обрабатывали с использованием желудочного зонда в дни 12-32 следующим образом: контроль среды-носителя (0,4% гидроксипропилметилцеллюлоза в воде) QD; группа изотипического контроля (без пероральных обработок); соединение 1, 5 мг/кг QD; или соединение 1, 10 мг/кг QD. Мышей, получавших среду-носитель, также обрабатывали внутрибрюшинно дважды в неделю фосфатно-солевым буфером, при этом всех остальных мышей также обрабатывали внутрибрюшинно дважды в неделю с помощью антитела изотипического контроля IgG2a крысы, которое служило в качестве контроля при обработке с помощью средства комбинированной иммунотерапии в других когортах, не описанных в данном документе. Образцы опухоли собирали в день 32 и обрабатывали для проточной цитометрии, как описано выше, за исключением того, что клетки инкубировали с флуоресцентно меченными антителами (CD45-FITC, CD11b-PE-Cy7, F4/80-APC и CD335-PE; BioLegend).

[0157] Фигуры 1 и 2 являются графическими представлениями, демонстрирующими истощение в отношении ассоциированных с опухолью макрофагов по сравнению с контролем среды-носителя. На фигуре 1 продемонстрировано, что после

семи дней лечения соединением 1 имеется дозозависимое снижение количества CD11b+/F4/80+ макрофагов внутри опухоли (в виде процента от CD45+ клеток в опухоли). При высокой дозе количество макрофагов внутри опухоли было сниженным на ~67% (в виде процента от CD45+ клеток в опухоли). На фигуре 2 продемонстрировано, что после 21 дня обработки соединением 1 имеется >80% снижение количества макрофагов внутри опухоли по сравнению с контролем среды-носителя или изотипическим контролем (в виде процента от всех клеток в опухоли). Такие данные демонстрируют, что лечение мышей соединением 1 в течение семи дней или 21 дня приводит к истощению в отношении макрофагов внутри опухоли.

ПРИМЕР 3. Фармакокинетические (PK) свойства и истощение в отношении циркулирующих моноцитов, экспрессирующих CSF1R, у пациентов, в отношении которых осуществляют лечение

[0158] Дозы соединения 1 вводили перорально и оценивали в семи когортах, выделенных на основе величины дозы, у 40 пациентов со злокачественными образованиями, представляющими собой солидную опухоль, и TGCT на поздней стадии. Когорты включали одну когорту, выделенную на основе величины дозы, которая получала 10 мг QD, пять когорт, выделенных на основе величины дозы, которые получали схему, включающую введение поддерживающих доз один раз в неделю или два раза в неделю, которой предшествовал режим с введением нагрузочной дозы в течение пяти дней при дозах, составляющих не более 40 мг на дозу, и одна когорта получала нагрузочную дозу 50 мг QD в течение 5 дней, а затем 20 мг QD. Данные пять когорт являлись следующими: когорта 1-10 мг QD (n=7); когорта 2 - нагрузочная доза 10 мг QD в течение 5 дней, а затем поддерживающая доза 10 мг дважды в неделю (два раза в неделю или «BIW») (5x QD/BIW; n=3); когорта 3 - нагрузочная доза 20 мг QD в течение 5 дней, а затем поддерживающая доза 20 мг один раз в неделю (5x QD/Q1W; n=4); когорта 4 - нагрузочная доза 20 мг QD в течение 5 дней, а затем поддерживающая доза 20 мг дважды в неделю (5x QD/BIW; n=4); когорта 5 - нагрузочная доза 30 мг QD в течение 5 дней, а затем поддерживающая доза 30 мг дважды в неделю (5x QD/BIW; n=6); когорта 6 - нагрузочная доза 40 мг QD в течение 5 дней, а затем поддерживающая доза 40 мг дважды в неделю (5x QD/BIW; n=5); когорта 7 - нагрузочная доза 50 мг QD в течение 3 дней, а затем поддерживающая доза 20 мг (3 x QD/QD; n=8).

[0159] Анализ PK проводили на всех 38 пациентах. Для PK собирали серийные образцы крови и сбор осуществляли в соответствии с любым из следующего: в день -7, день 1 цикла 1 (C1D1) и C2D1 до введения дозы, моменты времени 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 10-12 и 24 ч., или день -7, C1D1, C1D8 и C2D1 до введения дозы, моменты времени 1, 2, 4, 6 и 8 ч., или C1D1, C1D8 и C2D1 до введения дозы, моменты времени 1, 2, 4, 6 и 8 ч. В день -7 обеспечивали прием еды с высоким содержанием жира до введения дозы соединения 1. PD-эффекты измеряли посредством двух методик: 1) измерение истощения в отношении моноцитов, экспрессирующих CSF1R, в образцах периферической крови (когорты 1-7), полученных в C1D1, C1D15 и C2D1; и 2) измерение повышения уровней CSF1 и IL-34,

лигандов CSF1R, в плазме крови (когорты 1-7) в C1D1, C1D15 и C2D1. Для осуществления анализа на $CD16^+$ моноциты цельную кровь, собранную в вакуумный контейнер с EDTA, разделяли на аликвоты, помещая в пробирки, и инкубировали с флуоресцентно меченными антителами (CD14-Alexa488 (BD Pharmingen), CD16-PE-Cy7 (BD Pharmingen) и TIE2-APC (R&D Systems)). После инкубации красные клетки крови лизировали и оставшиеся клетки промывали несколько раз перед осуществлением их анализа на проточном цитометре. Для осуществления анализа на CSF1 или IL-34 в плазме крови цельную кровь, собранную в вакуумный контейнер с EDTA, центрифугировали и плазму крови собирали и замораживали. Уровни CSF1 или IL-34 в плазме крови измеряли с применением коммерческого набора для ELISA (R&D Systems).

[0160] Средние значения фармакокинетических параметров для каждой когорты пациентов показаны в таблице 1. Значения $AUC_{0\text{-}8\ ч.}$ (площадь под кривой зависимости концентрации в плазме крови от времени на промежутке времени 0-8 часов) в C2D1; C_{max} (максимальная концентрация в плазме крови); и $C_{остаточная}$ (остаточная концентрация в плазме крови) показаны для всех когорт. В когорте 1 введение доз осуществляли каждый день. В когортах начиная с когорты 2 и далее осуществляли введение нагрузочной дозы в течение 5 дней с последующим введением поддерживающей дозы один или два раза в неделю. В когорте 7 осуществляли введение нагрузочной дозы в течение 3 дней с последующим введением поддерживающей дозы один раз в день. В C2D1 значения $AUC_{0\text{-}8\ ч.}$, C_{max} и $C_{остаточная}$ характеризовались примерно дозозависимыми повышениями в когортах 1-7.

[0161] Фигура 3 является графическим представлением, демонстрирующим истощение в отношении моноцитов, экспрессирующих CSF1R, в периферической крови, полученной от пациентов, которых лечили соединением 1. Количество моноцитов, экспрессирующих CSF1R, было сниженным в когортах 2-5, при этом наиболее выраженное снижение происходило в когортах с наивысшей дозировкой соединения 1. Когорта 2 (n=2) характеризовалась ~48% снижением уровней моноцитов, экспрессирующих CSF1R, в C2D1 по сравнению с уровнем моноцитов, экспрессирующих CSF1R, в C1D1. Когорта 3 (n=1) характеризовалась ~54% снижением уровней моноцитов, экспрессирующих CSF1R, в C2D1 по сравнению с уровнем моноцитов, экспрессирующих CSF1R, в C1D1. Когорта 4 (n=2) характеризовалась ~79% снижением уровней моноцитов, экспрессирующих CSF1R, в C2D1 по сравнению с уровнем моноцитов, экспрессирующих CSF1R, в C1D1. Когорта 5 (n=2) характеризовалась ~98% снижением уровней моноцитов, экспрессирующих CSF1R, в C2D1 по сравнению с уровнем моноцитов, экспрессирующих CSF1R, в C1D1.

[0162] Фигура 15 является графическим представлением, демонстрирующим истощение в отношении $CD16^+$ моноцитов в периферической крови, полученной от пациентов, которых лечили соединением 1. Известно, что субпопуляция $CD16^+$ моноцитов является чувствительной к лечению с помощью CSF-1 и таким образом служит в качестве фармакодинамического маркера ингибирования CSF-1R. Данные PD, полученные от

пациентов, которых лечили с помощью соединения 1, показали, что уровни $CD16^+$ моноцитов снижались при повышении дозы и концентрации соединения 1, что свидетельствовало о блокаде опосредованной CSF1R передачи сигнала. В когортах с более низкой дозой (когорты 1-4) доля в процентах $CD16^+$ моноцитов от общего количества моноцитов в крови на исходном уровне снизилась на значение, составляющее от 18% до 9%, после 2 недель лечения соединением 1. В когортах с более высокой дозой (когорты 5-7) доля в процентах $CD16^+$ моноцитов от общего количества моноцитов в крови на исходном уровне снизилась на значение, составляющее от 68% до 94%, после 2 недель лечения с помощью соединения 1.

[0163] Фигура 4 является графическим представлением, демонстрирующим повышение уровня CSF1 в плазме крови, полученной от пациентов, которых лечили соединением 1. Пациенты из всех пяти когорт характеризовались повышением уровней CSF1 в плазме крови в C1D15 и C2D1 по сравнению с C1D1. В среднем в C2D1 когорта 1 характеризовалась повышением уровня CSF1 в плазме крови в 6 раз, когорта 2 характеризовалась повышением в 1,5 раза, когорта 3 характеризовалась повышением в 2,9 раза, когорта 4 характеризовалась повышением в 3,2 раза, и когорта 5 характеризовалась повышением в 43 раза.

[0164] Фигура 16 является графическим представлением, демонстрирующим повышение уровней CSF1 и IL-34 в плазме крови, полученной от пациентов, которых лечили соединением 1. В C1D1 все пациенты характеризовались наличием выявляемых уровней CSF1, при этом среднее значение по всем когортам составляло 520,7 пг/мл. Концентрации CSF1 в сыворотке крови повышались при повышении дозы и концентрации соединения 1. Уровни CSF1 в когортах с более низкой дозой (когорты 1-4) повышались приблизительно в 3-5 раз в C2D1 по сравнению с исходным уровнем. В когортах с более высокой дозой (когорты 5-7) у пациентов происходило повышение уровней CSF1 в 22-36 раз в C2D1. Дозы в когортах 6 и 7 характеризовались подобными эффектами в отношении уровней CSF1 в сыворотке крови. Соединение 1 демонстрировало дозозависимое влияние в отношении концентраций CSF1 в циркулирующей крови. Подобную тенденцию наблюдали для уровней IL-34. В C1D1 все пациенты характеризовались наличием выявляемых уровней IL-34, при этом среднее значение по всем когортам составляло 9,3 пг/мл. У пациентов, включенных в когорты с более низкой дозой (когорты 1-4), к C2D1 происходило повышение уровня IL-34 в 2-5 раз по сравнению с исходным уровнем. В когортах с более высокой дозой (когорты 5-7) к C2D1 у пациентов происходило повышение уровней IL-34 в 26-100 раз. Дозы в когортах 6 и 7 характеризовались подобными эффектами в отношении уровней IL-34 в сыворотке крови.

Таблица 1. Параметры для дня -7, дня 1 цикла 1, дня 8 цикла 1 и дня 1 цикла 2

Когорта	**Посещение**		**N**	**C_{max}** (нг/мл)	**AUC $_{0-8\ ч.}$** (ч.*нг/мл)	**C_0 статочная** (н

						г/мл)
Когорта 1 10 мг QD	-7	Средн. геом.	7	75,9	429	-
		CV%		36,1	44,3	-
	C1D1	Средн. геом.	7	155	770	-
		CV%		36	44,3	-
	C1D8	Средн. геом.	6	-	-	331
		CV%		-	-	23,9
	C2D1	Средн. геом.	3	767	4470	447[c]
		CV%		12,3	17,4	65,2
Когорта 2 10 мг QD x 5 дней Поддерживающая доза BIW	-7	Средн. геом.	1	119	781	-
		CV%		-	-	-
	C1D1	Средн. геом.	2	168	1080	-
		CV%		20,8	24,3	-
	C1D8	Средн. геом.	3	248	1730	184
		CV%		89,9	89,5	76,5
	C2D1	Средн. геом.	3	149	1030	122
		CV%		68,7	63,0	63,3
Когорта 3 20 мг QD x 5 дней Поддерживающая доза QW	-7	Средн. геом.	4	242	1320	-
		CV%		31,2	24,9	-
	C1D1	Средн. геом.	3	466	2510	-
		CV%		36,7	24,2	-
	C1D8	Средн. геом.	3	1160	7410[b]	850
		CV%		6,2	15,3	14,2
	C2D1	Средн. геом.	2	530	3380	205
		CV%		27,9	20	10,0
Когорта 4 20 мг QD x 5 дней Поддерживающая доза BIW	-7	Средн. геом.	4	183	1090	-
		CV%		32,7	29,7	-
	C1D1	Средн. геом.	4	268	1610	-
		CV%		29,9	40,7	-
	C1D8	Средн. геом.	4	685	4660	483
		CV%		35,3	44,3	55,9
	C2D1	Средн. геом.	3	642	4300	441
		CV%		8,21	2,82	19,9

Когорта 5 30 мг QD x 5 дней Поддерживающая доза BIW	-7	Средн. геом.	6	278	1390	-
		CV%		42,1	49,8	-
	C1D1	Средн. геом.	6	600	3390[c]	-
		CV%		52,9	37,9	-
	C1D8	Средн. геом.	3	1400	8800	1020
		CV%		17,9	32,4	33,6
	C2D1	Средн. геом.	3	953	5420	574
		CV%		85,5	65,8	61,6
Когорта 6 30 мг QD x 5 дней Поддерживающая доза BIW	C2D1	Средн. геом.	3	1150	7290	570
Когорта 7 50 мг QD x 3 дня Поддерживающая доза QD	C2D1	Средн. геом.	3	1250	7980	1040

$AUC_{0\text{-}8\ ч.}$ = площадь под кривой зависимости концентрации в плазме крови от времени на промежутке времени 0-8 часов; C_{max}=максимальная концентрация в плазме крови; $C_{остаточная}$=остаточная концентрация в плазме крови; CV% = коэффициент изменчивости в процентах; средн. геом. = среднее геометрическое; N=число пациентов, находящихся под наблюдением; PK=фармакокинетика; T_{max}=время до достижения максимальной концентрации.

[a] N=6, [b] N=2, [c] N=5

Таблица 2. Параметры для дня -7, дня 1 цикла 1, дня 8 цикла 1 и дня 1 цикла 2

Когорта	Посещение	N	T_{max}[a] (ч.)	C_{max} **(нг/мл)**	$AUC_{0\text{-}8}$ (ч.*нг/мл)
Когорта 1 10 мг QD[b]	День -7	7	6 (2, 24)	75,9 (36,1)	425 (44)
	C1D1	7	1 (0,5, 24)	155 (36)	770 (44,3)
	C1D8	6	NA	NA	NA
	C2D1	5	0,5 (0,5, 1)[c]	767 (12,3)[c]	4510 (15,9)[c]
Когорта 2 10 мг два раза в неделю[b]	День -7	2	6 (4, 8)	80,2	353
	C1D1	3	2 (1, 8)	94 (134)	467 (275)
	C1D8	3	1 (1, 8)	248 (89,9)	1730 (89,5)
	C2D1	3	1 (0,5, 4)	149 (68,7)	1030 (63)
Когорта 3	День -7	4	4 (1, 4)	242 (31,2)	1320 (24,9)

20 мг один раз в неделю[b]	C1D1	3	1 (1, 1)	466 (36,7)	2510 (24,2)
	C1D8	3	1 (0,5, 1)	1160 (6,2)	7290 (11,1)
	C2D1	2	1 (1, 1)	530	3380
Когорта 4 20 мг два раза в неделю[b]	День -7	4	4 (2, 4)	183 (32,7)	1090 (29,7)
	C1D1	4	0,75 (0,5, 8)	268 (29,9)	1610 (40,7)
	C1D8	4	2,25 (0,5, 4)	685 (35,3)	4660 (44,3)
	C2D1	3	0,5 (0,5, 2)	642 (8,21)	4300 (2,82)
Когорта 5 30 мг два раза в неделю[b]	День -7	6	6 (4, 8)	278 (42,1)	1390 (49,8)
	C1D1	9	1 (0,5, 6)	422 (79,3)	2250 (77,3)
	C1D8	7	1 (1, 2)[d]	1160 (29)[d]	7160 (33,9)[d]
	C2D1	6	1,5 (0,5, 2)	822 (58)	4750 (53,2)
Когорта 6 40 мг два раза в неделю[b]	День -7	5	4 (4, 8)	454 (28,3)	2250 (28,9)
	C1D1	5	2 (0,5, 6)	830 (36,9)	4790 (28,7)
	C1D8	4	1 (0,5, 6)	1860 (25,9)	12000 (26,1)
	C2D1	3	1 (0, 2)	1150 (29,8)	7290 (28,1)
Когорта 7 20 мг QD[e]	День -7	2	5 (2, 8)	272	800
	C1D1	7	2 (0,5, 8)	440 (84,1)	2310 (77,4)
	C1D8	7	2 (1, 4)	1010 (42)	6740 (33,3)
	C2D1	4	2 (0,5, 6)	840 (99,8)	5580 (86,8)

$AUC_{0\text{-}8\ ч.}$ = площадь под кривой зависимости концентрации в плазме крови от времени на промежутке времени 0-8 часов; $C_{max=}$максимальная концентрация в плазме крови; $C_{остаточная=}$остаточная концентрация в плазме крови; CV% = коэффициент изменчивости в процентах; GM=среднее геометрическое; max=максимальное значение; min=минимальное значение; N=число пациентов, находящихся под наблюдением; NA=не применимо; PK=фармакокинетика; QD=каждый день; T_{max}=время до достижения максимальной концентрации

[a] Медиана (Min, Max) значения T_{max}.

[b] После введения нагрузочной дозы QD в течение 5 дней.

[c] N=3.

[d] N=6.

[e] После введения нагрузочной дозы 50 мг QD в течение 3 дней.

[0165] При повышении доз применяют план фармакологического управляемого исследования в формате 3+3, в котором соединение 1 вводят перорально с повторением 28-дневных циклов. На основе фармакокинетических данных, полученных от пациентов в когортах 1-7, выделенных на основе величины дозы, точная оценка времени полужизни недоступна из-за относительно короткого времени отбор образцов для PK. Имеющиеся на

сегодняшний день данные позволяют предположить, что соединение 1 характеризуется длительным периодом полужизни, при этом вблизи C2D1 схемы введения QD обеспечивается приближение к установившимся уровням. Моделирование на основе анализа с непараметрическим совмещением показывает, что равновесное состояние может быть достигнуто быстрее при применении нагрузочной дозы. Например, введение нагрузочных доз 30 мг QD в течение 3 дней, а затем поддерживающей дозы 10 мг QD могло обеспечить достижение и поддержание равновесных концентраций в течение примерно одной недели (фигура 17). Также, моделирование показывает, что введение нагрузочной дозы 30 мг QD в течение 5 дней, а затем дозы 30 мг дважды в неделю (т. е. два раза в неделю) может обеспечивать установление равновесной концентрации в течение примерно одной недели, хотя диапазон значения соотношения пиковой и статочной концентраций в плазме крови будет более широким по сравнению с поддерживающей схемой с 10 мг QD благодаря более низкому значению $C_{остаточная}$ в равновесном состоянии (фигура 17).

[0166] Концентрацию соединения 1 в плазме крови в виде функции времени для субъектов каждой когорты, оцененной в C2D1, показанной в таблице 1, представлено на фигуре 5. У этих субъектов лечение соединением 1 вызывало повышение содержанияCSF1 и IL-34 в плазме крови, которое являлось зависимым от концентрации лекарственного средства, и быстрое и устойчивое снижение количества CD16+ моноцитов, которое являлось дозозависимым (фигура 6).

[0167] Изменения в отношении популяций CD163+ макрофагов оценивали в парных биоптатах опухоли, отобранных при скрининге и в день 15 цикла 2 (C2D15) (фигура 7). Образцы обрабатывали для IHC-анализа на CD163 (10D6). Изображение цельной ткани анализировали с применением платформы cTA от Flagship для количественного анализа CD163.

ПРИМЕР 4. Исследование с участием пациентов, имеющих опухоли на поздней стадии

[0168] Противоопухолевую активность и дозы соединения 1 у пациентов с опухолями на поздней стадии оценивали в клиническом испытании на пациентах-людях.

[0169] В исследование включали пациентов с солидными опухолями или проявлениями рака, для которых было установлено участие макрофагов или фагоцитов, т. е., опухолями, в отношении которых известно, что в них происходит экспрессия рецептора, представляющего собой рецептор колониестимулирующего фактора 1 (CSF1R), или его лигандов, колониестимулирующего фактора 1 (CSF1) или интерлейкина (IL) 34, что подтверждено литературными данными или предшествующим испытанием. Показательным примером таких заболеваний является теносиновиальная гигантоклеточная опухоль диффузного типа (DTGCT), где аберрантное чрезмерное продуцирование CSF1 запускает рекрутирование макрофагов, что приводит к локальному повреждению суставов. Терапия на основе антител к CSF1R продемонстрировала клиническую эффективность при DTGCT. Пациенты с любим распространенным видом

карциномы, который характеризуется высоким содержанием макрофагов, инфильтрирующих опухоль, будут соответствовать критериям включения в исследование. Кроме того, включение осуществляют при наличии ассоциированных с опухолью проявлений, характерной чертой которых является патофизиология, обусловленная макрофагами или остеокластами, в том числе метастазов в кости и асцитов или выпотов, которые как правило содержат высокие уровни макрофагов. И наконец, поскольку было показано, что макрофаги вовлечены в развитие устойчивости к лекарственным средствам или адаптированного ответа в отношении одобренной терапии, соединение 1 также будут исследовать в рамках данной парадигмы.

[0170] Исследование состоит из периода скрининга, который проводят в течение 28 дней до первой дозы исследуемого лекарственного средства, периода лечения, состоящего из 28-дневных циклов, визита завершения лечения и визитов последующего наблюдения для оценки безопасности как в дни 30, так и в дни 75 (±5 дней) после последней дозы исследования лекарственного средства. Пациенты будут соответствовать критериям для получения исследуемого лекарственного средства в течение не более 2 лет, пока опухоль не начнет прогрессировать, до развития токсичности неприемлемой степени, или до отзыва информированного согласия, или пока будет доступной коммерческая поставка лекарственного средства. Этот срок может быть продлен для пациентов, которые демонстрируют признаки улучшения клинических показателей и переносимость лекарственного средства и которые соблюдают процедуры исследования. Пациенты могут продолжать получать лечение после начала прогрессирования опухоли.

[0171] Любая из следующих видов солидных опухолей на поздней стадии, которые прогрессировали после лечения с помощью всех доступных видов терапии, которые, как известно, обеспечивают улучшение клинических показателей, или для которых традиционная терапия не считается эффективной по мнению специалиста в данной области техники. Любая из следующих видов солидных опухолей на поздней стадии, которые прогрессировали после лечения с помощью всех доступных видов терапии, которые, как известно, обеспечивают улучшение клинических показателей, или для которых традиционная терапия не считается эффективной, могут включать: солидные опухоли, включая без ограничения метастатический рак молочной железы или рак предстательной железы с заболеванием кости; солидные опухоли включая без ограничения рак желудка, яичника или немелкоклеточный рак легкого, которые часто характеризуются наличием озлокачествленных ассоциированных асцитов или выпота(выпотов); опухоли, для которых было установлено участие макрофагов или фагоцитов, такие как без ограничения опухоли с высоким содержанием макрофагов, инфильтрирующих опухоль; типы опухолей с высоким уровнем экспрессии рецептора CSF1R или его лигандов, CSF1 или IL-34, в опухоли по данным предшествующего испытания; и рак предстательной железы или молочной железы с заболеванием, затрагивающим только кости. (Необходимо стабильное проведение видов терапии для остеопороза или контроля метастазов в кости, осуществляемых с помощью

бисфосфонатов или ингибиторов рецепторной активности лиганда ядерного фактора каппа-B, в течение по меньшей мере 2 месяцев до начала лечения с помощью соединения 1). Пациенты с NSCLC могут также быть включены, если для них справедливо следующее: гистологически или цитологически подтвержденный метастатический или неоперабельный местнораспространенный, рецидивирующий NSCLC с установленным наличием мутации(мутаций) в EGFR; задокументированное прогрессирование заболевания в ходе получения предшествующего лечения с помощью ингибитора тирозинкиназы EGFR (TKI); наличие опухолей, включающих без ограничения метастатический рак молочной железы или рак предстательной железы с заболеванием кости; солидные опухоли включая без ограничения рак желудка, яичника или немелкоклеточный рак легкого, которые часто характеризуются наличием озлокачествленных ассоциированных асцитов или выпота(выпотов); опухоли, для которых было установлено участие макрофагов или фагоцитов, такие как без ограничения опухоли с высоким содержанием макрофагов, инфильтрирующих опухоль; типы опухолей с высоким уровнем экспрессии рецептора CSF1R или его лигандов, CSF1 или IL-34, в опухоли по данным предшествующего испытания; или рак предстательной железы или молочной железы с заболеванием, затрагивающим только кости.

[0172] Пациенты с солидными опухолями получали исследуемое лекарственное средство перорально при начальной дозе 10 мг QD, исходя из данных доклинических токсикологических и PK исследований (когорта 1). После получения результатов для когорты 1, начиная с когорты 2 последовал переход к применению нагрузочных доз с последующими поддерживающими дозами по схеме с повышением дозы.

[0173] Повышение доз исследуемого лекарственного средства основано на данных, полученных в результате применения плана фармакологического управляемого исследования в формате 3+3 у пациентов с солидными опухолями (таблица 3). В каждую когорту, выделенную на основе уровня дозы, включено минимум по 3 пациента. Если в цикле 1 у пациента возникала DLT, тогда когорту увеличивали до 6 пациентов. Если во время цикла 1 у ≥2 пациентов из 3-6 пациентов возникал один или более дозолимитирующие токсические эффекты (DLT), повышение доз прекращали и расширяли когорту нижнего уровня дозы для определения максимальной переносимой дозы (MTD). Если в расширенной когорте больше не было пациентов, у которых возникал DLT, уровень дозы повышали. Принимали решения в отношении повышения дозы и уровня дозы следующей когорты. В фазе повышения дозы пациента оценивают, если у пациента либо возник DLT во время цикла 1, либо он получил ≥80% запланированной дозы исследуемого лекарственного средства в цикле 1. После повышения дозы в когорте 6 последующие когорты с повышением дозы будут определены на основе анализа безопасности, данных PK и PD. Суммарную дозу, предоставляемую в первом цикле, будет разрешено повышать на не более чем 50% от дозы предыдущей когорты.

[0174] MTD будет определена как наиболее высокий уровень дозы, при котором DLT будет возникать у не более чем 1 из 6 пациентов, которых оценивали в отношении

DLT, в цикле 1 во время повышения дозы. Для определения рекомендованной дозы для фазы 2 (RP2D) может быть рассмотрен дополнительный, более низкий, промежуточный уровень дозы. RP2D будет представлять собой MTD или биологически активную или максимальную возможную дозу ниже MTD. Для пациентов с солидной опухолью и DTGCT могут быть определены разные RP2D. Если ни у одного из пациентов при рассматриваемом уровне дозы не возник DLT во время цикла 1, тогда когорта может быть расширена до 6 пациентов с целью исследования PK или наличия доказательств устойчивой PD или противоопухолевой активности. Определение MTD или RP2D будет требовать лечения по меньшей мере 6 пациентов на одном и том же уровне дозы.

Таблица 3. Схема повышения нагрузочной и поддерживающей доз

Когорта	Нагрузочная доза QD	Поддерживающая доза (мг)	Введение нагрузочных доз в цикле 1	Суммарная доза в цикле 1 (мг)	Повышение дозы (%) до когорты 2	Интенсивность дозы (%) 10 мг QD в цикле 1
2[d]	10 (50)[a]	10[b]	C1D8, 12, 15, 19, 22, 26	110	NA	39
3[d]	20 (100)[a]	20[c]	C1D8, 15, 22	160	45	57
4[d]	20 (100)[a]	20[b]	C1D8, 12, 15, 19, 22, 26	220	38	79
5[d]	30 (150)[a]	30[b]	C1D8, 12, 15, 19, 22, 26	330	50	118
6[d]	40 (200)[a]	40[b]	C1D8, 12, 15, 19, 22, 26	440	33	157
7[e]	50 (150)[a]	20[f]	C1D4-D28	650	48	232
7 и выше	Дозу/схему определяют на основе новых полученных данных					TBD

C=цикл; D=день; NA=не применимо; QD=один раз в сутки; TBD=подлежит определению.

Примечание: Введение доз в когортах 2-5 завершено.

[a] Суммарная нагрузочная доза показана в скобках

[b] Введение дозы два раза в неделю.

[c] Введение дозы один раз в неделю.

[d] Период введения нагрузочной дозы имел место в цикле 1, дни 1, 2, 3, 4 и 5.

[e] Период введения нагрузочной дозы имел место в цикле 1, дни 1, 2 и 3.

[f] Введение дозы один раз в сутки.

[0175] В каждую когорту, выделенную на основе уровня дозы, включено как минимум по 3 пациента, включая когорту с нагрузочной дозой, за которой следует поддерживающая доза. Повышение дозы в режимах с нагрузочной и поддерживающей дозой будет проводиться следующим образом.

[0176] Когорта 2. Соединение 1 вводили перорально в течение 5 последовательных дней в первую неделю цикла 1 (C1D1-5, период введения нагрузочной дозы) с последующим введением дозы дважды в неделю (два раза в неделю) (C1D8, 12, 15, 19, 22 и 26) в последующие недели цикла 1 и далее (D1, 5, 8, 12, 15, 19, 22 и 26 каждого цикла; период поддерживающей дозы). Начальная доза составляла 10 мг в день для введения нагрузочной дозы в течение 5 дней и 10 мг дважды в неделю для введения поддерживающей дозы. Уровень воздействия соединения 1 в когорте 2 привел к получению значения AUC_{0-8} в равновесном состоянии в C2D1, составляющего 1030 ч.*нг/мл (таблица 1 и таблица 2).

[0177] Когорта 3. Соединение 1 вводили перорально в течение 5 последовательных дней в первую неделю цикла 1 (C1D1-5, период введения нагрузочной дозы) с последующим введением дозы один раз в неделю (C1D8, 15, 22) в последующие недели цикла 1 и далее (D1, 8, 15 и 22 каждого цикла; период поддерживающей дозы). Начальная доза составляла 20 мг в день при введении нагрузочной дозы в течение 5 дней и 20 мг один раз в неделю при введении поддерживающей дозы. Уровень воздействия соединения 1 в когорте 3 привел к получению значения AUC_{0-8} в равновесном состоянии в C2D1, составляющего 3380 ч.*нг/мл (таблица 1 и таблица 2).

[0178] Когорта 4. Соединение 1 вводили перорально в течение 5 последовательных дней в первую неделю цикла 1 (C1D1-5, период введения нагрузочной дозы) с последующим введением дозы дважды в неделю (два раза в неделю) (C1D8, 12, 15, 19, 22 и 26) в последующие недели цикла 1 и далее (D1, 5, 8, 12, 15, 19, 22 и 26 каждого цикла; период поддерживающей дозы). Начальная доза составляла 20 мг в день при введении нагрузочной дозы в течение 5 дней и 20 мг дважды в неделю при введении поддерживающей дозы. Уровень воздействия соединения 1 в когорте 4 привел к получению значения AUC_{0-8} в равновесном состоянии в C2D1, составляющего 4300 ч.*нг/мл (таблица 1 и таблица 2).

[0179] Когорта 5. Соединение 1 вводили перорально в течение 5 последовательных дней в первую неделю цикла 1 (C1D1-5, период введения нагрузочной дозы) с последующим введением дозы дважды в неделю (два раза в неделю) (C1D8, 12, 15, 19, 22 и 26) в последующие недели цикла 1 и далее (D1, 5, 8, 12, 15, 19, 22 и 26 каждого цикла; период поддерживающей дозы). Начальная доза составляла 30 мг в день при введении

нагрузочной дозы в течение 5 дней и 30 мг дважды в неделю при введении поддерживающей дозы. Уровень воздействия соединения 1 в когорте 5 привел к получению значения AUC_{0-8} в равновесном состоянии в C2D1. составляющего 5420 ч.*нг/мл (таблица 1 и таблица 2).

[0180] Когорта 6. Соединение 1 вводили перорально в течение 5 последовательных дней в первую неделю цикла 1 (C1D1-5, период введения нагрузочной дозы) с последующим введением дозы дважды в неделю (два раза в неделю) (C1D8, 12, 15, 19, 22 и 26) в последующие недели цикла 1 и далее (D1, 5, 8, 12, 15, 19, 22 и 26 каждого цикла; период поддерживающей дозы). Начальная доза составляла 40 мг в день при введении нагрузочной дозы в течение 5 дней и 40 мг дважды в неделю при введении поддерживающей дозы. Уровень воздействия соединения 1 в когорте 5 привел к получению значения AUC_{0-8} в равновесном состоянии в C2D1, составляющего 7290 ч.*нг/мл (таблица 1 и таблица 2).

[0181] Когорта 7.Соединение 1 вводили перорально в течение 3 последовательных дней в первые три дня цикла 1 (C1D1-3, период введения нагрузочной дозы) с последующим введением дозы каждый день в течение цикла 1 и далее (D1-28 каждого цикла; период поддерживающей дозы). Начальная доза составляла 50 мг в день при введении нагрузочной дозы в течение 3 дней и 20 мг один раз в день при введении поддерживающей дозы. Уровень воздействия соединения 1 в когорте 7 привел к получению значения AUC_{0-8} в равновесном состоянии в C2D1, составляющего 7980 ч.*нг/мл (таблица 1 и таблица 2).

[0182] Когорты выше когорты 7. В случае успешного прохождения исследований в когорте 7, дозы и схемы для следующей и последующих когорт с повышением дозы (выше когорты 7) будут определяться на основе анализа данных по PK, PD и безопасности, полученных для предыдущих когорт. Повышение дозы будут продолжать путем увеличения суммарной дозы, предоставляемой в первом цикле, на не более чем 50% от таковой в предыдущей когорте. Можно проводить исследование двух когорт одновременно, если значения увеличения дозы для обоих когорт не будут превышать порога шага повышения дозы (не более 50%) при сравнении с предыдущей когортой, которая прошла испытание и была признана безопасной. Дополнительные схемы введения доз (например, период введения нагрузочной дозы, составляющий от 3 до 7 дней, или модификации схем введения поддерживающей дозы) могут быть рассмотрены, исходя из данных по PK, PD и безопасности.

[0183] Пациент может начать получение соединения 1 на более высоком уровне дозы после завершения цикла 2. За раз разрешено повышение на один уровень дозы. Уровень дозы после повышения не должен превышать RP2D или MTD и должен считаться безопасным и переносимым при повышении дозы. Начало повышения дозы у одного и того же пациента должно осуществляться при посещении в день 1 следующего цикла лечения.

[0184] Пациентам будут вводить дозы на уровне RP2D в когорте A. В данную

когорту А может быть включено не более 12 пациентов с солидной опухолью с высокими уровнями экспрессии CSF1, IL-34 или CSF1R в опухоли, высоким уровнем инфильтрации опухоли макрофагами, метастазами в кости, асцитами/выпотами или опухолями, устойчивыми к лекарственным средствам, где макрофаги вовлечены в качестве механизма устойчивости, включая без ограничения пациентов с немелкоклеточным раком легкого (NSCLC), у которых имелось прогрессирование при лечении с помощью ингибитора(ингибиторов) киназ рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), пациентов с раком предстательной железы или молочной железы с метастазами в кости и пациентов с раком поджелудочной железы. Пациентов в данной когорте будут лечить с использованием RP2D или MTD соединения 1.

[0185] Образцы для фармакокинетического (PK) анализа будут собирать на протяжении всего исследования и будет осуществлен PK анализ. В дополнение к оценке безопасности и потенциальной противоопухолевой активности, также будет проведена оценка PD эффектов соединения 1. Фармакодинамические (PD) биомаркеры из образцов плазмы крови и цельной крови будут оцениваться на протяжении всего исследования. В опухолях будут проводить изучение фармакодинамических (PD) показателей, являющихся доказательством наличия ответа на лечение, при этом парные биоптаты будут получать при скрининге и после подвергания воздействию исследуемого лекарственного средства. Один образец крови будет получен для изучения фармакогеномных маркеров, касающихся фармакологии соединения 1 или его мишени, опосредованного CSF1R пути передачи сигнала. Поскольку предполагается, что накопление муцина в коже является причиной возникновения отека лица и периферического отека во время лечения с помощью средств терапии на основе антител к CSF1R, в когорте А будут осуществлять биопсию кожи до и после введения дозы. Без ограничения следующие конечные точки PK будут оценивать как для исходного соединения 1, так и для его метаболита в случае его выявления: время до достижения максимальной наблюдаемой концентрации (T_{max}); максимальная наблюдаемая концентрация (C_{max}); остаточная наблюдаемая концентрация (C_{min}); площадь под кривой зависимости концентрации от времени (AUC), и время полужизни ($t_{1/2}$).

[0186] Поисковые конечные точки включают фармакодинамические показатели (PD), такие как уровни конкретных популяций моноцитов (таких как CD16+ или CSF1R+ моноциты; см., например, фигуру 6) в крови при определении с помощью проточной цитометрии, уровни CSF1 в плазме крови, уровни маркеров костного ремоделирования (включая фрагменты коллагена, - С-концевой фрагмент коллагена в сыворотке крови и N-концевой фрагмент коллагена в моче), содержание и/или поляризация макрофагов в опухоли или жидкостях ассоциированных с опухолью асцитов/выпота до и после лечения, эффекты соединения 1 в отношении иммунорегуляторного окружения, включая число, локализацию, статус активации (включая сигнатуру интерферона гамма) популяций иммунных клеток в биоптате опухоли в когортах и распространенность и локализацию ассоциированных с опухолью макрофагов (TAM) в биоптатах опухоли до лечения по

сравнению с таковыми после лечения.

[0187] Предварительные доказательства противоопухолевой активности: Для соединения 1 будут оцениваться следующие конечные точки, предоставляющие предварительные доказательства: частота объективного ответа (ORR=подтвержденный полный ответ [CR]+частичный ответ [PR]), частота контроля заболевания (DCR=CR+PR+стабилизованное заболевание [SD]) через 12 недель, кроме DTGCT, время до достижения наилучшего ответа (определяется как время от дня 1 цикла 1 до PR или CR), время выживаемости без прогрессирования (PFS; определяется как время от дня 1 цикла 1 до прогрессирования заболевания или смерти), продолжительность ответа (DOR; время от PR или CR до прогрессирования заболевания или смерти) и частота объективного ответа (ORR) и DCR через 6 месяцев и 1 год.

[0188] Ответ опухоли будут оценивать в зависимости от типа опухоли с применением следующих критериев: для солидных опухолей и DTGCT: RECIST, версия 1.1; и заболевание, затрагивающее только кости: новое повреждение(повреждения), идентифицированное при сканировании костей, будет считаться прогрессированием заболевания.

[0189] В исследовании медианное значение общей продолжительности лечения составляло 60,6 дня. Было 5 пациентов с наилучшим ответом, представляющим собой стабилизованное заболевание (2 с колоректальным раком и по 1 с раком предстательной железы, тимомой и увеальной меланомой). У пациента с тимомой стабилизованное заболевание сохранялось в течение 6 месяцев.

[0190] Дополнительные описания исследований случаев пациентов с DTGCT, лечение которых осуществляли в рамках данного исследования, приведены ниже.

[0191] Пациент 1. Пациент-женщина возрастом 24 года, у которой был диагностирован TGCT диффузного типа в задней области правого колена в июне 2016 г. Предыдущие хирургические вмешательства включали синовэктомии/удаления опухолевой массы в июне 2016 г., июле 2016 г., и декабре 2017 г. Рецидивирование/прогрессирование у пациента наблюдали на МРТ к декабрю 2018 г. Пациент впоследствии был включен в когорту 5 в феврале 2019 г.

[0192] Во время исследования имело место уменьшение размера опухоли на 48%, 61%, 75% и 84% от исходного уровня в C3D1, C5D1, C7D1 и C10D1 соответственно, согласно определению с помощью RECIST версия 1.1 (фигура 8A). Сканограммы МРТ пациента, снятые в определенные моменты времени во время исследования, показаны на фигуре 9. Пациент принимал Mobic и Percocet каждый день на исходном уровне. Со дня 1 цикла 10 пациент принимал Percocet только при необходимости примерно один раз в неделю. В первом цикле было достигнуто улучшение в отношении боли и набухание и выпот были практически полностью устранены.

[0193] Пациент 2. Пациент-женщина в возрасте 57 лет, у которой был диагностирован TGCT диффузного типа в правом бедре в 2014 г. Предыдущие хирургические вмешательства включали удаление (май 2014), синовэктомию (август 2015

г. и август 2016 г.), полную замену бедра (август 2016 г.), проверку и удаление бедра (август 2018 г.) и криоаблацию (май 2019). Рецидивирование наблюдали на МРТ в феврале 2019 г. Пациент был включен в июле 2019 г. в когорту 5.

[0194] Во время исследования имело место уменьшение размера опухоли на 25% от исходного уровня в C3D1 согласно определению с помощью RECIST версия 1.1 (фигура 8B). Сканограммы МРТ пациента, снятые в определенные моменты времени во время исследования, показаны на фигуре 10. Пациент демонстрировал улучшение в отношении боли, увеличение диапазона движений и меньшую степень скованности.

[0195] Пациент 3. Пациент-мужчина возрастом 28 лет, у которого был диагностирован TGCT диффузного типа в левом колене в январе 2016 г. после нескольких лет ощущения боли. Предыдущее хирургическое вмешательство включало удаление и последующую синовэктомию в январе 2016 г. Вскоре после хирургического вмешательства опять возникла боль, набухание и скованность вследствие прогрессирования заболевания. Пациент был включен в марте 2019 г. в когорту 5.

[0196] Во время исследования имело место уменьшение размера опухоли на 24% от исходного уровня в C3D1 согласно определению с помощью RECIST версия 1.1 (фигура 8C). Пациент демонстрировал быстрое улучшение в отношении симптомов, включая меньший уровень боли и набухания и улучшение в отношении диапазона движений после первого цикла. Пациент также смог играть в баскетбол без ощущения боли.

[0197] На фигуре 11 дополнительно изображены результаты измерений в когортах, представленные на фигуре 6, вместе с соответствующими результатами измерений, полученными для пациента 1, пациента 2 и пациента 3, описанных выше. В частности, соответствующие результаты измерения концентрации CSF1 в плазме крови показаны на фигуре 11A, соответствующие результаты измерения концентрации IL-34 в плазме крови показаны на фигуре 11B, и соответствующие результаты измерения изменения в % количества CD16+ моноцитов показаны на фигуре 11C.

ПРИМЕР 5. Исследование теносиновиальных гигантоклеточных опухолей на пациентах

[0198] Оценка соединения 1 у пациентов с теносиновиальной гигантоклеточной опухолью диффузного типа (DTGCT) (ранее известной как пигментный виллонодулярный синовит или гигантоклеточная опухоль сухожильных влагалищ) будет осуществляться в Когорте B, выделенной на основе дозировки, как описано ниже. Оценивали эффекты соединения 1 в отношении диапазона движений и/или симптоматического облечения с применением сообщаемых пациентом данных по интенсивности симптомов или результатам лечения (PRO), а также эффекты соединения 1 в отношении уровня инфильтрации макрофагами в поврежденном суставе и уровня циркулирующих хемокинов/цитокинов, ассоциированных с воспалением.

[0199] Исследование будет состоять из скринингового периода, который будет осуществлен в течение 28 дней до первой дозы исследуемого лекарственного средства, периода лечения, состоящего из 28-дневных циклов, визита завершения лечения и визитов

последующего наблюдения для оценки безопасности как через 30 дней, так и через 75 дней (±5 дней) после последней дозы исследуемого лекарственного средства. Пациенты будут соответствовать критериям для получения исследуемого лекарственного средства в течение не более 2 лет, пока опухоль не начнет прогрессировать, до развития токсичности неприемлемой степени, или до отзыва информированного согласия, или пока будет доступной коммерческая поставка лекарственного средства. Этот срок может быть продлен для пациентов, которые демонстрируют признаки улучшения клинических показателей и переносимость лекарственного средства и которые соблюдают процедуры исследования. Пациенты могут продолжать получать лечение после начала прогрессирования опухоли.

[0200] Для оценки безопасности, PK, PD и предварительной эффективности соединения 1 в популяции пациентов может быть создана когорта B, выделенная на основе дозировки, и в нее может быть включено не более 40 пациентов с DTGCT. Пациентов в когорте B лечили с помощью соединения 1 при уровне дозы, находящемся на уровне или ниже RP2D или MTD, определенных согласно протоколу из примера 4. Цели исследования состоят в оценке безопасности и предварительной эффективности соединения 1. В когорте B оценку диапазона движений и показателей PRO осуществляют в качестве дополнительных оценок безопасности и эффективности. Функциональная оценка когорты B включает оценку диапазона движений поврежденного сустава(суставов) и полученных баллов.

[0201] Только в случае когорты B у пациентов может иметься гистологически подтвержденный диагноз DTGCT (ранее известный как пигментный виллонодулярный синовит или гигантоклеточная опухоль сухожильных влагалищ), заболевание, при котором хирургическое удаление потенциально вызывает ухудшение функционального ограничения или тяжелые осложнения, симптоматическое заболевание с по меньшей мере умеренной болью или скованностью (балл 4 или более, где 10 означает наихудшее состояние) в течение 1 месяца с момента первой дозы, и разрешено предыдущее лечение с помощью средства терапии на основе антитела к CSF1R. Дополнительно, пациентов с DTGCT включают в исследование с повышением дозы, если удовлетворены критерии для включения в когорту B.

[0202] Сообщаемые пациентом результаты лечения (PRO) могут основываться на анализе, основанном на следующих опросниках: SF-36, краткий опросник оценки боли (BPI), вопрос GP5 «*нагрузка, связанная с побочными эффектами*» из FACT-G, и вопросы в отношении симптомов, касающиеся «скованности», «набухания» и «неустойчивости суставов», сформированные в отношении изменения от исходного значения и доли пациентов, которые сообщили об улучшении относительно исходного значения.

[0203] У пациентов с TGCT или DTGCT, которых лечили с помощью одобренного FDA ингибитора CSF1R пексидартиниба при дозе, составляющей 10 мг один раз в день, получили значение общей частоты ответа (ORR), составляющее 52%, в фазе 2 клинического исследования (New England Journal of Medicine 2015; 373:428). Сдвиги к

схемам с более высокими дозами для возможного обеспечения более высокого значения ORR были ограничены путем установления максимальной переносимой дозы (наиболее высокая доза, ассоциированная с приемлемым профилем побочных эффектов), и для фазы 2 была выбрана доза, составляющая 1000 мг в день. В ENLIVEN рандомизированном испытании фазы 3 пексидартиниб продемонстрировал значение ORR, составляющее 39%, при поддерживающей дозе 400 мг дважды в день (The Lancet 2019; 394: 478). Сообщалось, что пексидартиниб обуславливает повреждение печени, включая возникновение смешанной или холестатической гепатотоксичности (The Lancet 2019; 394: 478). Пексидартиниб также ингибирует нецелевые киназы, отличные от CSF1R, включая FLT-3, KIT, PDGFRA и PDGFRB.

[0204] Соединение 1 по настоящему изобретению является эффективным у пациентов с TGCT или DTGCT при значительно более низких дозах по сравнению с таковыми в случае одобренного FDA ингибитора CSF1R пексидартиниба. Улучшение клинических показателей было реализовано при поддерживающей дозе 30 мг два раза в неделю: пациент 1, когорта 5, с уменьшением размера опухоли на 48%, 61%, 75% и 84% от исходного уровня в C3D1, C5D1, C7D1 и C10D1. Неожиданно, данный ответ превышает значение общей частоты ответа, составляющее 39%, наблюдаемое в клинических условиях при использовании пексидартиниба, вводимого в дозе 400 мг дважды в день (800 мг/сутки).

[0205] Клиническое применение одобренного FDA пексидартиниба у пациентов с TGCT ограничено введением дозы 400 мг дважды в день, т. е. максимальной переносимой дозы. Кроме того, особое предостережение о гепатотоксичности на одобренной FDA этикетке пексидартиниба свидетельствует о том, что гепатотоксичность может являться ограничением при лечении пациентов.

[0206] В имеющихся на сегодняшний день клинических исследованиях MTD для соединения 1 не была достигнута вплоть до когорты 7, в которой подвергание воздействию обеспечивает в полной мере благоприятное воздействие фармакодинамического ингибирования киназы CSF1R, как показано на фигуре 6, и у пациента с DGCT было достигнуто значение ORR, составляющее вплоть до 84%. Эти неожиданные открытия в отношении соединения 1 по сравнению с пексидартинибом позволяют вводит дозы соединения 1 пациентам с TGCT или DTGCT до достижения максимальной эффективности, вместо того, чтобы быть ограниченным верхним пределом дозы из-за токсичности, возникающей при лечении.

ПРИМЕР 6. Соединение 1 неожиданно проявляет более высокую селективность в отношении ингибирования CSF1R по сравнению с пексидартиниб

[0207] Следующие анализы демонстрируют, что соединение 1 неожиданно проявляет более высокую селективность в отношении ингибирования CSF1R по сравнению с пексидартинибом. Способность соединения 1 или пексидартиниба ингибировать киназную активность киназы CSF1R, киназы c-KIT, киназы PDGFRα или киназы FLT3 испытывали в ферментативных анализах.

[0208] Анализ киназы CSF1R (SEQ ID NO: 1)

[0209] Активность киназы CSF1R (CSF1R, SEQ ID NO: 1) определяли спектроскопически с применением анализа с использованием комбинации пируваткиназы/лактатдегидрогеназы, в котором осуществляется непрерывный мониторинг зависимого от гидролиза ATP окисления NADH (например, Schindler et al. Science (2000) 289: 1938-1942). Анализы проводили в 384-луночных планшетах (конечный объем 100 мкл) с применением 10 нМ CSF1R (Eurofins), 1,5 единицы пируваткиназы, 2,1 единицы лактатдегидрогеназы, 1 мМ фосфоенолпирувата, 0,28 мМ NADH, 0,7 мг/мл PolyEY и 1 мМ ATP в буфере для анализа (100 мМ Tris, pH 7,5, 15 мМ $MgCl_2$, 0,5 мМ DTT, 0,1% октил-глюкозид, 0,002% (вес/об.) BSA и 0,002% Triton X-100). Ингибирование CSF1R измеряли путем добавления серийных разведений испытуемого соединения (конечная концентрация в анализе 1% DMSO). Мониторинг снижения значения поглощения при 340 нм осуществляли непрерывно в течение 4 часов при 30 °C на устройстве для считывания микропланшетов с несколькими режимами (BioTek). Скорость реакции рассчитывали с применением отрезка времени 2-3 часа. Скорость реакции при каждой концентрации соединения преобразовывали в процент ингибирования с применением контролей (*m. e.* реакция без испытуемого соединения и реакция с известным ингибитором) и значения IC_{50} рассчитывали путем аппроксимации четырехпараметрической сигмоидальной кривой к данным с применением Prism (программное обеспечение GraphPad).

Последовательность киназы CSF1R (Y538-конец) с N-концевой His-меткой (SEQ ID NO: 1)

MHHHHHHEFYKYKQKPKYQVRWKIIESYEGNSYTFIDPTQLPYNEKWEFPRNNL
QFGKTLGAGAFGKVVEATAFGLGKEDAVLKVAVKMLKSTAHADEKEALMSELKIMSH
LGQHENIVNLLGACTHGGPVLVITEYCCYGDLLNFLRRKAEAMLGPSLSPGQDPEGGVD
YKNIHLEKKYVRRDSGFSSQGVDTYVEMRPVSTSSNDSFSEQDLDKEDGRPLELRDLLH
FSSQVAQGMAKOЛБANCIHRDVAARNVLLTNGHVAKIGDFGLARDIMNDSNYIVKГNA
RLPVKWMAPESIFDCVYTVQSDVWSYGILLWEIFSLGLNPYPGILVNSKFYKLVKDGYQ
MAQPAFAPKNIYSIMQACWALEPTHRPTFQQICSFLQEQAQEDRRERDYTNLPSSSRSGG
SGSSSSELEEESSSEHLTCCEQGDIAQPLLQPNNYQFC

Анализ киназы c-Kit (SEQ ID NO: 2)

[0210] Активность нефосфорилированной киназы c-KIT (c-KIT, SEQ ID NO: 2) определяли спектроскопически с применением анализа с использованием комбинации пируваткиназы/лактатдегидрогеназы, в котором осуществляется непрерывный мониторинг зависимого от гидролиза ATP окисления NADH (например, Schindler et al. Science (2000) 289: 1938-1942). Анализы проводили в 384-луночных планшетах (конечный объем 100 мкл) с применением 16 нМ c-KIT (DeCode Biostructures), 1,5 единицы пируваткиназы, 2,1 единицы лактатдегидрогеназы, 1 мМ фосфоенолпирувата, 0,28 мМ NADH, 0,7 мг/мл PolyEY и 1 мМ ATP в буфере для анализа (100 мМ Tris, pH 7,5, 15 мМ $MgCl_2$, 0,5 мМ DTT, 0,1% октил-глюкозид, 0,002% (вес/об.) BSA и 0,002% Triton X-100).

Ингибирование c-KIT измеряли путем добавления серийных разведений испытуемого соединения (конечная концентрация в анализе 1% DMSO). Мониторинг снижения значения поглощения при 340 нм осуществляли непрерывно в течение 6 часов при 30 °C на устройстве для считывания микропланшетов с несколькими режимами (BioTek). Скорость реакции рассчитывали с применением отрезка времени 2-3 часа. Скорость реакции при каждой концентрации соединения преобразовывали в процент ингибирования с применением контролей (*m. e.* реакция без испытуемого соединения и реакция с известным ингибитором) и значения IC_{50} рассчитывали путем аппроксимации четырехпараметрической сигмоидальной кривой к данным с применением Prism (программное обеспечение GraphPad), входящей в состав пакета программного обеспечения Prism от GraphPad.

Последовательность киназы c-KIT (T544-V976) с N-концевой His-GST-меткой (SEQ ID NO: 2)

MEHHHHHHHHEYMPMEMAPILGYWKIKГLVQPTRLLLEYLEEKYEEHLYERDE
GDKWRNKKFELGLEFPNLPYYIDGDVKLTQSMAIIRYIADKHNMLGGCPKERAEISMLE
GAVDIRYGVSRIAYSKDFETLKVDFLSKLPEMLKMFEDRLCHKTYLNGDHVTHPDFML
YDALDVVLYMDPMCLDAFPKLVCFKKRIEAIPQIDKYLKSSKYIWPLQGWQATFGGGD
HPPKSDLVPRHNQTSLYKKAGSAAAVLEENLYFQGTYKYLQKPMYEVQWKVVEEING
NNYVYIDPTQLPYDHKWEFPRNRLSFGKTLGAGAFGKVVEATAYGLIKSDAAMTVAVK
MLKPSAHLTEREALMSELKVLSYLGNHMNIVNLLGACTIGGPTLVITEYCCYGDLLNFL
RRKRDSFICSKQEDHAEAALYKNLLHSKESSCSDSTNEYMDMKPGVSYVVPTKADKRR
SVRIGSYIERDVTPAIMEDDELALDLEDLLSFSYQVAKГMAKOЛБANCIHRDLAARNILL
THGRITKICDFGLARDIKNDSNYVVKГNARLPVKWMAPESIFNCVYTFESDVWSYGIFL
WELFSLGSSPYPGMPVDSKFYKMIKEGFRMLSPEHAPAEMYDIMKTCWDADPLKRPTF
KQIVQLIEKQISESTNHIYSNLANCSPNRQKPVVDHSVRINSVGSTASSSQPLLVHDDV

Анализ киназы PDGFRα (SEQ ID NO: 3)

[0211] Активность нефосфорилированной киназы PDGFRα определяли спектроскопически с применением анализа с использованием комбинации пируваткиназы/лактатдегидрогеназы, в котором осуществляется непрерывный мониторинг зависимого от гидролиза ATP окисления NADH (например, Schindler et al. Science (2000) 289: 1938-1942). Анализы проводили в 384-луночных планшетах (конечный объем 100 мкл) с применением 11,7 нМ PDGFRα (DeCode Biostructures), 1,5 единицы пируваткиназы, 2,1 единицы лактатдегидрогеназы, 1 мМ фосфоенолпирувата, 0,28 мМ NADH, 0,7 мг/мл PolyEY и 1 мМ ATP в буфере для анализа (100 мМ Tris, pH 7,5, 15 мМ $MgCl_2$, 0,5 мМ DTT, 0,1% октил-глюкозид, 0,002% (вес/об.) BSA и 0,002% Triton X-100). Ингибирование PDGFRα измеряли путем добавления серийных разведений испытуемого соединения (конечная концентрация в анализе 1% DMSO). Мониторинг снижения значения поглощения при 340 нм осуществляли непрерывно в течение 6 часов при 30 °C на устройстве для считывания микропланшетов с несколькими режимами (BioTek). Скорость реакции рассчитывали с применением отрезка времени 2-3 часа. Скорость

реакции при каждой концентрации соединения преобразовывали в процент ингибирования с применением контролей (*m. e.* реакция без испытуемого соединения и реакция с известным ингибитором) и значения IC_{50} рассчитывали путем аппроксимации четырехпараметрической сигмоидальной кривой к данным с применением Prism (программное обеспечение GraphPad).

Последовательность белка PDGFRα (остатки 550-1089) с N-концевой GST-меткой (SEQ ID NO: 3)

MEHHHHHHHHMAPILGYWKIKGLVQPTRLLLEYLEEKYEEHLYERDEGDKWRN
KKFELGLEFPNLPYYIDGDVKLTQSMAIIRYIADKHNMLGGCPKERAEISMLEGAVLDIR
YGVSRIAYSKDFETLKVDFLSKLPEMLKMFEDRLCHKTYLNGDHVTHPDFMLYDALDV
VLYMDPMCLDAFPKLVCFKKRIEAIPQIDKYLKSSKYIAWPLQGWQATFGGGDHPPKSD
LVPRHNQTSLYKKAGFEGDRTMKQKPRYEIRWRVIESISPDGHEYIYVDPMQLPYDSRW
EFPRDGLVLGRVLGSGAFGKVVEGTAYGLSRSQPVMKVAVKMLKPTARSSEKQALMS
ELKIMTHLGPHLNIVNLLGACTKSGPIYIITEYCFYGDLVNYLHKNRDSFLSHHPEKPKKE
LDIFGLNPADESTRSYVILSFENNGDYMDMKQADTTQYVPMLERKEVSKYSDIQRSLYD
RPASYKKKSMLDSEVKNLLSDDNSEGLTLLDLLSFTYQVARGMEKOJIBANCVHRDLAA
RNVLLAQGKIVKICDFGLARDIMHDSNYVSKGSTFLPVKWMAPESIFDNLYTTLSDVWS
YGILLWEIFSLGGTPYPGMMVDSTFYNKIKSGYRMAKPDHATSEVYEIMVKCWNSEPE
KRPSFYHLSEIVENLLPGQYKKSYEKIHLDFLKSDHPAVARMRVDSDNAYIGVTYKNEE
DKLKDWEGGLDEQRLSADSGYIIPLPDIDPVPEEEDLGKRNRHSSQTCM.SAIETGSSSST
FIKREDETIEDIDMMDDIGIDSSDLVEDSFL

Анализ киназы FLT3 (SEQ ID NO: 4)

[0212] Активность киназы FLT3 определяли спектроскопически с применением анализа с использованием комбинации пируваткиназы/лактатдегидрогеназы, в котором осуществляется непрерывный мониторинг зависимого от гидролиза ATP окисления NADH (например, Schindler et al. Science (2000) 289: 1938-1942). Анализы проводили в 384-луночных планшетах (конечный объем 100 мкл) с применением 1,6 нМ FLT3 (Invitrogen), 1,5 единицы пируваткиназы, 2,1 единицы лактатдегидрогеназы, 1 мМ фосфоенолпирувата, 0,28 мМ NADH, 0,7 мг/мл PolyEY и 1 мМ ATP в буфере для анализа (100 мМ Tris, pH 7,5, 15 мМ $MgCl_2$, 0,5 мМ DTT, 0,1% октил-глюкозид, 0,002% (вес/об.) BSA и 0,002% Triton X-100). Ингибирование FLT3 измеряли путем добавления серийных разведений испытуемого соединения (конечная концентрация в анализе 1% DMSO). Мониторинг снижения значения поглощения при 340 нм осуществляли непрерывно в течение 6 часов при 30 °C на устройстве для считывания микропланшетов с несколькими режимами (BioTek). Скорость реакции рассчитывали с применением отрезка времени 3-4 часа. Скорость реакции при каждой концентрации соединения преобразовывали в процент ингибирования с применением контролей (*m. e.* реакция без испытуемого соединения и реакция с известным ингибитором) и значения IC_{50} рассчитывали путем аппроксимации четырехпараметрической сигмоидальной кривой к данным с применением Prism (программное обеспечение GraphPad).

Последовательность киназы FLT3 (564-958) с С-концевой His-меткой (SEQ ID NO: 4)

MHKYKKQFRYESQLQMVQVTGSSDNEYFYVDFREYEYDLKWEFPRENLEFGKV
LGSGAFGKVMNATAYGISKTGVSIQVAVKMLKEKADSSEREALMSEKMMTQLGSHENI
VNLLGACTLSGPIYLIFEYCCYGDLLNYLRSKREKFHRTWTEIFKEHNFSFYPTFQSHPNS
SMPGSREVQIHPDSDQISGLHGNSFHSEDEIEYENQKRLEEEEDLNVLTFEDLLCFAYQV
AKGMEFLEFKSCVHRDLAARNVLVTHGKVVKICDFGLARDIMSDSNYVVRGNARLPVK
WMAPESLFEGIYTIKSDVWSYGILLWEIFSLGVNPYPGIPVDANFYKLIQNGFKMDQPFY
ATEEIYIIMQSCWAFDSRKRPSFPNLTSFLGCQLADAEEAMYQNVKGVEACQLGTDDYD
IPTTHHHHHH

[0213] С применением протоколов ферментативных анализов, описанных выше, неожиданно было показано, что соединение 1 характеризуется селективностью в отношении ингибирования киназы CSF1R по сравнению с пексидартинибом в анализах, с помощью которых проводят измерения киназной активности киназы CSF1R, киназы c-KIT, киназы PDGFRα или киназы FLT3, как указано ниже в таблице 4.

Таблица 4. Активность соединения 1 и пексидартиниба в ферментативных анализах киназы CSF1R, киназы c-KIT, киназы PDGFRα или киназы FLT3

Пример	CSF1R	c-KIT	PDGFRα	FLT3
	IC_{50} (нМ)	IC_{50} (нМ)	IC_{50} (нМ)	IC_{50} (нМ)
Соединение 1	2,2	864	2500	2700
Пексидартиниб	2,2	6,9	9,6	7.1

ПРИМЕР 7. Соединение 1 неожиданно сохраняет способность ингибирования клеточного CSF1R по сравнению с пексидартинибом при введении повышающихся концентраций лиганда CSF1R, представляющего собой CSF1

[0214] Способность соединения 1 или пексидартиниба ингибировать пролиферацию клеток M-NFS-60 в присутствии разные концентраций лиганда CSF1R, представляющего собой CSF1, испытывали в анализе на клетках. Это имеет отношение к лечению TGCT и DTGCT благодаря геномным изменениям. обусловленным повышенными уровнями экспрессии транслоцированного CSF1, что запускает процесс образования опухоли.

Культура клеток M-NFS-60

[0215] Клетки M-NFS-60 (№ по каталогу CRL-1838) получали из Американской коллекции типовых культур (ATCC, Манассас, Виргиния). Вкратце, клетки выращивали в виде суспензии в среде RPMI 1640, обогащенной 10% охарактеризованной эмбриональной телячьей сывороткой (Invitrogen, Карлсбад, Калифорния), 0,05 мМ 2-меркаптоэтанола и 20 нг/мл рекомбинантного колониестимулирующего фактора макрофагов мыши (CSF1) при 37 ^{o}C, 5% CO_2 и влажности 95%. Клетки оставляли для роста до достижения точки насыщения, после чего их пересевали или собирали для применения в анализе.

Анализ пролиферации клеток M-NFS-60

[0216] Последовательное разведение испытуемого соединения распределяли в 96-луночный планшет с черными стенками и прозрачным дном (Corning, Корнинг, Нью-Йорк). Десять тысяч клеток добавляли на лунку в 200 мкл полной ростовой среды, содержащей разные концентрации CSF1. Планшеты инкубировали в течение 67 ч. при 37 ^{o}C, 5%CO_2 и влажности 95%. В конце периода инкубирования в каждую лунку добавляли по 40 мкл 440 μM раствора резазурина (Sigma, St. Louis, MO) в PBS и инкубировали в течение дополнительных 5 ч. при 37 ^{o}C, 5% CO_2 и влажности 95%. Планшеты считывали на устройстве для считывания планшетов с применением длины волны возбуждения 540 нМ и длины волны излучения 600 нМ. Значения IC_{50} рассчитывали на основе серий значений процента ингибирования, определенных для диапазона концентраций ингибитора, с применением программных процедур, используемых в пакете программного обеспечения Prism от GraphPad.

[0217] Соединение 1 ингибировало пролиферацию клеток M-NFS-60, линию клеток CSF1R-зависимого миелогенного лейкоза мыши, при этом среднее значение IC_{50}=10,5 нМ при 10 нг/мл CSF1. Высокие концентрации лигандов фактора роста для рецепторных тирозинкиназ могут обеспечивать снижение активности ингибиторов киназ из-за повышения индуцированной лигандом димеризации и активации киназы. Неожиданно, высокие уровни лиганда CSF1R, представляющего собой CSF1, оказывали лишь незначительные эффекты в отношении ингибирования (в <1,6 раза) пролиферации клеток M-NFS-60 соединением 1 (фигура 12), при этом среднее значение IC_{50}=15,2 нМ при 1000 нг/мл CSF1. Пексидартиниб характеризовался более низкой активностью при высоких уровнях CSF1, при этом среднее значение IC_{50}=15,7 нМ при 10 нг/мл CSF1, и среднее значение IC_{50}=59,6 нМ при 1000 нг/мл CSF1, что соответствует повышению значения IC_{50} в 3,8 раза.

ПРИМЕР 8. Неожиданно в токсикологических исследованиях было показано, что соединение 1 не проявляет токсичность в отношении печени по сравнению с пексидартинибом

[0218] Ранее сообщалось, что обусловленное CSF1R ингибирование функции макрофагов способствует повышению уровней AST, ALT и GLDH без повреждения печени (Radi et al 2011 и Wang et al 2011). Возможно повышение уровней AST, ALT и GLDH в данном исследовании является, по меньшей мере отчасти, а механистическим следствием ингибирования CSF1R.

[0219] Соединение 1 оценивали в отношении системной токсичности в исследованиях на токсичность на крысах и собаках. В 4-недельном базовом исследовании, соответствующем требования GLP, на крысах линии Sprague-Dawley соединение 1 вводили при дозах 5, 15 и 30 мг/кг/день. Отмечали повышения, от минимальных до умеренных, уровней активности аспартаттрансаминазы (AST), аланинтрансаминазы (ALT), глутаматдегидрогеназы (GLDH) и щелочной фосфатазы (ALP), при этом какие-либо микроскопические изменения в печени отсутствовали. NOAEL (уровень, при котором не наблюдаются нежелательные явления) для данного исследования

соответствовал дозе, составляющей 5 мг/кг/день с запасом безопасности приблизительно 4,7х относительно воздействия клинической дозы при нагрузочной дозе 30 мг QD в течение 5 дней с последующим введением 30 мг два раза в неделю у пациентов с TGCT, и дозы 15 мг/кг/день в качестве опасной токсической дозы у 10% животных когорты (STD_{10}) с запасом безопасности приблизительно 25х относительно воздействия (AUC) при клинической дозе, предусматривающей нагрузочную дозу 30 мг QD в течение 5 дней с последующим введением 30 мг два раза в неделю, у пациентов с TGCT, как показано на фигуре 13). Подобным образом, в 13-недельном соответствующем требования GLP исследовании на токсичность с 4-недельной фазой восстановления на крысах линии Sprague-Dawley соединение 1 вводили при дозах 1,876, 3,75 и 7,5 мг/кг/день. Клинические патологические эффекты в общем были минимальными или умеренными по величине и включали повышение активности ферментов печени и показатели, свидетельствующие о воспалении. Повышение активности аспартаттрансаминазы (AST), аланинтрансаминазы (ALT), глутаматдегидрогеназы (GLDH) и щелочной фосфатазы (ALP) было минимальным или умеренным, и соответствующие микроскопические изменения в печени отсутствовали. Большинство из клинических наблюдений исчезали во время фазы восстановления. NOAEL для данного 13-недельного исследования соответствовал дозе, составляющей 1,875 мг/кг/день, с запасом безопасности приблизительно 2,3х относительно воздействия клинической дозы (AUC) при нагрузочной дозе 30 мг QD в течение 5 дней с последующим введением 30 мг два раза в неделю у пациентов с TGCT (фигура 13). STD10 для 13-недельного исследования соответствовало дозе, составляющей 7,5 мг/кг/день, с запасом безопасности приблизительно 6,3х относительно воздействия клинической дозы (AUC) при нагрузочной дозе 30 мг QD в течение 5 дней с последующим введением 30 мг два раза в неделю у пациентов с TGCT

[0220] В базовом 4-недельном исследовании, соответствующем требования GLP, на собаках породы бигль соединение 1 вводили при дозах 2,5, 7,5, 15 и 25 мг/кг/день. Связанные с соединением 1 клинические наблюдения включали повышение, минимально или умеренно, активности AST у животных, которым вводили $\geq$2,5 мг/кг/день. Дополнительный показатели включали минимальное повышение активности ALT и GLDH у животных, которым вводили $\geq$7,5 мг/кг/день. Гепатоцеллюлярное повреждение не было очевидно при микроскопических гистологических исследованиях. NOAEL и HNSTD (наивысшая доза без серьезной токсичности) для 4-недельного исследования на собаках соответствовали дозе, составляющей 7,5 мг/кг/день, с запасом безопасности приблизительно 2,1х относительно воздействия клинической дозы (AUC) при нагрузочной дозе 30 мг QD в течение 5 дней с последующим введением 30 мг два раза в неделю у пациентов с TGCT.

[0221] В 13-недельном соответствующем требования GLP исследовании на токсичность с 4-недельным периодом восстановления на собаках породы бигль соединение 1 вводили при 2,0 мг/кг/день, 4,0 мг/кг/день или 8,0 мг/кг/день. Связанные с соединением 1 клинические патологические эффекты были ограничены животными,

которым вводили 8 мг/кг/день, и для них были показаны доказательства их обратимости. Клинические патологические эффекты в общем были минимальными или умеренными по величине и включали повышение активности ферментов печени и показатели, свидетельствующие о воспалении. Повышение активности аспартаттрансаминазы (AST), глутаматдегидрогеназы (GLDH) и креатинкиназа являлись минимальными или умеренными, при этом какие-либо микроскопические изменения в печени не были отмечены. Большинство из клинических наблюдений исчезали во время фазы восстановления. Повышение активности аспартатаминотрансферазы и креатинкиназы может являться результатом ингибирования CSF1R макрофага. Такие клинические патологические изменения не коррелировали с какими-либо данными микроскопических исследований и не оказывали эффектов в отношении общего состояния здоровья животного. Таким образом, NOAEL для соединения 1 соответствовало дозе, составляющей 8 мг/кг/день, с запасом безопасности приблизительно 1,6х относительно воздействия клинической дозы (AUC) при нагрузочной дозе 30 мг QD в течение 5 дней с последующим введением 30 мг два раза в неделю у пациентов с TGCT. Напротив, в базовом 4-недельном исследовании с периодом восстановления продолжительностью две недели, соответствующем требованиям GLP, исследовании на токсичность, TURALIO™ (пексидартиниб) вводили крысам линии Sprague-Dawley при дозах 20 мг/кг/день, 60 мг/кг/день или 200 мг/кг/день с использованием желудочного зонда. Клинические наблюдения для всех групп, выделенных на основе дозы, показали повышение уровней ферментов печени и наличие дозозависимой гипертрофии клеток печени в центральной части долек, которые коррелировали с соответствующими более высокими уровнями ферментов печени и более высокими значениями веса печени, и более высокую частоту возникновения и/или тяжесть хронической прогрессирующей нефропатии в группах 200 мг/кг/день. Установление NOAEL у крыс, которых обрабатывали с помощью пексидартиниба, являлось невозможным при любой из исследуемых доз.

[0222] В шестимесячном соответствующем требованиям GLP исследовании на токсичность с 16 неделями восстановления на крысах обработка с помощью пексидартиниба при дозе 60 мг/кг один раз в день (примерно в 1,6 раза превышает воздействие клинической дозы, составляющее 154930 нг·ч./мл [значение AUC_{0-24} рассчитанное исходя из значения 77465 AUC_{0-12}, указанного на этикетке] при рекомендованной для человека доза 800 мг один раз в день) привела к гибели 3 животных из основного исследования вследствие связанной с лечением иммунной недостаточности. В печени отложение гемосидерина и некротизирующее воспаление с повышенными уровнями аспартатаминотрансферазы (AST) и аланинаминотрансферазы (ALT) происходили при дозах ≥20 мг/кг (что примерно в 0,6 раза превышает клиническое воздействие при 800 мг) (фигура 14). Дополнительно, возникновение билиарных кист и повышение уровней гамма-глутамилтрансферазы (GGT) происходили у самок крыс при 60 мг/кг. Печень представляет собой основной орган-мишень с клинической точки зрения, поскольку в ней часто происходит повышение уровней трансаминаз, в том числе

серьезное повреждение печени.

[0223] Соединение 1 и пексидартиниб сравнивали в отношении клинической дозы /уровней воздействия и распространенности повышения уровня ферментов печени и билирубина, а также AE, связанных с печенью. Соединение 1, которое вводили в дозе 10 мг - 40 мг QD или два раза в неделю (AUC_{0-24} приблизительно 13500-31952 нг. ч./мл), демонстрировало наиболее низкое соотношение клиническая доза/ воздействие при меньшей величине повышения уровней ферментов печени. Для соединения 1 при любом из таких уровней доз не было продемонстрировано каких-либо клинических свидетельств наличия токсичности в отношении печени. Для пексидартиниба, который вводили в дозе 800 мг в день (AUC_{0-24} уровни воздействия 154930 нг·ч./мл), показаны уровни воздействия, практически на порядок превышающие таковые для соединения 1. Общая тяжесть всех AE (случаи повышения уровней AST/ALT степени 3 /4, повышенный билирубин и серьезные AE, связанных с печенью) соответствует паттерну повышения тяжести токсичности в отношении печени, ассоциированному с более высоким уровнем воздействия. Для сравнения, для соединения 1 показана большая распространенность событий повышения уровней AST/ALT степени 1/2 при отсутствии токсичности в отношении печени, как определено в исследовании на токсичность на крысах линии Sprague Dawley и собаках породы бигль, что свидетельствует в пользу того, что повышение уровней AST/ALT в отсутствие гепатотоксичности относится к классу эффектов, обеспечиваемых ингибитором CSF1R вследствие снижения уровня выведения AST/ALT из системы кровообращения. Для соединения 1 не было показано наличия событий повышения уровней AST/ALT степени 3/4 или повышения уровней билирубина или AE, связанных с печенью, при клинически значимых и эффективных дозах. Отсутствие продемонстрированной гепатотоксичности при наблюдении соединения 1 в доклинических токсикологических исследованиях вместе с отсутствием наблюдаемой гепатотоксичности в клинических испытаниях обеспечивает неожиданное преимущество над пексидартинибом, который проявляет гепатотоксичность в доклинических токсикологических исследованиях, а также гепатотоксичность в клинических испытаниях. Таким образом, соединение 1 предусматривает неожиданный профиль по сравнению с пексидартинибом, что позволяет вводить дозы пациентам с DTGCT, обеспечивающие более высокие уровни эффективности, без сопутствующей токсичности в отношении печени. Такой благоприятный профиль эффективности/нежелательных явлений соединения 1 является полезным для лечения пациентов с DTGCT, поскольку предполагается, что такие пациенты будут получать лечение с помощью ингибитора CSF1R в течение длительных периодов времени на продолжении жизни.

[0224] Фигура 15 является графическим представлением, демонстрирующим истощение в отношении $CD16^+$ моноцитов в периферической крови, полученной от пациентов, которых лечили соединением 1. Известно, что субпопуляция $CD16^+$ моноцитов является чувствительной к лечению с помощью CSF1 и таким образом служит в качестве фармакодинамического маркера ингибирования CSF1R. Данные PD, полученные от

пациентов, которых лечили с помощью соединения 1, показали, что уровни $CD16^+$ моноцитов снижались при повышении дозы и концентрации соединения 1, что свидетельствовало о блокаде опосредованной CSF1R передачи сигнала. В когортах с более низкой дозой (когорты 1-4) доля в процентах $CD16^+$ моноцитов от общего количества моноцитов в крови на исходном уровне снизилась на значение, составляющее от 18% до 9%, после 2 недель лечения соединением 1. В когортах с более высокой дозой (когорты 5-7) доля в процентах $CD16^+$ моноцитов от общего количества моноцитов в крови на исходном уровне снизилась на значение, составляющее от 68% до 94%, после 2 недель лечения с помощью соединения 1.

[0225] Повышенные уровни лигандов CSF1R, представляющих собой CSF1 и IL-34, в циркулирующей крови являются фармакодинамическим маркером ингибирования CSF1R in vivo. Фигура 16 является графическим представлением, демонстрирующим повышение уровней CSF1 и IL-34 в плазме крови, полученной от пациентов, которых лечили соединением 1. В C1D1 все пациенты характеризовались наличием выявляемых уровней CSF1, при этом среднее значение по всем когортам составляло 520,7 пг/мл. Концентрации CSF1 в сыворотке крови повышались при повышении дозы и концентрации соединения 1. Уровни CSF1 в когортах с более низкой дозой (когорты 1-4) повышались приблизительно в 3-5 раз в C2D1 по сравнению с исходным уровнем. В когортах с более высокой дозой (когорты 5-7) у пациентов происходило повышение уровней CSF1 в 22-36 раз в C2D1. Дозы в когортах 6 и 7 характеризовались подобными эффектами в отношении уровней CSF1 в сыворотке крови. Соединение 1 демонстрировало дозозависимое влияние в отношении концентраций CSF1 в циркулирующей крови. Подобную тенденцию наблюдали для уровней IL-34. В C1D1 все пациенты характеризовались наличием выявляемых уровней IL-34, при этом среднее значение по всем когортам составляло 9,3 пг/мл. У пациентов, включенных в когорты с более низкой дозой (когорты 1-4), к C2D1 происходило повышение уровня IL-34 в 2-5 раз по сравнению с исходным уровнем. В когортах с более высокой дозой (когорты 5-7) к C2D1 у пациентов происходило повышение уровней IL-34 в 26-100 раз. Дозы в когортах 6 и 7 характеризовались подобными эффектами в отношении уровней IL-34 в сыворотке крови.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения теносиновиальной гигантоклеточной опухоли у пациента, нуждающегося в этом, включающий пероральное введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения, представляющего собой 2-(изопропиламино)-3-метил-5-(6-метил-5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)пиримидин-4(3Н)-он или его фармацевтически приемлемую соль.

2. Способ по п. 1, где теносиновиальная гигантоклеточная опухоль представляет собой теносиновиальную гигантоклеточную опухоль диффузного типа.

3. Способ по п. 1, где опухоль является доброкачественной.

4. Способ по любому из пп. 1-3, где введение предусматривает введение от приблизительно 2 мг до приблизительно 60 мг соединения каждый день, один раз в неделю, два раза в неделю или три раза в неделю.

5. Способ по любому из пп. 1-3, где введение предусматривает введение от приблизительно 10 мг до приблизительно 90 мг соединения каждый день, один раз в неделю, два раза в неделю или три раза в неделю.

6. Способ по любому из пп. 1-3, где введение предусматривает

введение нагрузочной дозы соединения ежедневно в течение первого периода времени и

введение поддерживающей дозы соединения каждый день, два раза в неделю или три раза в неделю в течение второго периода времени.

7. Способ по п. 6, где нагрузочная доза составляет от приблизительно 10 мг/сутки до приблизительно 80 мг/сутки.

8. Способ по п. 6 или п. 7, где нагрузочная доза составляет от приблизительно 20 мг/сутки до приблизительно 60 мг/сутки.

9. Способ по любому из пп. 6-8, где нагрузочная доза составляет приблизительно 20 мг, приблизительно 30 мг/сутки, приблизительно 40 мг/сутки, приблизительно 50 мг/сутки или приблизительно 60 мг/сутки.

10. Способ по любому из пп. 6-9, где поддерживающая доза составляет от приблизительно 2 мг до приблизительно 60 мг.

11. Способ по любому из пп. 6-10, где поддерживающая доза составляет приблизительно 2 мг, приблизительно 10 мг, приблизительно 20 мг, приблизительно 25 мг, приблизительно 30 мг, приблизительно 40 мг или приблизительно 50 мг, введение каждой из которых осуществляют два раза или три раза в неделю.

12. Способ по любому из пп. 6-11, где продолжительность первого периода времени составляет приблизительно одну или две недели.

13. Способ по любому из пп. 6-12, где продолжительность первого периода времени составляет приблизительно 4 дня, приблизительно 5 дней, приблизительно 6 дней или приблизительно 10 дней.

14. Способ по любому из пп. 6-13, где продолжительность второго периода времени составляет от одного месяца до приблизительно двух месяцев, трех месяцев или

больше.

15. Способ по любому из пп. 6-14, где продолжительность второго периода времени составляет от приблизительно одного месяца до приблизительно девяти месяцев или больше.

16. Способ по любому из пп. 6-14, дополнительно включающий введение дополнительной нагрузочной дозы в течение третьего периода времени.

17. Способ по п. 16, дополнительно включающий введение дополнительной поддерживающей дозы в течение четвертого периода времени.

18. Способ по п. 15 или п. 16, где третий и/или четвертый периоды времени следуют после первого и второго периодов времени.

19. Способ по любому из пп. 1-17, где после 1 месяца или больше введения у пациента улучшается ответ опухоли согласно измерению с помощью КТ, МРТ и/или RECIST.

20. Способ по любому из пп. 1-18, где после 1 месяца или больше введения у пациента имеется улучшение в отношении диапазона движений.

21. Способ по любому из пп. 1-19, где после 1 месяца или больше введения у пациента снижается уровень инфильтрации макрофагами в поврежденном суставе и/или количество циркулирующих хемокинов/цитокинов, ассоциированных с воспалением, по сравнению с этими значениями до введения.

22. Способ по любому из пп. 6-21, где размер теносиновиальной гигантоклеточной опухоли снижается но значения, составляющего 90% - 10% от ее размера до введения.

23. Способ лечения рака, выбранного из группы, состоящей из солидных опухолей, острого миелоидного лейкоза, миелодиспластического синдрома, острого лимфоцитарного лейкоза и хронического лимфоцитарного лейкоза, у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения, представляющего собой 2-(изопропиламино)-3-метил-5-(6-метил-5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)пиримидин-4(3Н)-он или его фармацевтически приемлемую соль, где введение предусматривает

введение нагрузочной дозы соединения ежедневно в течение первого периода времени и

введение поддерживающей дозы соединения каждый день, один раз в неделю, два раза в неделю или три раза в неделю в течение второго периода времени.

24. Способ по п. 23, где солидная опухоль представляет собой одно из рака молочной железы, шейки матки, поджелудочной железы, мочевого пузыря, предстательной железы, желудка, яичника, меланомы, глиомы, мультиформной глиобластомы, остеосаркомы, видов остеолитического рака, хондросаркомы, гистиоцитоза или рака легкого.

25. Способ по п. 23 или п. 24, где солидная опухоль прогрессировала после предыдущего введения средства терапии рака другого типа.

26. Способ по любому из пп. 23-25, где солидная опухоль представляет собой

метастатический рак молочной железы или предстательной железы с заболеванием костей.

27. Способ по любому из пп. 23-25, где солидная опухоль представляет собой рак желудка, яичника или немелкоклеточный рак легкого, которые характеризуются наличием ассоциированных с озлокачествлением асцитов или выпота(выпотов).

28. Способ по любому из пп. 23-27, где в опухоли экспрессируется один или более из CSF1R или его лигандов, CSF1 и IL-34.

29. Способ по любому из пп. 23-27, дополнительно включающий идентификацию того, экспрессируется ли в опухоли или микроокружении опухоли CSF1R, CSF1 или IL-34.

30. Способ по любому из пп. 23-29, где каждая поддерживающая доза ниже или равняется каждой нагрузочной дозе.

31. Способ по любому из пп. 23-30, где нагрузочная доза составляет от приблизительно 10 мг/сутки до приблизительно 80 мг/сутки.

32. Способ по любому из пп. 23-31, где нагрузочная доза составляет от приблизительно 20 мг/сутки до приблизительно 60 мг/сутки.

33. Способ по любому из пп. 23-32, где нагрузочная доза составляет приблизительно 20 мг, приблизительно 30 мг/сутки, приблизительно 40 мг/сутки, приблизительно 50 мг/сутки или приблизительно 60 мг/сутки.

34. Способ по любому из пп. 23-33, где поддерживающая доза составляет от приблизительно 2 мг до приблизительно 60 мг.

35. Способ по любому из пп. 23-33, где поддерживающая доза составляет приблизительно 2 мг, приблизительно 10 мг, приблизительно 20 мг, приблизительно 25 мг, приблизительно 30 мг, приблизительно 40 мг или приблизительно 50 мг два раза или три раза в неделю.

36. Способ по любому из пп. 23-35, где продолжительность первого периода времени составляет приблизительно одну или две недели.

37. Способ по любому из пп. 23-36, где продолжительность первого периода времени составляет приблизительно 4 дня, приблизительно 5 дней, приблизительно 6 дней или приблизительно 10 дней.

38. Способ по любому из пп. 23-37, где продолжительность второго периода времени составляет от одного месяца до приблизительно двух месяцев, трех месяцев или больше.

39. Способ по любому из пп. 23-38, дополнительно включающий введение дополнительной нагрузочной дозы в течение третьего периода времени.

40. Способ по п. 39, дополнительно включающий введение дополнительной поддерживающей дозы в течение четвертого периода времени.

41. Способ по п. 39 или п. 40, где третий и/или четвертый периоды времени следуют после первого и второго периодов времени.

42. Способ по любому из пп. 23-41, где после 1 месяца или больше введения у

пациента улучшается ответ опухоли согласно измерению с помощью RECIST.

43. Способ по любому из пп. 23-42, где после 1 недели или 1 месяца или более введения у пациента имеется одно из следующего: сниженные уровни циркулирующих CD16+ или CSF1R+ моноцитов в крови при определении с помощью проточной цитометрии, повышенные уровни CSF1 или IL-34 в плазме крови, сниженные уровни маркеров костного ремоделирования, где маркеры ремоделирования могут включать фрагменты коллагена, - С-концевой фрагмент коллагена в сыворотке крови и N-концевой фрагмент коллагена в моче, и сниженное содержание макрофагов и/или реполяризацию проопухолевых макрофагов М2 с образованием противоопухолевых макрофагов фенотипа М1 в опухоли или жидкостях ассоциированных с опухолью асцитов/выпотов по сравнению с ассоциированным уровнем до введения.

44. Способ по любому из пп. 23-42, дополнительно включающий введение другого иммуномодулирующего средства терапии.

45. Способ по п. 44, где другое иммуномодулирующее средство терапии представляет собой средство терапии на основе антитела к PD-1, средство терапии на основе антитела к PD-L1, средство терапии на основе агониста CD40, средство терапии на основе антитела к CD47, средство терапии на основе антитела к LAG3, средство терапии на основе антитела к CD20, средство терапии на основе антитела к CD38 и/или средство терапии на основе антитела к TIM3.

46. Способ по любому из пп. 23-42, дополнительно включающий введение химиотерапевтического средства.

47. Способ по п. 46, где химиотерапевтическое средство выбрано из группы, состоящей из паклитаксела, эрибулина, доцетаксела, гемцитабина, вемурафениба, дабрафениба, траметиниба, кобиметиниба и биниметиниба.

48. Способ по любому из пп. 23-42, дополнительно включающий введение иммуномодулирующего средства терапии и другого химиотерапевтического средства.

49. Способ лечения опухолей, в отношении которых известно, что в них экспрессируются рецептор, представляющий собой рецептор колониестимулирующего фактора 1 (CSF1R), или его лиганды, колониестимулирующий фактор 1 (CSF1) или интерлейкин (IL)-34, у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения, представляющего собой 2-(изопропиламино)-3-метил-5-(6-метил-5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)пиримидин-4(3H)-он или его фармацевтически приемлемую соль, где введение предусматривает

введение нагрузочной дозы соединения ежедневно в течение первого периода времени и

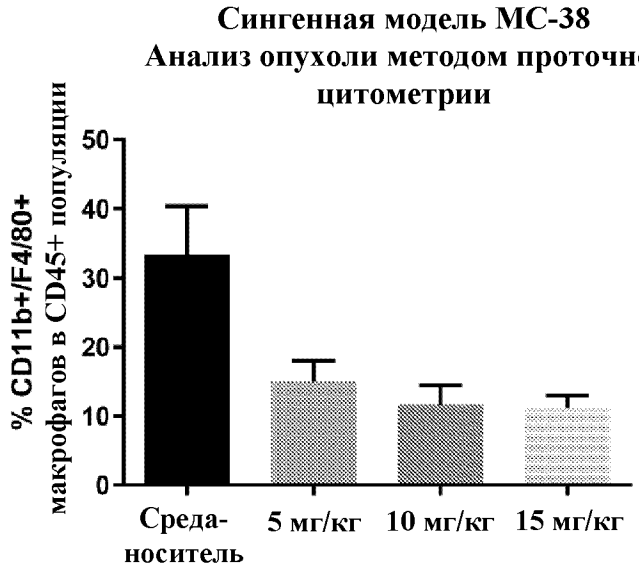
введение поддерживающей дозы соединения один раз в неделю, два раза в неделю или три раза в неделю в течение второго периода времени.

50. Способ по п. 49, включающий определение того, экспрессируются ли в опухоли или ее микроокружении CSF1R, CSF1 или IL-34, в выделенных образцах опухоли

пациента или внеклеточной жидкости пациента.

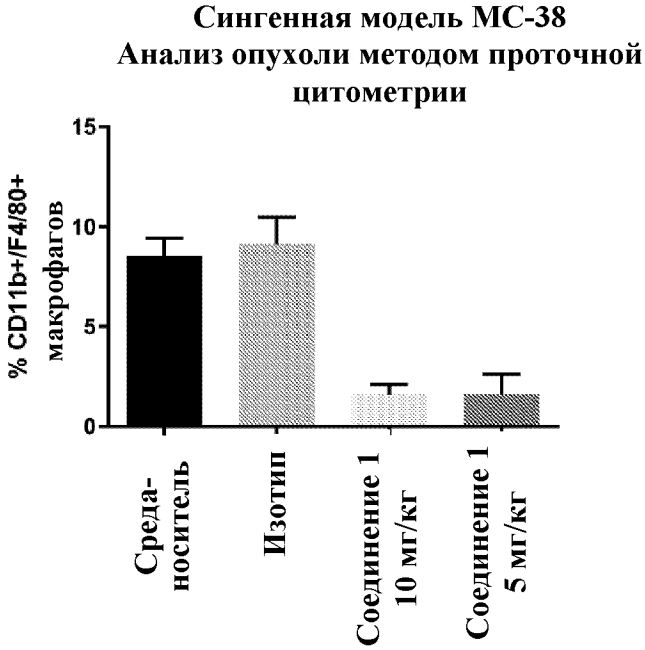
По доверенности

ФИГУРА 1

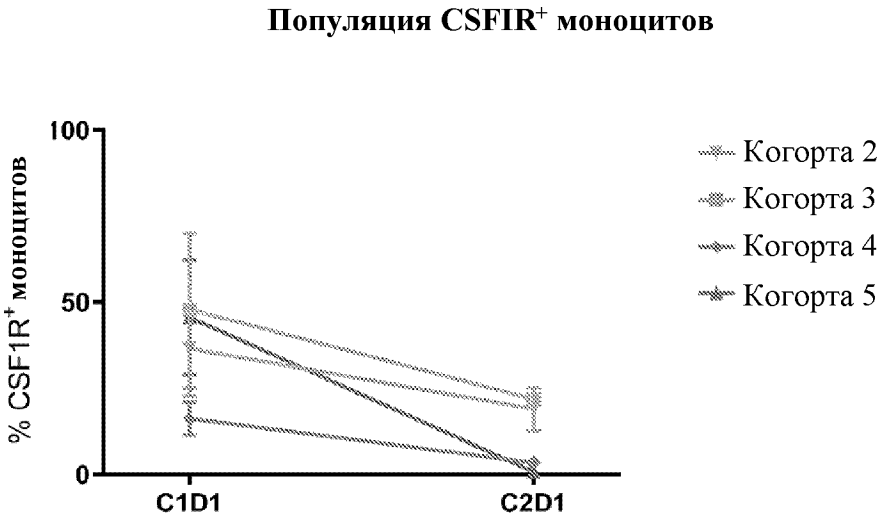


Соединение 1

ФИГУРА 2

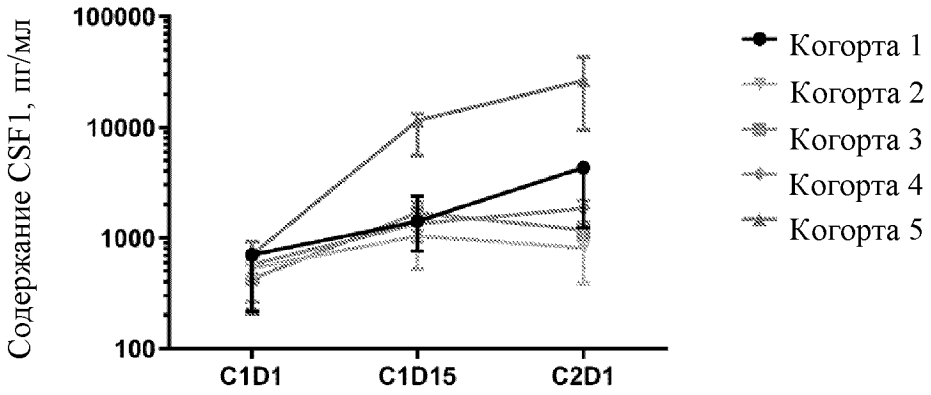

Сингенная модель MC-38
Анализ опухоли методом проточной цитометрии
% CD11b+/F4/80+ макрофагов
15
10
5
0
Среда-носитель
Изотип
Соединение 1 10 мг/кг
Соединение 1 5 мг/кг

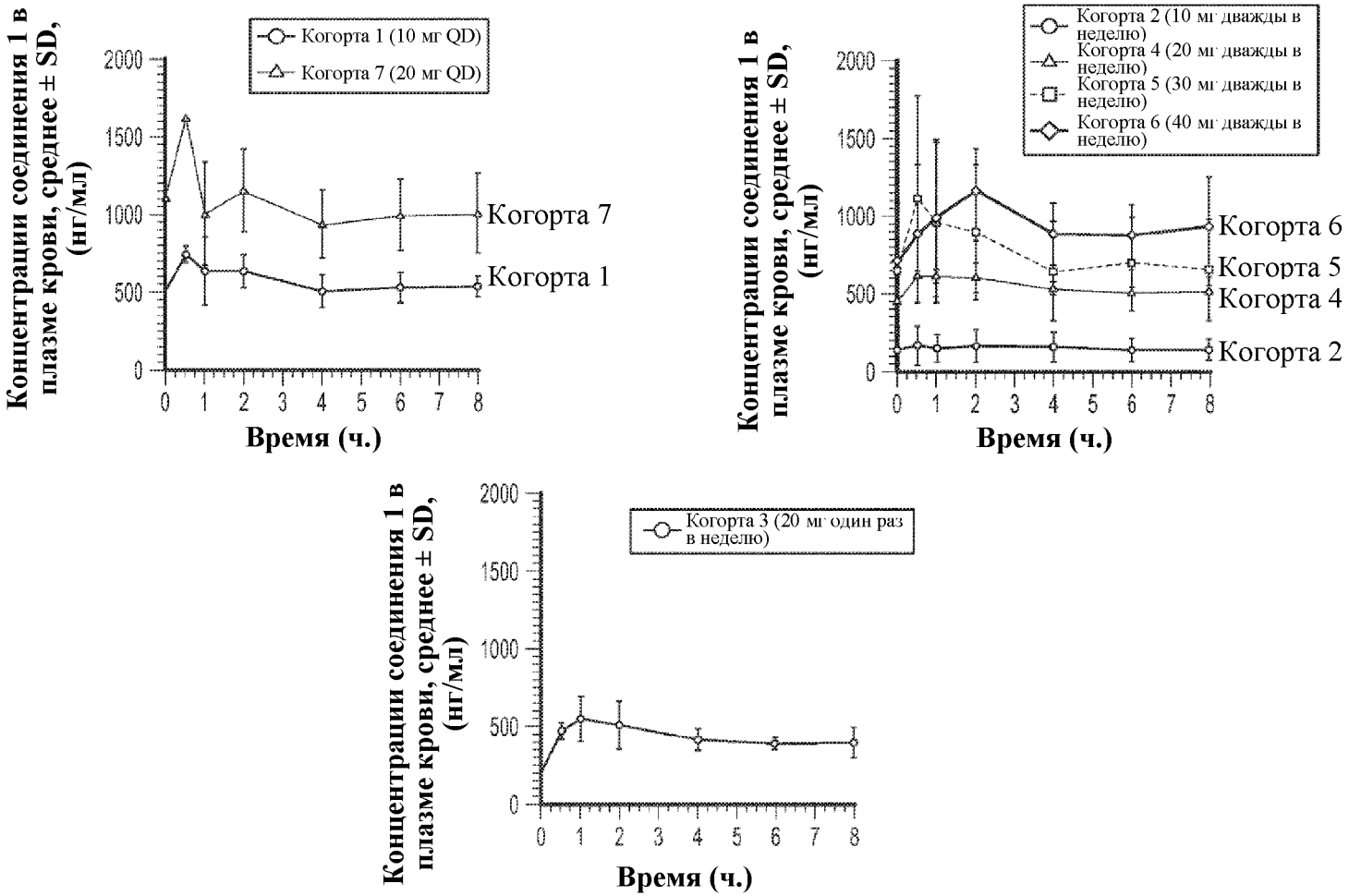
ФИГУРА 3


Популяция CSFIR+ моноцитов
% CSF1R+ моноцитов
100
50
0
C1D1
C2D1
Когорта 2
Когорта 3
Когорта 4
Когорта 5

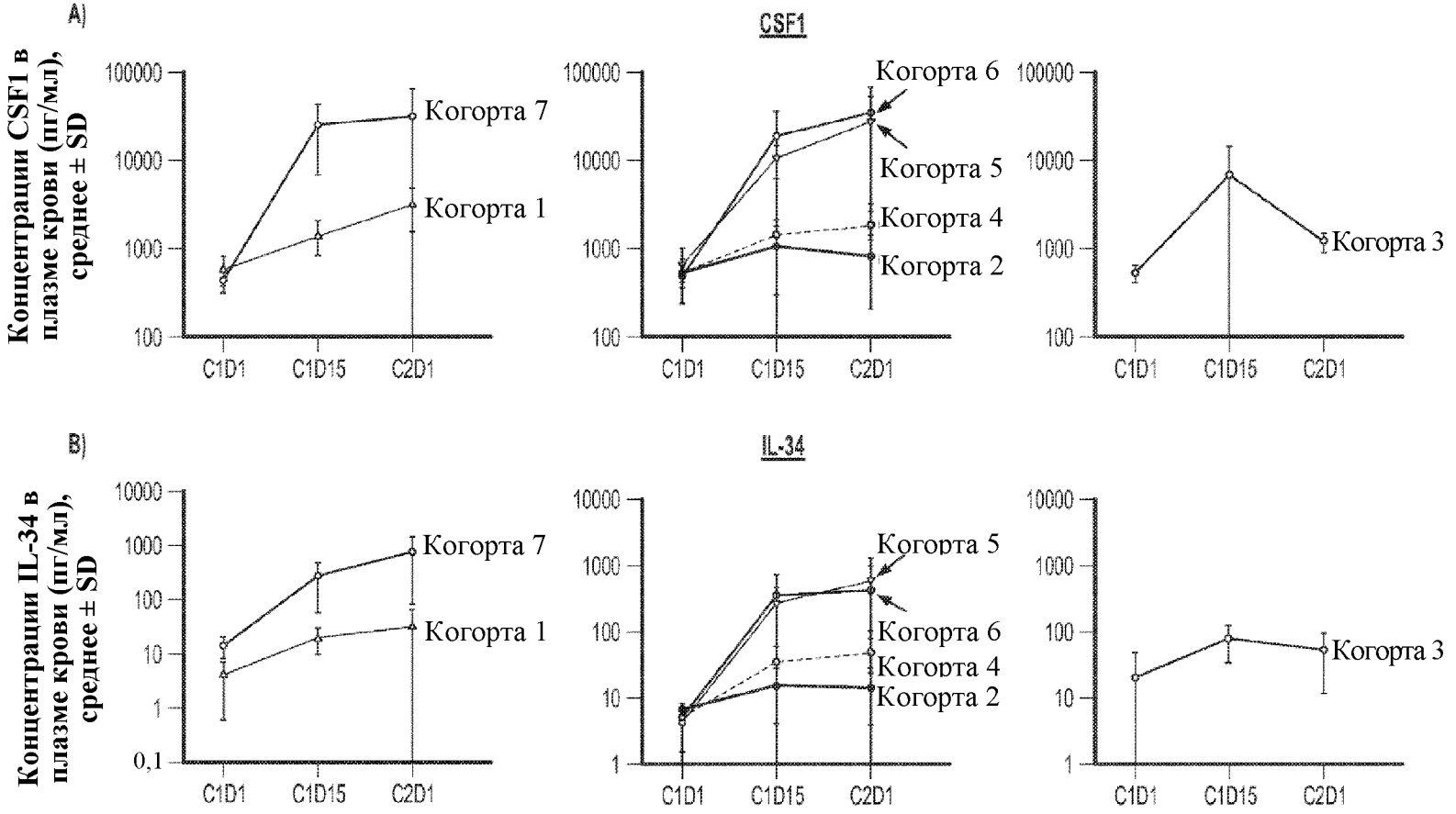
ФИГУРА 4

CSF1 в плазме крови

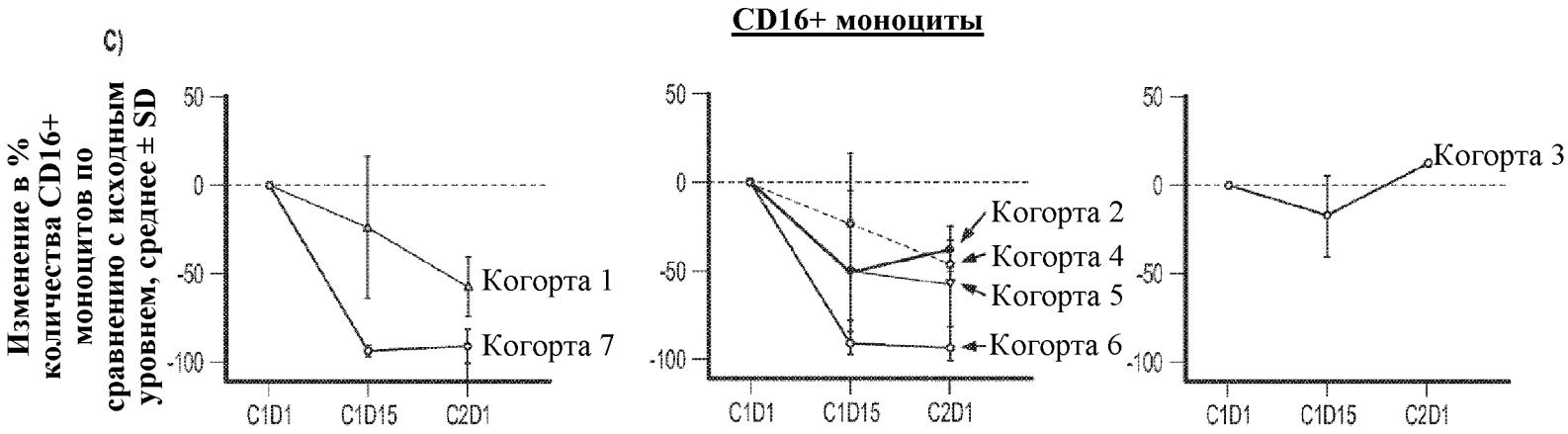



Концентрации соединения 1 в плазме крови, среднее ± SD, (нг/мл)
Когорта 1 (10 мг QD)
Когорта 7 (20 мг QD)
Когорта 7
Когорта 1
Время (ч.)
Концентрации соединения 1 в плазме крови, среднее ± SD, (нг/мл)
Когорта 2 (10 мг дважды в неделю)
Когорта 4 (20 мг дважды в неделю)
Когорта 5 (30 мг дважды в неделю)
Когорта 6 (40 мг дважды в неделю)
Когорта 6
Когорта 5
Когорта 4
Когорта 2
Время (ч.)
Концентрации соединения 1 в плазме крови, среднее ± SD, (нг/мл)
Когорта 3 (20 мг один раз в неделю)
Время (ч.)

ФИГУРА 5

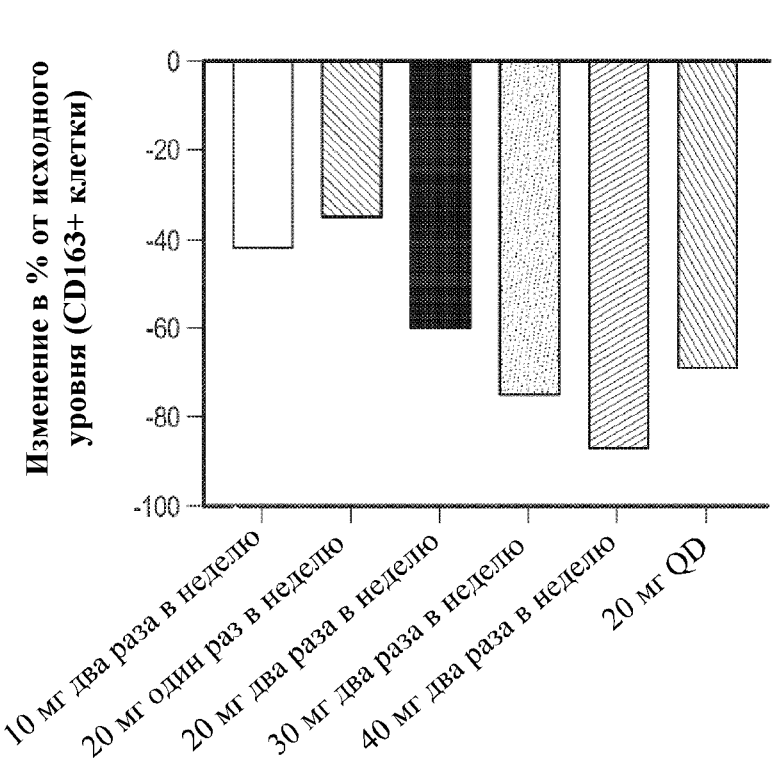

A)
CSF1
Концентрации CSF1 в плазме крови (пг/мл), среднее ± SD
100000
10000
1000
100
C1D1
C1D15
C2D1
Когорта 7
Когорта 1
Когорта 6
Когорта 5
Когорта 4
Когорта 2
Когорта 3
B)
IL-34
Концентрации IL-34 в плазме крови (пг/мл), среднее ± SD
10000
1000
100
10
1
0,1
Когорта 7
Когорта 1
Когорта 5
Когорта 6
Когорта 4
Когорта 2
Когорта 3

ФИГУРА 6

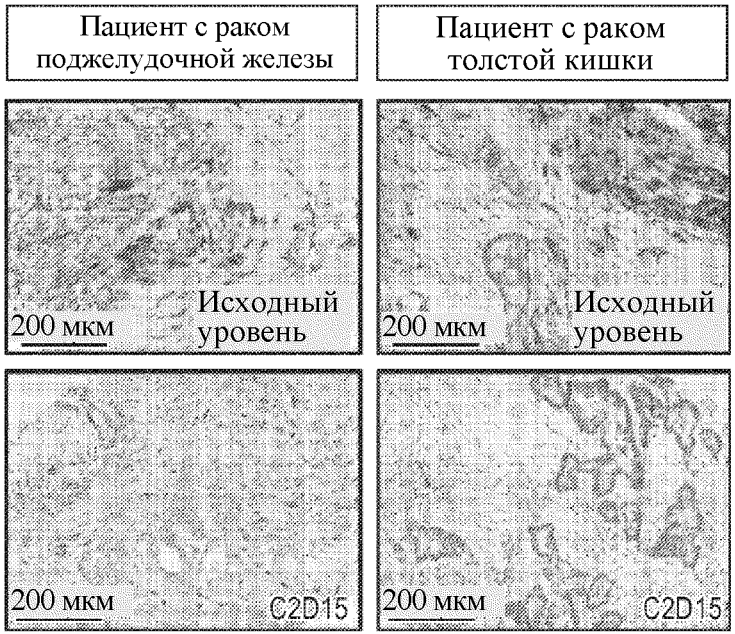


C – цикл; CSF1R – рецептор колониестимулирующего фактора 1; D – день; IL-34 – интерлейкин 34; QD – один раз в сутки. Данные представлены в виде среднего ± стандартное отклонение

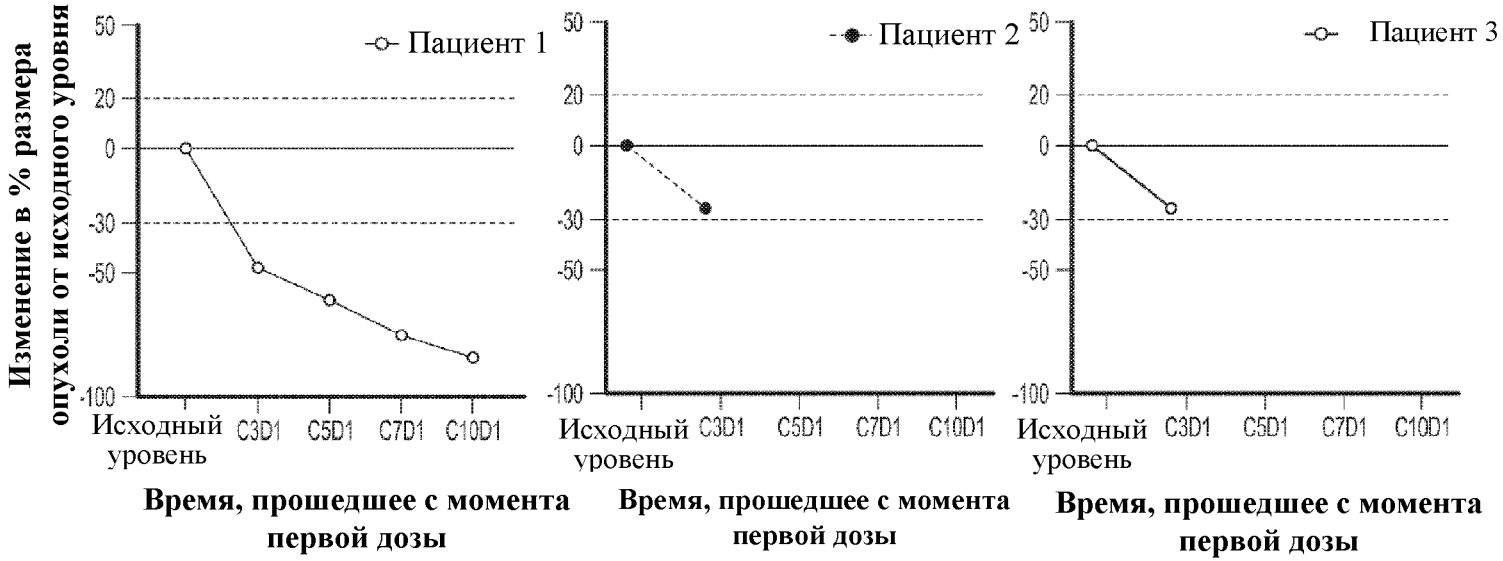
ФИГУРА 6 (продолж.)



ФИГУРА 7A

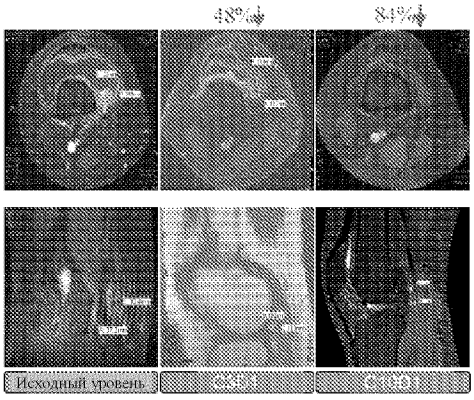


ФИГУРА 7B


Изменение в % размера опухоли от исходного уровня
Пациент 1
Пациент 2
Пациент 3
50
20
0
-30
-50
-100
Исходный уровень
C3D1
C5D1
C7D1
C10D1
Время, прошедшее с момента первой дозы

ФИГУРА 8

ФИГУРА 9

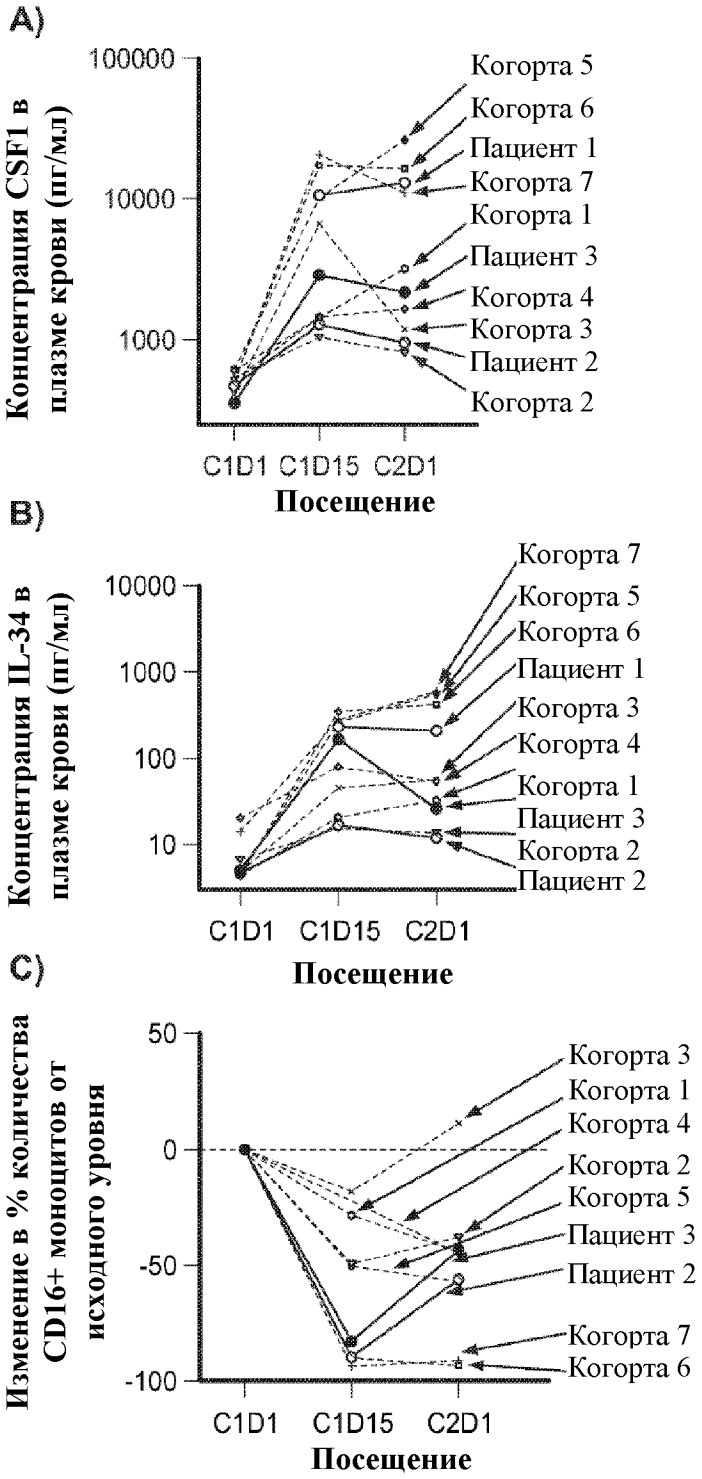


C – цикл; D – день

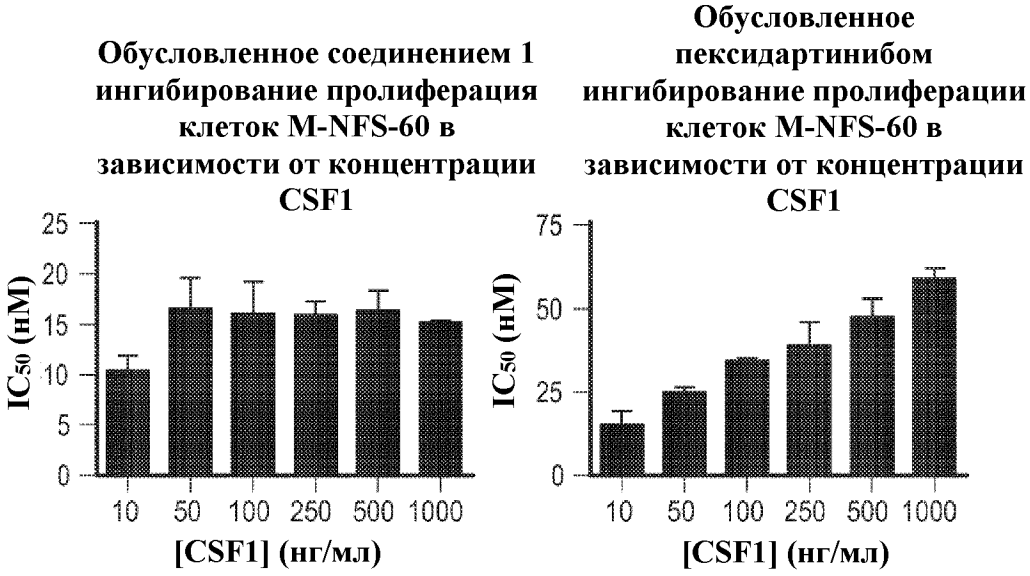
ФИГУРА 10



C – цикл; D – день


A)
Концентрация CSF1 в плазме крови (пг/мл)
100000
10000
1000
Когорта 5
Когорта 6
Пациент 1
Когорта 7
Когорта 1
Пациент 3
Когорта 4
Когорта 3
Пациент 2
Когорта 2
C1D1 C1D15 C2D1
Посещение
B)
Концентрация IL-34 в плазме крови (пг/мл)
10000
1000
100
10
Когорта 7
Когорта 5
Когорта 6
Пациент 1
Когорта 3
Когорта 4
Когорта 1
Пациент 3
Когорта 2
Пациент 2
C1D1 C1D15 C2D1
Посещение
C)
Изменение в % количества CD16+ моноцитов от исходного уровня
50
0
-50
-100
Когорта 3
Когорта 1
Когорта 4
Когорта 2
Когорта 5
Пациент 3
Пациент 2
Когорта 7
Когорта 6
C1D1 C1D15 C2D1
Посещение

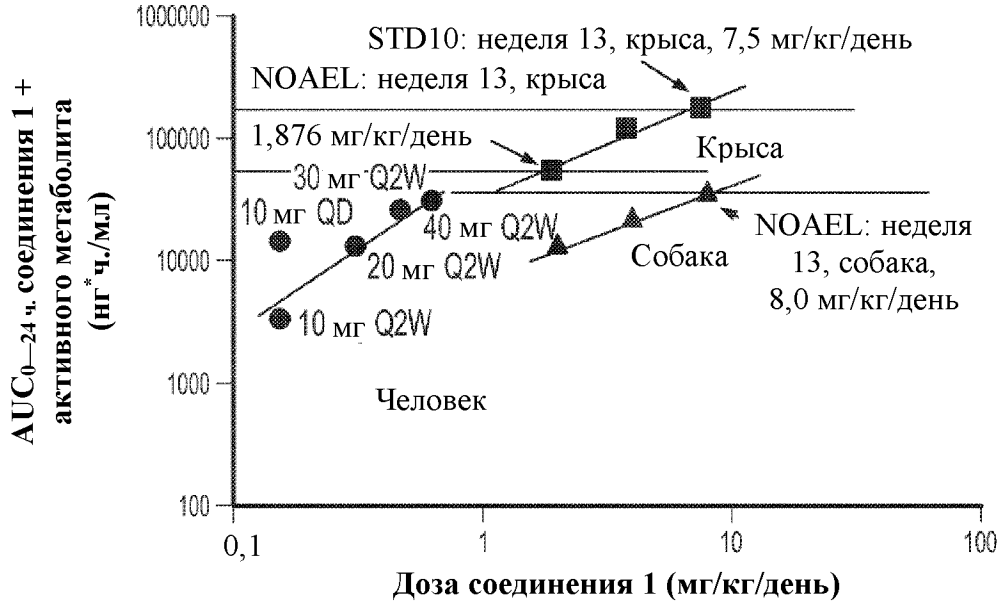
ФИГУРА 11



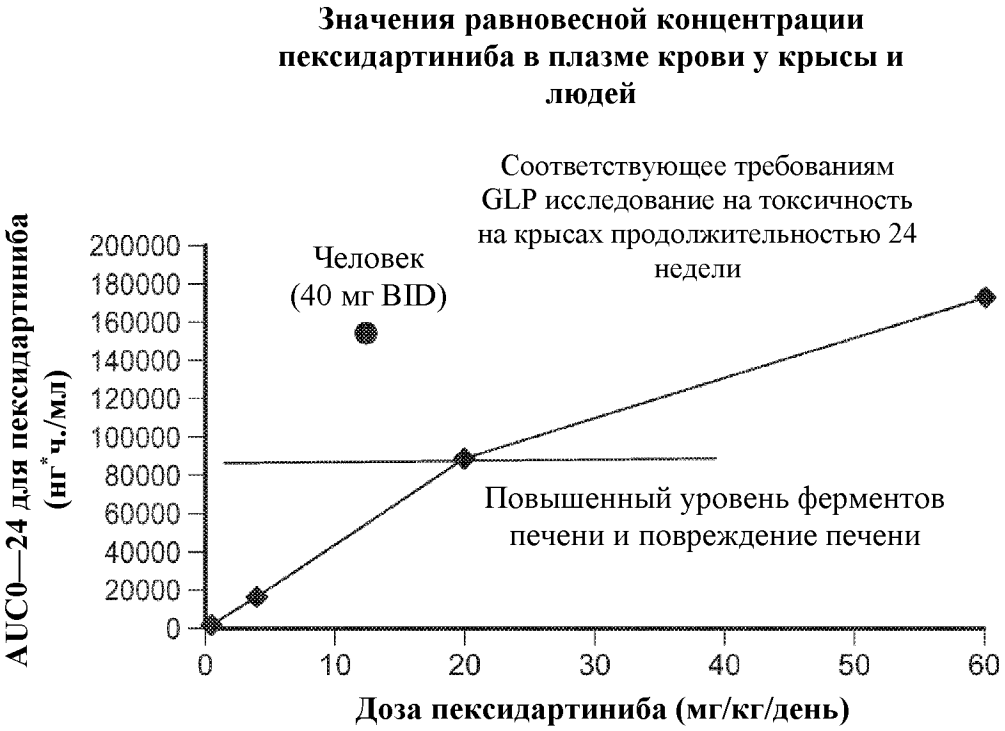
CSF1=колониестимулирующий фактор 1

ФИГУРА 12

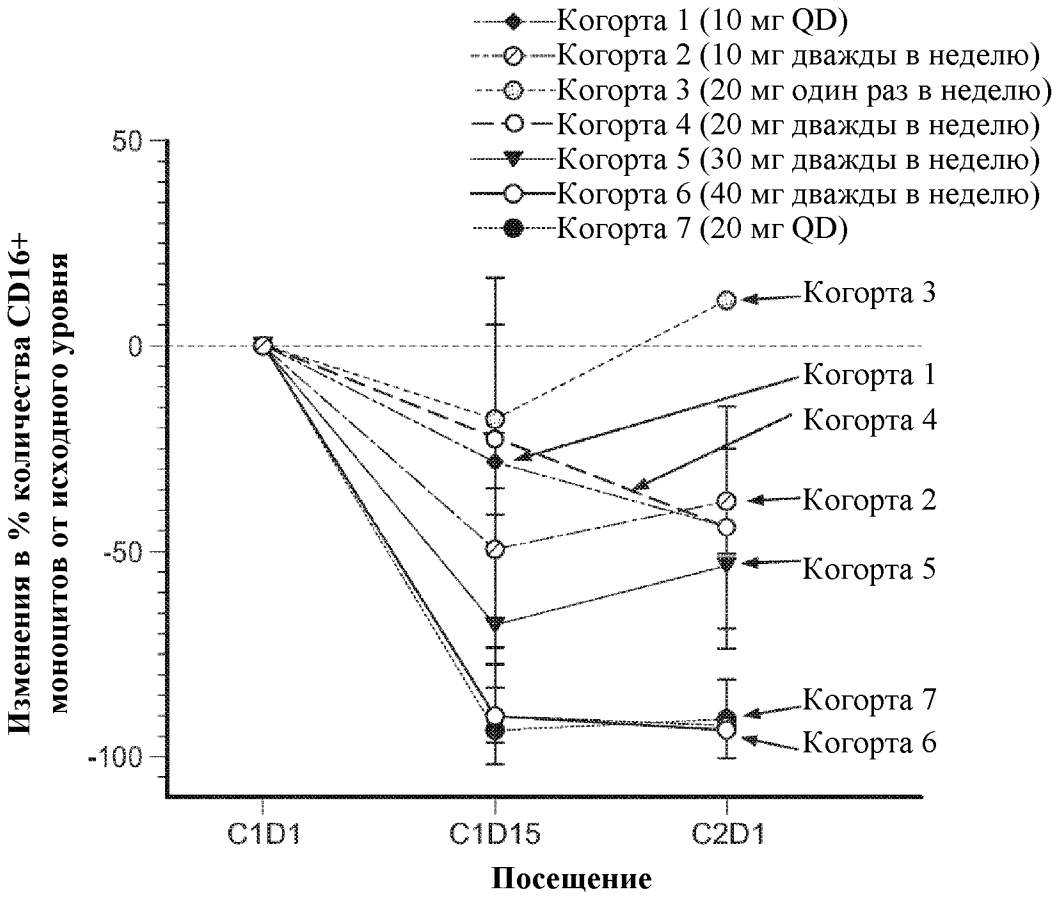
Значения общей равновесной концентрации в плазме крови для соединения 1 и его активного метаболита у пациентов в день 1 цикла 2 Соответствующее требованиям GLP исследование на токсичность на крысах и собаках продолжительностью 13 недель



ФИГУРА 13


Значения равновесной концентрации пексидартиниба в плазме крови у крысы и людей
Соответствующее требованиям GLP исследование на токсичность на крысах продолжительностью 24 недели
Человек (40 мг BID)
Повышенный уровень ферментов печени и повреждение печени
AUC0—24 для пексидартиниба (нг*ч./мл)
200000
180000
160000
140000
120000
100000
80000
60000
40000
20000
0
0
10
20
30
40
50
60
Доза пексидартиниба (мг/кг/день)

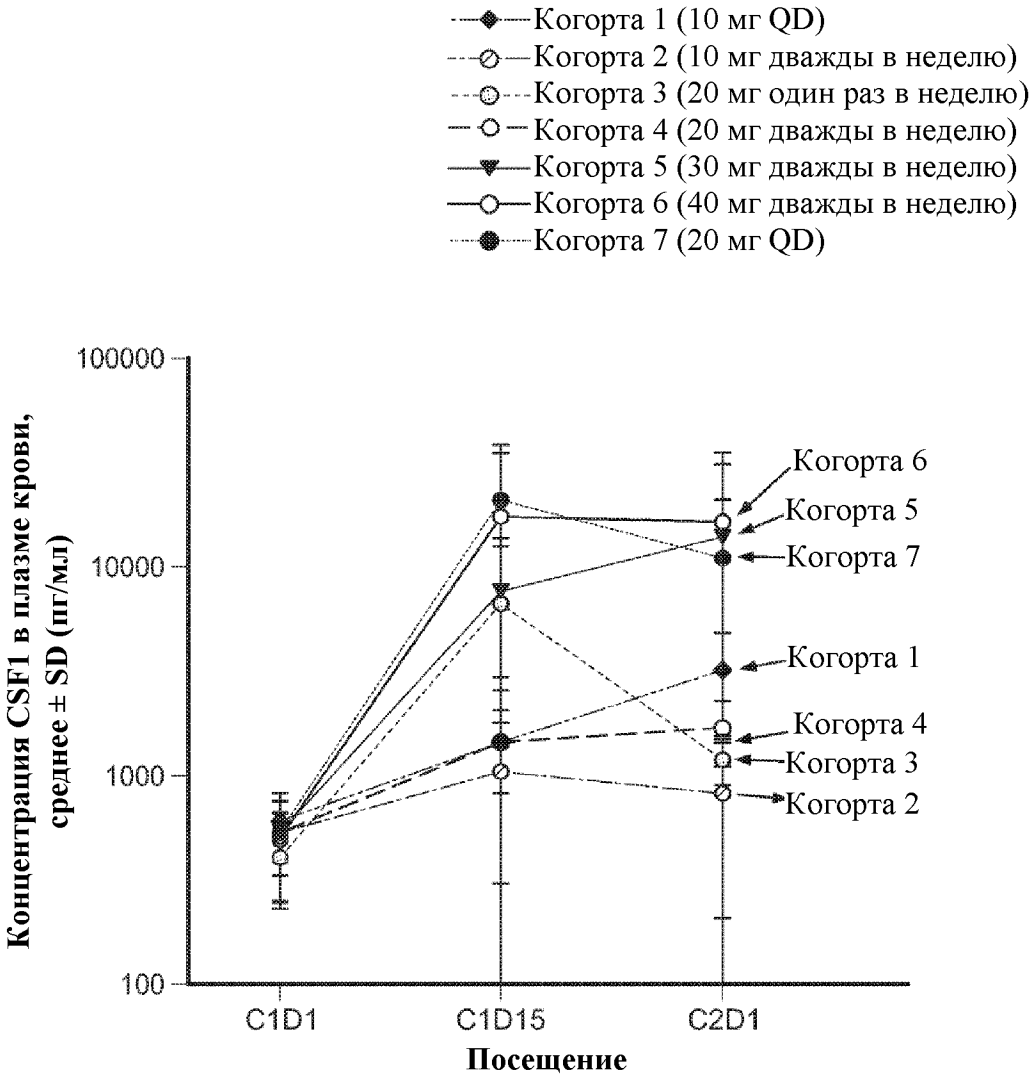
ФИГУРА 14



Дважды в неделю = два раза в неделю; CD16+ = моноциты, положительные в отношении кластера дифференциации 16; QD = каждый день; SD = стандартное отклонение

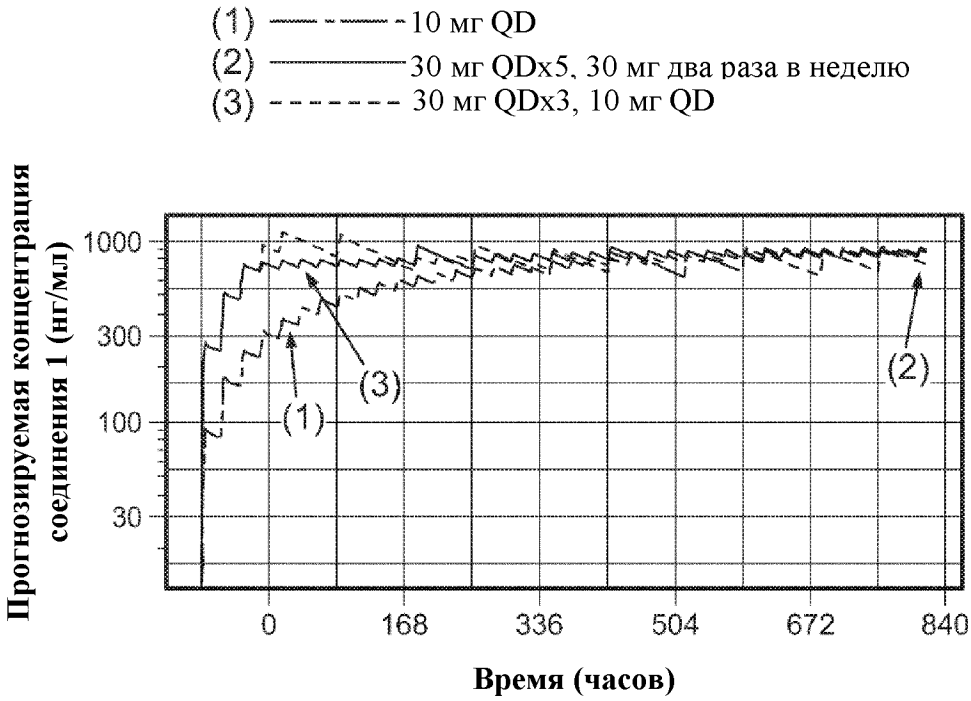
ФИГУРА 15

ФИГУРА 16



Дважды в неделю = два раза в неделю;
CSF1+ = колониестимулирующий фактор 1; QD = каждый день;
SD = стандартное отклонение

ФИГУРА 17


(1) 10 мг QD
(2) 30 мг QDx5, 30 мг два раза в неделю
(3) 30 мг QDx3, 10 мг QD
Прогнозируемая концентрация соединения 1 (нг/мл)
1000
300
100
30
0
168
336
504
672
840
Время (часов)
(1)
(2)
(3)