

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202292920** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки  
**2023.03.21**

(51) Int. Cl. *A61K 31/198* (2006.01)  
*A61K 31/7016* (2006.01)  
*A61K 31/437* (2006.01)  
*A61P 1/16* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
**2021.05.17**

---

(54) **ПРИМЕНЕНИЯ ОРНИТИНА ФЕНИЛАЦЕТАТА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ  
ГИПЕРАММОНИЕМИИ**

---

(31) **63/028,874**

(32) **2020.05.22**

(33) **US**

(86) **PCT/US2021/032773**

(87) **WO 2021/236522 2021.11.25**

(71) Заявитель:

**ОСЕРА ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК. (US)**

(72) Изобретатель:

**Вилчес Реджис (US)**

(74) Представитель:

**Нилова М.И. (RU)**

---

(57) Варианты осуществления настоящего изобретения относятся к дозам орнитина фенилацетата для лечения или облегчения гипераммониемии и к способам их введения пациенту с хроническим заболеванием печени, например циррозом. В некоторых вариантах осуществления у пациента также присутствует гепатоэнцефалопатия в качестве осложнения указанного заболевания печени.

---

**A1**

**202292920**

**202292920**

**A1**

## ПРИМЕНЕНИЯ ОРНИТИНА ФЕНИЛАЦЕТАТА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГИПЕРАММОНИЕМИИ

### 5 УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0001] Обострение хронической печеночной недостаточности сначала проявляется нарушениями в поведении и когнитивных способностях. Хотя начало гепатоэнцефалопатии (ГЭ) клинически можно установить редко, она является характерным признаком пациентов с прогрессирующим заболеванием печени. Согласно оценкам, у 60-70% пациентов с циррозом наблюдаются по меньшей мере едва заметные признаки нейрокогнитивных нарушений, и ГЭ является основным диагнозом у госпитализированных пациентов с циррозом. Выраженная ГЭ присутствует у приблизительно 30% больных циррозом и является причиной госпитализации приблизительно 150000 пациентов ежегодно в Соединенных Штатах. Только за первый год, тяжелая ГЭ у пациентов с циррозом связана со смертностью более чем 50%.

[0002] Гепатоэнцефалопатия является нейropsychическим расстройством, возникающим из-за прохождения образующихся в кишечнике токсинов, прежде всего, аммиака, через плохо функционирующую печень, которая при обычных условиях нейтрализует такие агенты; эти токсины поступают в кровоток и проникают через гематоэнцефалический барьер, что приводит к нарушению передачи нервных импульсов и функционирования центральной нервной системы. Гепатоэнцефалопатия может возникать на фоне острой печеночной недостаточности, хроническом прогрессирующем заболевании печени, на фоне прогрессирующего цирроза печени (выраженная ГЭ), и/или в результате портокавального анастомоза, при наличии или отсутствии заболевания печени. Патогенез ГЭ до конца не выяснен, но увеличение концентраций аммиака в венозной крови остается главным для понимания ГЭ, что подтверждает необходимость в новых, безопасных и эффективных способах терапии снижения содержания аммиака в венозной крови для лечения, а также предотвращения эпизодов ГЭ.

[0003] Долгое время ограничение белков в рационе рекомендовали в качестве стратегии косвенного снижения содержания аммиака, циркулирующего в венозной крови, у пациентов с циррозом. Однако, недавно полученными данными показано, что эта стратегия не эффективна для предотвращения ГЭ и может навредить таким пациентам за

счет того, что в результате такого рациона у них появляется высокая склонность к потере мышечной массы.

**[0004]** Действующими руководствами для лечения пациентов с эпизодами выраженной ГЭ рекомендуется введение не всасываемых дисахаридов, лактулозы, в дозе 5 25 мл дважды в день в качестве агента первой линии, предназначенной для обеспечения 3 позывов к дефекации в день. Рифаксимин, который изменяет кишечную микробиоту, одобрен для уменьшения риска рецидива выраженной ГЭ.

**[0005]** L-орнитин L-аспартат (в дальнейшем упоминаемый как LOLA) доступен в Европе и Азии в качестве препарата для внутривенного введения и может быть 10 эффективным для пациентов путем захвата аммиака, циркулирующего в венозной крови, в форме глутамина, хотя полезный эффект препарата в случае острой печеночной недостаточности не продемонстрирован. Фенилуксусная кислота и ее пролекарство, фенилбутират, успешно применяют для уменьшения содержания аммиака у пациентов с 15 генетическими нарушениями цикла мочевины, у которых очень высокие уровни глутамина в циркулирующей крови. Ожидается, что подход, заключающийся в применении только фенилуксусной кислоты или фенилбутирата для снижения высокого содержания аммиака в венозной крови, не будет эффективным для пациентов с хроническим заболеванием печени, так как у данных пациентов, как правило, 20 пониженные уровни глутамина в циркулирующей крови (сниженная экспрессия глутаминсинтетазы), хотя недавние данные о применении фенилбутирата глицерина перорально в качестве профилактики для предотвращения рецидивов ГЭ продемонстрировали многообещающие результаты. При этом, риск продолжительного 25 лечения и длительного уменьшения количества глутамина у пациентов с циррозом и недостаточной сухой мышечной массой остается поводом для беспокойства. Таким образом, остается необходимость в альтернативном и эффективном лечении ГЭ у пациентов с хроническими заболеваниями печени, например, циррозом.

## СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

**[0006]** Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения относятся 30 к способу лечения или облегчения гипераммониемии у пациента, нуждающегося в этом, включающему: проведение оценки или получение информации о исходном интервале QT пациента; введение пациенту первого количества орнитина фенилацетата в течение первого периода времени; и введение пациенту второго количества орнитина фенилацетата в течение второго периода времени; при этом первое количество орнитина

фенилацетата составляет от приблизительно 10 г до приблизительно 30 г, и второе количество орнитина фенилацетата меньше, чем первое количество.

**[0007]** Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения относятся к способу лечения или облегчения гипераммониемии у пациента, нуждающегося в этом, включающему: получение информации или полученную ранее информацию о параллельно проводимой пациенту терапии одним или более лекарственными средствами, удлиняющими интервал QT; введение пациенту первого количества орнитина фенилацетата в течение первого периода времени; и введение пациенту второго количества орнитина фенилацетата в течение второго периода времени; при этом первое количество орнитина фенилацетата составляет от приблизительно 10 до приблизительно 30 г, и второе количество орнитина фенилацетата меньше первого количества. В некоторых вариантах осуществления способы дополнительно включают обеспечение рекомендаций пациенту не принимать параллельно какое-либо лекарственное средство, удлиняющее интервал QT, или обеспечение информации касательно противопоказания пациентам одновременного применения лекарственных средств, удлиняющих интервал QT.

**[0008]** Дополнительные варианты осуществления настоящего изобретения относятся к способу лечения или облегчения гипераммониемии у пациента, нуждающегося в этом, включающему: введение пациенту первого количества орнитина фенилацетата в течение первого периода времени; и введение пациенту второго количества орнитина фенилацетата в течение второго периода времени; при этом первое количество орнитина фенилацетата составляет от приблизительно 10 до приблизительно 30 г, и второе количество орнитина фенилацетата меньше первого количества; и при этом пациент не должен принимать параллельно один или более лекарственных средств, удлиняющих интервал QT. В некоторых вариантах осуществления способы дополнительно включают обеспечение рекомендаций пациенту не принимать параллельно какое-либо лекарственное средство, удлиняющее интервал QT, или обеспечение информации касательно противопоказания пациентам одновременного применения лекарственных средств, удлиняющих интервал QT.

30

### ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

**[0009]** Описанные в настоящем документе варианты осуществления способов относятся к применению орнитина фенилацетата для лечения или облегчения гипераммониемии у субъекта, нуждающегося в этом. В некоторых случаях, субъект

испытывает или испытывал по меньшей мере один эпизод выраженной гепатоэнцефалопатии. Способы включают измерение исходного интервала QT у субъекта до введения орнитина фенилацетата и могут дополнительно включать проведение дополнительного(ых) измерения (измерений) интервала QT субъекта во время и после введения орнитина фенилацетата для отслеживания изменения интервалов QT. В дополнение, способы могут дополнительно включать обеспечение или получение информации об анамнезе и выписанных рецептов субъекта, включая какие-либо параллельно применяемые лекарственные средства, удлиняющие интервал QT. Способы могут дополнительно включать обеспечение информации о противопоказании пациентам одновременного применения лекарственных средств, удлиняющих интервал QT. Способ может также дополнительно включать получение информации или проведение оценки одного или более факторов риска, связанных с удлинением интервала QT до введения орнитина фенилацетата. В дополнительных вариантах осуществления способы могут включать корректировку или снижение дозы орнитина фенилацетата на основании информации или оценки, описанной в настоящем документе (например, изменение интервала QT; факторы риска для удлинения интервала QT, такие как гипокалиемия, гипомagneмия, врожденный синдром удлиненного интервала QT, предполагаемый или фактический острый инфаркт миокарда или параллельная терапия одним или более лекарственным средством, удлиняющим интервал QT и т. д.).

20

#### Определения

**[0010]** Заголовки в данном разделе используют только в организационных целях и не рассматривают как ограничение в описании сущности.

**[0011]** Все используемые здесь технические и научные термины имеют те же значения, под какими обычно понимаются специалистами в данной области, если не предусмотрено иначе. Применение термина «включающий» и других его форм, таких как «включать», «включает» и «включал», является не ограничивающим. Применение термина «имеющий» и других его форм, таких как «иметь», «имеет» и «имел», является не ограничивающим. Используемые в данном описании термины «включать (включает)» и «включающий», независимо от переходящей фразы или тела пункта формулы изобретения, следует толковать как имеющие открытое значение. Таким образом, вышеуказанные термины истолковывают как синонимы к фразам «имеющий по меньшей мере» или «включающий по меньшей мере». К примеру, когда термин «включающий» применяют в смысле процесса, то это означает, что процесс включает по меньшей мере

перечисленные стадии, но может включать дополнительные стадии. При применении в контексте соединения, композиции, состава или устройства, термин «включающий» означает, что соединение, композиция, состав или устройство включает по меньшей мере перечисленные признаки или компоненты, но также может включать дополнительные признаки или компоненты.

**[0012]** L-орнитина фенилацетат (также называемый как LOPA или L-OPA), соль L-орнитина и фенилуксусной кислоты (PAA), представляет собой новый снижающий содержание аммиака агент, который использует пути удаления аммиака для снижения концентрации аммиака у пациентов с различной степенью гепатоэнцефалопатии (ГЭ).

**[0013]** Состав LOPA для внутривенного введения (в/в) представляет собой комбинированную терапию фиксированных доз, предоставляющую альтернативные пути экскреции аммиака при циррозе через увеличение выведения аммиака благодаря синергетическим эффектам орнитина и фенилуксусной кислоты. Орнитин способствует увеличению активности глутаминсинтетазы, индуцируя захват мышцами тела циркулирующего в крови аммиака в форме глутамина, который является нетоксичным переносчиком аммиака. Затем глутамин конъюгируется с фенилуксусной кислотой, образуя фенилацетилглутамин (ФАГ), который экскретируется с мочой. Данный путь способствует предотвращению возможной повторной циркуляции и разложения глутамина глутаминазой и позволяет избежать повторного образования аммиака.

**[0014]** Как выяснено в данной области техники, вследствие экспериментальной вариабельности при измерении дифрактограмм рентгеновской дифракции на разных приборах, положения пиков считают равными, если два значения тета ( $2\theta$ ) совпадают в пределах  $0,2^\circ$  (т.е.,  $\pm 0,2^\circ$ ). Например, в Фармакопее Соединенных Штатов указано, что, если угол расположения 10 самых сильных пиков дифракции совпадает в пределах  $\pm 0,2^\circ$  с эталоном, и расхождение относительных интенсивностей пиков не превышает 20%, то идентичность подтверждают. Соответственно, перечисленные здесь положения пиков в пределах  $0,2^\circ$  считают идентичными.

**[0015]** Описанный здесь термин “HEST” относят к набору критериев для оценки тяжести ГЭ у пациента. В некоторых случаях, HEST ссылается на таблицы А, В или С, представленные ниже. Детали HEST и его применения в отношении диагностики пациента, страдающего ГЭ, можно найти в Международной заявке на патент № PCT/US2020/031854, которая полностью включена посредством ссылки.

**[0016]** Используемые здесь термины «лечить», «лечение» или «проведение лечения» относятся к введению фармацевтической композиции/состава в

профилактических и/или в терапевтических целях. Термин «профилактическое лечение» относится к лечению пациента, который пока не страдает от заболевания, но имеет предрасположенность к данному заболеванию или иным образом подвержен риску данного заболевания, при этом указанное лечение снижает вероятность развития  
5 заболевания у пациента. Термин «терапевтическое лечение» относится к осуществлению лечения пациента, уже страдающего от заболевания.

**[0017]** Используемый здесь термин «астериксис» относят к двигательному расстройству, характеризующемуся неспособностью удерживать положение из-за  
10 метаболической энцефалопатии. Он может быть выявлен при медицинском осмотре, когда пациентов просят удерживать руки прямо перед собой и откинуть кисти назад (англ. dorsiflex) настолько, насколько возможно. При наличии астериксиса возникают аритмические взмахи (англ. flap) кистями рук по направлению вниз, которые после короткого, но отчетливого промежутка времени, возвращаются обратно в согнутое назад положение. В некоторых случаях, обе кисти будут делать взмахи вниз одновременно. В  
15 случаях, когда пациенты не способны удерживать руки впереди, альтернативный способ для выявления астериксиса заключается в том, что пациент кладет руки на кровать ладонями вниз, и затем его или ее просят поднять кисти от кровати и откинуть их назад, снова удерживая такое положение 30 секунд. Миоклонус отличается тем, что он представляет собой не резкую потерю тонуса со «взмахом» вниз, а, наоборот, резким  
20 нарастанием тонуса, который, в итоге, приводит к «рывку» вверх. Тремор отличается присутствием более или менее ритмичных колебательных движений, являющихся вторичным проявлением чередующихся сокращений мышц агонистов и антагонистов. (Moore DP and Puri BK, Textbook of Clinical Neuropsychiatry and Behavioral Neuroscience, 2012, 3rd edition. London: Taylor & Francis Ltd.). В некоторых вариантах осуществления  
25 описанного здесь инструмента для определения стадии гепатоэнцефалопатии (HEST), три или более взмахов кистей рук за 30 секунд считают положительным признаком теста на наличие астериксиса.

**[0018]** Используемый здесь термин «ступор» означает ослабление критической психической функции и уровня сознания, при котором у больного почти полностью  
30 отсутствуют реакции, за исключением реакции на основные стимулы, такие как боль. Он характеризуется нарушениями реакций в ответ на внешние стимулы. В некоторых вариантах осуществления описанной здесь HEST считают, что пациент находится в состоянии ступора, если пациент испытывает сильную сонливость (может проснуться от умеренного стимула, но затем почти мгновенно снова засыпает), или пациент ни на что не

реагирует, и пациент может проснуться только от сильных и повторяющихся стимулов, или речь пациента невнятная.

5 [0019] Используемый в данной документации термин «сильная сонливость» означает состояние, при котором субъект может проснуться от умеренных стимулов, но затем почти мгновенно снова засыпает.

[0020] Используемые в данной документации термины «явная спутанность сознания» и «полная дезориентация» могут включать поведение, такое как неадекватный ответ на вопросы или команды; замешательство; невнимательность к вопросу; или их комбинации.

10 [0021] Используемые в данной документации термины «кома» или «коматозное состояние» определяют как состояние полного отсутствия ответа на стимулы, от которого невозможно пробудить.

#### Лечение гипераммониемии

15 [0022] Некоторые варианты осуществления настоящего раскрытия относятся к способу лечения или облегчения гипераммониемии у пациента, нуждающегося в этом, включающему: проведение оценки или получение информации об исходном интервале QT пациента; введение первого количества орнитина фенилацетата пациенту в течение первого периода времени; и введение второго количества орнитина фенилацетата  
20 пациенту в течение второго периода времени; при этом первое количество орнитина фенилацетата составляет от приблизительно 10 г до приблизительно 30 г, и второе количество орнитина фенилацетата меньше первого количества.

[0023] В некоторых вариантах осуществления способа, описанного в настоящей документации, исходный интервал QT определяют как среднее двух или более  
25 измерений интервалов QT до введения первого количества орнитина фенилацетата. В одном варианте осуществления исходный интервал QT определяют как среднее двух измерений интервала QT, например, одно измерение проводят за 30 минут до, а второе измерение проводят за 15 минут до введения первого количества орнитина фенилацетата.

[0024] В некоторых вариантах осуществления способа, описанного в  
30 настоящей документации, способ дополнительно включает проведение оценки или получение информации о изменении интервала QT по сравнению с исходным интервалом QT во время или после введения первого количества орнитина фенилацетата, например, в течение первого периода времени. В некоторых таких вариантах осуществления, первый период времени составляет от приблизительно 1 часа до приблизительно 10 часов,

например, от приблизительно 2 часов до приблизительно 9 часов, от приблизительно 3 часов до приблизительно 8 часов, от приблизительно 4 часов до приблизительно 7 часов, или от приблизительно 5 часов до приблизительно 6 часов. В одном варианте осуществления первый период времени составляет приблизительно 6 часов. В качестве неограничивающих примеров, изменение интервала QT может быть рассчитано как разница между одним или более интервалами QT в течение первого периода времени (например, измерение, которое проводят через 1, 2, 3, 4, 5 или 6 часов после начала первого периода времени, или среднее любых двух или более измерений) и исходным интервалом QT. В некоторых вариантах осуществления, способ дополнительно включает коррективную первую дозу орнитина фенилацетата, когда изменение интервала QT представляет собой увеличение по сравнению с исходным интервалом QT. В некоторых таких вариантах осуществления первая дозировка орнитина фенилацетата составляет приблизительно 10 г, 12 г, 14 г, 16 г, 18 г, 20 г, 22 г, 24 г, 26 г, 28 г или 30 г, или диапазон, определяемый любыми двумя вышеуказанными значениями. К примеру, первая дозировка орнитина фенилацетата может составлять от приблизительно 12 г до приблизительно 28 г, от приблизительно 14 г до приблизительно 26 г, от приблизительно 16 г до приблизительно 24 г, или от приблизительно 18 г до приблизительно 22 г. В одном варианте осуществления первая дозировка орнитина фенилацетата составляет приблизительно 20 г. Когда изменение интервала QT представляет собой увеличение по меньшей мере на 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% или 50% по сравнению с исходным интервалом QT (например, увеличение интервала QT на 10 мс, 15 мс, 20 мс, 25 мс, 30 мс, 35 мс, 40 мс, 45 мс, 50 мс, 55 мс или 60 мс) первая дозировка орнитина фенилацетата может быть уменьшена или снижена по сравнению со стандартной дозой, описанной в настоящей документации, например, на приблизительно 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% или 50%.

**[0025]** В некоторых вариантах осуществления, способ дополнительно включает проведение оценки или получение информации о изменении интервала QT по сравнению с исходным интервалом QT во время или после введения второй дозировки орнитина фенилацетата в течение второго периода времени. В некоторых вариантах осуществления, второй период времени длится дольше первого периода времени. В некоторых таких вариантах осуществления второй период времени длится от 12 часов до приблизительно 24 часов или от приблизительно 16 часов до приблизительно 20 часов. В одном варианте осуществления второй период времени длится приблизительно 18 часов. В некоторых таких вариантах осуществления сумма первого периода времени и второго периода

времени составляет приблизительно от 18 часов до 36 часов или от приблизительно 20 часов до приблизительно 30 часов В одном варианте осуществления сумма первого и второго периода времени составляет приблизительно 24 часа. В качестве неограничивающих примеров, изменение интервала QT может быть рассчитано как  
5 разница между одним или более интервалами QT в течение второго периода времени (например, измерение, которое проводят через 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 часов после начала второго периода времени или как среднее любых двух или более измерений) и исходным интервалом QT. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает корректировку второго количества орнитина фенилацетата,  
10 когда изменение интервала QT представляет собой увеличение по сравнению с исходным интервалом QT. В некоторых вариантах осуществления второе количество орнитина фенилацетата составляет от приблизительно 5 г до приблизительно 25 г, например, 5 г, 7,5 г, 10 г, 12,5 г, 15 г, 17,5 г, 20 г, 22,5 г или 25 г, или диапазон, определяемый любыми двумя вышеуказанными значениями. Например, второе количество орнитина  
15 фенилацетата составляет от приблизительно 7,5 г до приблизительно 22,5 г, от приблизительно 10 г до приблизительно 20 г, или от приблизительно 12,5 до приблизительно 17,5 г. В одном варианте осуществления второе количество орнитина фенилацетата составляет приблизительно 15 г. Когда изменение интервала QT представляет собой увеличение по меньшей мере на 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%,  
20 45% или 50% от исходного интервала QT (например, увеличение интервала QT на 10 мс, 15 мс, 20 мс, 25 мс, 30 мс, 35 мс, 40 мс, 45 мс, 50 мс, 55 мс или 60 мс), второе количество орнитина фенилацетата может быть уменьшено или снижено по сравнению со стандартной дозой, описанной в настоящей документации, например, на приблизительно 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% или 50%.

25 **[0026]** В некоторых вариантах осуществления способа, описанного в настоящей документации, интервал QT измеряют с помощью электрокардиограммы (ЭКГ). В некоторых дополнительных вариантах осуществления, интервал QT корректируют с учетом частоты сердечных сокращений с помощью формулы Фредерика (англ. Fridericia) (QTcF). В одном варианте осуществления, исходный QTcF пациента  
30 составляет менее 500 мс до введения первого количества орнитина фенилацетата. Иначе говоря, если исходный QTcF пациента равен или больше 500 мс, такому пациенту прием орнитина фенилацетата противопоказан.

**[0027]** В некоторых вариантах осуществления способа, описанного в настоящей документации, способ может дополнительно включать получение информации

или полученную ранее информацию о наличии у пациента одного или более факторов риска удлинения QT до введения первого количества орнитина фенилацетата. Факторы риска удлинения QT включают, но не ограничены, гипокалиемией, гипомagneмией, врожденным синдромом удлиненного QT, подозреваемого или фактического острого инфаркта миокарда или параллельной терапии одним или более лекарственными средствами, удлиняющими QT, или их комбинации. В некоторых таких вариантах осуществления, подозреваемый острый инфаркт миокарда определяют увеличением показателей тропонина I в сочетании с изменением или появлением новых сигналов на ЭКГ. В основном, нормальный уровень тропонина I (TnI) имеет значение между 0 и приблизительно 0,4 нг/мл. В некоторых случаях, пациентам, имеющим гипокалиемию, гипомagneмию, врожденный синдром удлиненного интервала QT, или подозреваемый или фактический острый инфаркт миокарда, прием орнитина фенилацетата противопоказан. В некоторых других случаях, пациенту, который параллельно осуществляет прием каких-либо лекарственных средств, удлиняющих интервал QT, прием орнитина фенилацетата также противопоказан.

**[0028]** Некоторые дополнительные варианты осуществления настоящего раскрытия относятся к способу лечения или облегчения гипераммониемии у пациента, нуждающегося в этом, включающему: получение информации или полученную ранее информацию о параллельно проводимой пациенту терапии одним или более лекарственными средствами, удлиняющими интервал QT; введение пациенту первого количества орнитина фенилацетата в течение первого периода времени; и введение пациенту второго количества орнитина фенилацетата в течение второго периода времени; при этом первое количество орнитина фенилацетата составляет от приблизительно 10 г до приблизительно 30 г, и второе количество орнитина фенилацетата меньше первого количества. Некоторые дополнительные варианты осуществления настоящего раскрытия относятся к способу лечения или облегчения гипераммониемии у пациента, нуждающегося в этом, включающему: введение пациенту первого количества орнитина фенилацетата в течение первого периода времени; и введение пациенту второго количества орнитина фенилацетата в течение второго периода времени, при этом первое количество орнитина фенилацетата составляет от приблизительно 10 г до приблизительно 30 г, а второе количество орнитина фенилацетата меньше первого количества; и при этом пациент не принимает параллельно одно или более лекарственных средств, удлиняющих интервал QT.

[0029] В некоторых вариантах осуществления, способ может дополнительно включать проведение оценки или получение информации об исходном интервале QT до введения первого количества орнитина фенилацетата, и проведение оценки или получение информации в течение или после введения первого количества орнитина фенилацетата (например, в течение или после первого периода времени, но перед началом второго периода времени) для определения изменения интервала QT по сравнению с исходным интервалом QT. В некоторых таких вариантах осуществления, первый период времени составляет от приблизительно 1 часа до приблизительно 10 часов, например, от приблизительно 2 часов до приблизительно 9 часов, от приблизительно 3 часов до приблизительно 8 часов, от приблизительно 4 часов до приблизительно 7 часов, или от приблизительно 5 часов до приблизительно 6 часов. В одном варианте осуществления, первый период времени составляет приблизительно 6 часов. В качестве неограничивающих примеров, изменение интервала QT может быть рассчитано как разница между одним или более интервалами QT в течение первого периода времени (например, измерение, которое проводят через 1, 2, 3, 4, 5 или 6 часов после начала первого периода времени, или как среднее любых двух или более измерений) и исходным интервалом QT. В некоторых вариантах осуществления, способ дополнительно включает корректировку первого количества орнитина фенилацетата, когда изменение интервала QT представляет собой увеличение по сравнению с исходным интервалом QT. В некоторых таких вариантах осуществления первое количество орнитина фенилацетата составляет приблизительно 10 г, 12 г, 14 г, 16 г, 18 г, 20 г, 22 г, 24 г, 26 г, 28 г или 30 г или диапазон, определяемый любыми двумя вышеуказанными значениями. К примеру, первое количество орнитина фенилацетата может составлять от приблизительно 12 г до приблизительно 28 г, от приблизительно 14 г до приблизительно 26 г, от приблизительно 16 г до приблизительно 24 г, или от приблизительно 18 г до приблизительно 22 г. В одном варианте осуществления первое количество орнитина фенилацетата составляет приблизительно 20 г. Когда изменение интервала QT представляет собой увеличение по меньшей мере на 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% или 50% по сравнению с исходным интервалом QT (например, увеличение интервала QT на 10 мс, 15 мс, 20 мс, 25 мс, 30 мс, 35 мс, 40 мс, 45 мс, 50 мс, 55 мс или 60 мс), первое количество орнитина фенилацетата может быть уменьшено или снижено по сравнению со стандартной дозой, описанной в настоящей документации, например, на приблизительно 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% или 50%.

**[0030]** В некоторых дополнительных вариантах осуществления, способ может включать проведение оценки или получение информации об исходном интервале QT до введения первого количества орнитина фенилацетата, и проведение оценки или получение информации во время или после введения второго количества орнитина фенилацетата (т.е. в течение или после второго периода времени) для определения изменения интервала QT по сравнению с исходным интервалом QT. В некоторых таких вариантах осуществления второй период времени составляет от 12 часов до приблизительно 24 часов или от приблизительно 16 часов до приблизительно 20 часов. В одном варианте осуществления второй период времени составляет приблизительно 18 часов. В некоторых таких вариантах осуществления сумма первого периода времени и второго периода времени составляет от приблизительно 18 часов до 36 часов или от приблизительно 20 часов до приблизительно 30 часов. В одном варианте осуществления сумма первого и второго периода времени составляет приблизительно 24 часа. В качестве неограничивающих примеров, изменение интервала QT может быть рассчитано как разница между одним или более интервалами QT в течение второго периода времени (например, измерение, которое проводят через 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 часов после начала второго периода времени или как среднее любых двух или более измерений) и исходным интервалом QT. В некоторых вариантах осуществления, способ дополнительно включает корректировку второго количества орнитина фенилацетата, когда изменение интервала QT представляет собой увеличение по сравнению с исходным интервалом QT. В некоторых вариантах осуществления второе количество орнитина фенилацетата составляет от приблизительно 5 г до приблизительно 25 г, например, 5 г, 7,5 г, 10 г, 12,5 г, 15 г, 17,5 г, 20 г, 22,5 г или 25 г, или диапазон, определяемый любыми двумя вышеуказанными значениями. Например, второе количество орнитина фенилацетата составляет от приблизительно 7,5 г до приблизительно 22,5 г, от приблизительно 10 г до приблизительно 20 г, или от приблизительно 12,5 г до приблизительно 17,5 г. В одном варианте осуществления второе количество орнитина фенилацетата составляет приблизительно 15 г. Когда изменение интервала QT представляет собой увеличение по меньшей мере на 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% или 50% по сравнению с исходным интервалом QT (например, увеличение интервала QT на 10 мс, 15 мс, 20 мс, 25 мс, 30 мс, 35 мс, 40 мс, 45 мс, 50 мс, 55 мс или 60 мс), второе количество орнитина фенилацетата может быть уменьшено или снижено по сравнению со стандартной дозой, описанной в настоящей документации, например, на приблизительно 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% или 50%.

**[0031]** В любых вариантах осуществления способов, описанных в настоящей документации, способ может дополнительно включать введение третьего количества орнитина фенилацетата после завершения введения второго количества орнитина фенилацетата в течение третьего периода времени. В некоторых вариантах осуществления третье количество орнитина фенилацетата вводят сразу после завершения введения второго количества орнитина фенилацетата. В других вариантах осуществления, третье количество орнитина фенилацетата вводят через небольшой промежуток времени после завершения введения второго количества орнитина фенилацетата (например, в течение от 5 минут до 2 часов после завершения введения второго количества). В некоторых вариантах осуществления, третий период времени составляет от приблизительно 2 дней до приблизительно 10 дней, например, от приблизительно 3 дней до приблизительно 9 дней или от приблизительно 4 дней до приблизительно 8 дней. В одном варианте осуществления третий период времени составляет 4 дня (96 часов). В некоторых вариантах осуществления третье количество орнитина фенилацетата вводят непрерывно в течение третьего периода времени. В других вариантах осуществления, третье количество орнитина фенилацетата вводят в отдельные периоды введения в течение третьего периода времени. В некоторых вариантах осуществления, третье количество орнитина фенилацетата, вводимое за сутки (24 часа), представляет собой равное или меньше второго количества орнитина фенилацетата. Например, третье количество орнитина фенилацетата составляет от приблизительно 5 г до приблизительно 25 г, к примеру, 5 г, 7,5 г, 10 г, 12,5 г, 15 г, 17,5 г, 20 г, 22,5 г или 25 г, или диапазон, определяемый любыми двумя вышеуказанными значениями. Например, третье количество орнитина фенилацетата составляет от приблизительно 7,5 г до приблизительно 22,5 г, от приблизительно 10 г до приблизительно 20 г, или от приблизительно 12,5 г до приблизительно 17,5 г. В одном варианте осуществления, третье количество орнитина фенилацетата составляет приблизительно 15 г. В некоторых дополнительных вариантах осуществления, способ может дополнительно включать проведение оценки или получение информации об исходном интервале QT до введения первого количества орнитина фенилацетата и проведение оценки или получение информации во время введения третьего количества орнитина фенилацетата (т.е. в течение третьего периода времени) для определения изменения интервала QT по сравнению с исходным интервалом QT. В некоторых вариантах осуществления, способ дополнительно включает корректировку третьего количества орнитина фенилацетата, когда изменение интервала QT представляет собой увеличение по сравнению с исходным

интервалом QT. Когда изменение интервала QT представляет собой увеличение по меньшей мере на 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% или 50% по сравнению с исходным интервалом QT (например, увеличение интервала QT на 10 мс, 15 мс, 20 мс, 25 мс, 30 мс, 35 мс, 40 мс, 45 мс, 50 мс, 55 мс или 60 мс), третье количество орнитина фенилацетата может быть уменьшено или снижено по сравнению со стандартной дозой, описанной в настоящей документации, например, на приблизительно 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% или 50%

**[0032]** В одном конкретном примере любого из способов, описанных в настоящей документации, первое количество орнитина фенилацетата составляет приблизительно 20 г, и первый период времени длится приблизительно 6 часов. Второе количество орнитина фенилацетата составляет приблизительно 15 г, и второй период времени длится приблизительно 18 часов. Второе количество орнитина фенилацетата вводят сразу после завершения введения первого количества орнитина фенилацетата или спустя небольшой промежуток времени после завершения введения первого количества орнитина фенилацетата (например, в течение от 5 минут до 1 часа после завершения введения первого количества). Третье количество орнитина фенилацетата составляет приблизительно 15 г за сутки (24 часа), и третий период времени длится приблизительно 4 дня (96 часов). Третье количество орнитина фенилацетата вводят сразу после завершения введения второго количества орнитина фенилацетата или спустя небольшой промежуток времени после завершения введения второго количества орнитина фенилацетата (например, в течение от 5 минут до 1 часа после завершения введения второго количества). В каждый период времени орнитина фенилацетат вводят непрерывно. Интервал QT пациента можно оценить или контролировать в течение любого из первого, второго или третьего периода времени и сравнить с исходным интервалом QT. В дополнение, первое количество, второе количество или третье количество орнитина фенилацетата можно корректировать или уменьшить, если наблюдается увеличение интервала QT (например, увеличение интервала QT на 10 мс, 15 мс, 20 мс, 25 мс, 30 мс, 35 мс, 40 мс, 45 мс, 50 мс, 55 мс или 60 мс). Например, количество орнитина фенилацетата может быть снижено на 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40% или 50%.

**[0033]** В любых вариантах осуществления способов, описанных в настоящей документации, первое количество, второе количество или третье количество орнитина фенилацетата, описанные в настоящем раскрытии, могут быть снижены для пациентов с массой тела менее 50 кг, в частности тех пациентов, которые относятся к классу С по

классификации Чайлда-Пью. В некоторых таких вариантах осуществления, первое количество орнитина фенилацетата составляет приблизительно 15 г, и первый период времени длится приблизительно 6 часов. Второе количество орнитина фенилацетата составляет приблизительно 10 г, и второй период времени длится около 18 часов. Второе количество орнитина фенилацетата вводят сразу после завершения введения первого количества орнитина фенилацетата или спустя небольшой промежуток времени после завершения введения первого количества орнитина фенилацетата (например, в течение от 5 минут до 1 часа после завершения введения первого количества). Третье количество орнитина фенилацетата составляет около 10 г в сутки (24 часа), и третий период времени длится около 4 дней (96 часов).

**[0034]** В любых вариантах осуществления способов, описанных в настоящей документации, первое количество, второе количество или третье количество орнитина фенилацетата могут быть введены разными способами, например, внутривенно, перорально, внутрибрюшинно и т.д. В некоторых вариантах осуществления, каждое из первого количества, второго количества и третьего количества орнитина фенилацетата вводят путем внутривенной инфузии. В одном варианте осуществления, первое количество орнитина фенилацетата вводят путем непрерывной внутривенной инфузии на протяжении 6 часов, второе количество орнитина фенилацетата вводят путем непрерывной внутривенной инфузии на протяжении 18 часов, а третье количество орнитина фенилацетата вводят путем непрерывной внутривенной инфузии на протяжении 4 дней (96 часов).

**[0035]** В любых вариантах осуществления способа, описанного в настоящей документации, способ может дополнительно включать обеспечение рекомендаций или обеспечение информации пациенту не принимать каких-либо лекарственных средств, удлиняющих интервал QT, параллельно с введением орнитина фенилацетата, или обеспечение информации о противопоказании пациентам одновременного применения лекарственных средств, удлиняющих интервал QT. В дополнительных вариантах осуществления, пациент также может получить информацию о противопоказании одновременного применения лекарственных средств, удлиняющих интервал QT, до или после введения орнитина фенилацетата.

**[0036]** В любых вариантах осуществления способов, описанных в настоящей документации, лекарственные средства, удлиняющие интервал QT, могут быть выбраны из группы, состоящей из амиодарона, анагрелида, триоксида мышьяка, астемизола, азитромицина, бепридила, хлорохина, хлорпромазина, цилостазола, ципрофлоксацина,

цизаприда, циталопрама, кларитромицина, кокаина, дизопирамида, дофетилида, домперидона, донепезила, дронедафона, дроперидола, эритромицина, эсциталопрама, флекаинида, флуконазола, гатифлоксацина, грепафлоксацина, галофантрина, галоперидола, ибобаина, ибутилида, левофлоксацина, левомепромазина  
5 (метотримепразина), левометадила ацетата, левосульпирида, мезоридазина, метадона, моксифлоксацина, ондансетрона, оксалиплатина, папаверина HCl (для внутрикоронарного введения), пентамидина, пимозиды, пробукола, прокаинамида, пропофола, хинидина, рокситромицина, севофлурана, соталола, спарфлоксацина, сульпирида, сультоприда, терфенадина, телапревира, терлипрессина, теродилина,  
10 тиоридазина и вандетаниба. В некоторых других вариантах осуществления, лекарственные средства, удлиняющие интервал QT, могут быть выбраны из группы, состоящей из амантадина, амисульприда, амитриптилина, амфотерицина В, атазанавира, бендрофлуметиазида, бендрофлуазида, хлоральгидрата, дифенгидрамина, докsepина, эзомепразола, фамотидина, флуоксетина, флувоксамина, галантамина, гареноксацина,  
15 гидроксихлорохина, гидроксизина, индапамида, итраконазола, ивабрадина, кетокконазола, лоперамида, метоклопрамида, метолазона, метронидазола, нелфинавира, оланзапина, омепразола, пароксетина, пиперациллина, тазобактама, посаконазола, пропафенона, кветиапина, хинина сульфата, ранолазина, сертралина, солифенацина, тразодона, торсемида (торасемида), вориконазола и зипрасидона. В других вариантах  
20 осуществления, лекарственные средства, удлиняющие интервал QT, могут быть выбраны из группы, состоящей из алфузозина, апоморфина, арипипразола, арсенимола, пипераквина, асенапина, атомоксетина, бедаквилаина, бендамустина, бенперидола, бетриксабана, бортезомиба, бозутиниба, бупренорфина, кабозантиниба, капецитабина, церитиниба, клофазимины, кломипрамина, клозапина, кризотиниба, циамемазина  
25 (циамепромазина), дабрафениба, дазатиниба, дегареликса, деламанида, дезипрамина, деутетрабеназина, дексмедетомидина, доласетрона, эфавиренза, элиглустата, эпирубицина, эрибулина мезилата, эзогабина (ретигабина), фелбамата, финголимода, фторурацила (5-ФУ), флупентиксола, гемифлоксацина, гранисетрона, гидрокодона, илоперидона, имипрамина (мелипрамина), инотузумаба озогамидина, исрадипина,  
30 кетансерина, лапатиниба, ленватиниба, лития, лопинавира, ритонавира, мелперона, мидостаурина, мифепристонa, мирабегрона, миртазапина, моэксиприла, гидрохлоротиазида, нецитумумаба, никардипина, нилотиниба, норфлоксацина, нортриптилина, нусинерсена, офлоксацина, осимертиниба, окситоцина, палиперидона, палонсетрона, панобиностата, пасиреотида, пазопаниба, липидных микросфер

перфлутрена, перфеназина, пилсикаинида, пимавансерина, пипамперона, примахина фосфата, прометазина, протипендила, рибоциклиба, рилпивирина, респеридона, ромидепсина, саквинавира, сертиндола, сорафениба, сунитиниба, такролимуса, тамоксифена, телаванцина, телитромицина, тетрабеназина, тиаприда, типирацила, 5 трифлуридина, тизанидина, толтероидина, торемифена, трамадола, тримипрамина, трописетрона, валбеназина, варденафила, вемурафениба, венлафаксина, вориностата и зотепина.

**[0037]** В любых вариантах осуществления способов, описанных в настоящей документации, пациент также получает стандартное лечение, например, пациент получает 10 лактулозу вместе с рифаксиминим или без него.

**[0038]** В любых вариантах осуществления способов, описанных в настоящей документации, орнитина фенилацетат представляет собой L-орнитина фенилацетат.

**[0039]** В любых вариантах осуществления способов, описанных в настоящей документации, по меньшей мере одно из первого, второго и третьего количества орнитина фенилацетата вводят как водный раствор, который содержит от приблизительно 100 мг/мл до приблизительно 500 мг/мл орнитина фенилацетата. В некоторых вариантах осуществления, каждое из первого, второго и третьего количества орнитина фенилацетата вводят как водный раствор, содержащий от приблизительно 200 мг/мл до приблизительно 400 мг/мл орнитина фенилацетата. В одном варианте осуществления, каждое из первого, 15 второго и третьего количества орнитина фенилацетата вводят как водный раствор, содержащий около 300 мг/мл орнитина фенилацетата. В некоторых таких вариантах осуществления, рН водного раствора орнитина фенилацетата составляет по меньшей мере 5, например, рН составляет в пределах от приблизительно 5,4 до приблизительно 6,5. В некоторых вариантах осуществления, до введения водный раствор орнитина 20 фенилацетата хранят при температуре от приблизительно 2°C до приблизительно 8°C (например, 5°C).

**[0040]** В любых вариантах осуществления способов, описанных в настоящей документации, пациент может иметь одно или более состояний, таких как цирроз печени, печеночная недостаточность, острое заболевание печени, хроническое заболевание 30 печени, портальная гипертензия или нарушение цикла мочевины, или комбинацию указанных состояний. В некоторых дополнительных вариантах осуществления, пациент может иметь риск гепатоэнцефалопатии (ГЭ) или выраженной ГЭ, испытывать эпизод ГЭ или выраженной ГЭ или испытывал один или более эпизодов ГЭ или выраженной ГЭ.

**[0041]** В некоторых вариантах осуществления способов, описанных в настоящей документации, пациент страдает циррозом. В некоторых случаях, пациент имеет риск ГЭ или уже испытывал по меньшей мере один эпизод ГЭ, например, выраженной ГЭ в качестве осложнения цирроза (стадия 2, 3 или 4, определяемая с помощью инструмента для определения стадии гепатоэнцефалопатии (HEST), который представлен в таблице А, В или С). В некоторых случаях, из-за одного или более эпизодов гепатоэнцефалопатии пациент может быть госпитализирован. В некоторых таких случаях, пациент получил по меньшей мере от 4 часов до 6 часов стандартного лечения до введения первого количества орнитина фенилацетата.

10

**Таблица А.**

Стадия 0/1	Отсутствие астериксиса* и отсутствие дезориентации на основании следующих 5 вопросов (т.е. пациент правильно отвечает на Вопросы 1, 2, 3, 4 и 5): 1. Как Вас зовут? 2. В каком городе мы находимся? 3. Что это за место? (правильный ответ: больница) 4. Какой сейчас год? 5. Какой сейчас месяц?
Стадия 2	Астериксис* и дезориентация на основании следующих 5 вопросов, т.е. любой один неправильный ответ на следующие вопросы 1, 2, 3, 4 или 5 позволяет классифицировать пациента как имеющего стадию 2: 1. Как Вас зовут? 2. В каком городе мы находимся? 3. Что это за место? (правильный ответ: больница) 4. Какой сейчас год? 5. Какой сейчас месяц?
Стадия 3	Ступор, можно пробудить, но засыпает, присутствует ответ на вербальные стимулы Явная спутанность сознания Полная дезориентация
Стадия 4	Кома

\*Наблюдение в течение 30 секунд; 3 или более взмаха за этот период времени считают положительным тестом на астериксис.

**Таблица В.**

Стадия 0/1	<p>Пациента считают имеющим стадию 0/1, если применимо любое из следующего:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Отсутствие астериксиса*/ Отсутствие дезориентации (т.е. правильные ответы на все ниже перечисленные 5 вопросов)</li> <li>• Отсутствие астериксиса*/ Наличие дезориентации (т.е. 1 или более неправильных ответов на ниже перечисленные 5 вопросов)</li> <li>• Наличие астериксиса*/ Отсутствие дезориентации (т.е. правильные ответы на все ниже перечисленные 5 вопросов)             <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Как Вас зовут?</li> <li>2. В каком городе мы находимся?</li> <li>3. Что это за место? (правильный ответ: больница)</li> <li>4. Какой сейчас год?</li> <li>5. Какой сейчас месяц?</li> </ol> </li> </ul>
Стадия 2	<p>Пациента считают имеющим стадию 2, если применимо следующее:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Наличие астериксиса*/ Наличие дезориентации (т.е. 1 или более неправильных ответов на ниже перечисленные 5 вопросов)             <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Как Вас зовут?</li> <li>2. В каком городе мы находимся?</li> <li>3. Что это за место? (правильный ответ: больница)</li> <li>4. Какой сейчас год?</li> <li>5. Какой сейчас месяц?</li> </ol> </li> </ul> <p>Примечание: пациентам, которые являются сонными, но их легко разбудить и они отвечают на вопросы, можно отнести по шкале HEST к стадии 2, если применимо</p>
Стадия 3	<p>Пациента считают имеющим стадию 3, если применимо любое из следующего:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Сильная сонливость (можно разбудить путем воздействия умеренных стимулов, но потом почти мгновенно снова засыпает)</li> <li>• Ступор (отсутствие ответа на раздражители, при котором пациента можно разбудить только с помощью сильных и повторяющихся стимулов; невнятная речь)</li> <li>• Явная спутанность сознания/полная дезориентация (невнимательность к вопросам; неадекватный ответ на команды или вопросы; замешательство)</li> </ul>
Стадия 4	<p>Пациента считают имеющим стадию 4 при наличии комы.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Кому определяют как состояние полного отсутствия ответа на раздражители, от которого невозможно пробудить.</li> </ul>

\*Наблюдение пациента в течение 30 секунд; 3 или более взмаха за этот период времени считают положительным тестом на астериксис.

**Таблица С.**

<p><b>Стадия 0/1</b></p>	<p><b>Пациента считают имеющим стадию 0/1, если применимо любое из следующего:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Отсутствие дезориентации (т.е. все ответы на вопросы от 1 до 7 верные)</li> <li>• Легкая дезориентация (т.е. один ответ на вопросы от 1 до 7 неверный)             <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Как Вас зовут?</li> <li>2. В каком году Вы родились?</li> <li>3. В каком городе Вы проживаете?</li> <li>4. Что это за место?</li> <li>5. Какой сейчас год?</li> <li>6. Кто нынешний президент (или руководитель страны)?</li> <li>7. Какой сейчас месяц?</li> </ol> </li> </ul> <p><b>Примечание:</b> Пациенты, которые имеют стадию 0/1, будут в ясном сознании, реагировать на стимулы и способны поддерживать беседу с медицинским персоналом.</p>
<p><b>Стадия 2</b></p>	<p><b>Пациента считают имеющим стадию 2, если применимо следующее:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Дезориентация (т.е. два или более ответов на вопросы от 1 до 7 неправильные)             <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Как Вас зовут?</li> <li>2. В каком году Вы родились?</li> <li>3. В каком городе Вы проживаете?</li> <li>4. Что это за место?</li> <li>5. Какой сейчас год?</li> <li>6. Кто нынешний президент (или руководитель страны)?</li> <li>7. Какой сейчас месяц?</li> </ol> </li> </ul> <p><b>Примечание:</b> Пациенты, которые имеют стадию 2, могут испытывать сонливость (хотя их легко разбудить), но будут реагировать на стимулы и способны поддерживать беседу с медицинским персоналом, но, может быть, реагировать медленнее.</p>
<p><b>Стадия 3</b></p>	<p><b>Пациента считают имеющим стадию 3, если применимо <u>любое</u> из следующего:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Полная дезориентация/явная спутанность сознания</b> (неадекватный ответ на вопросы или команды; замешательство; невнимательность к вопросам)</li> <li>• <b>Сильная сонливость</b> (можно разбудить умеренным стимулом, но потом почти мгновенно снова засыпает)</li> <li>• <b>Ступор</b> (отсутствие ответа на раздражители, при котором пациента можно разбудить только с помощью сильных и повторяющихся стимулов; невнятная речь)</li> </ul> <p><b>Примечание:</b> Пациенты, находящиеся в стадии 3, могут испытывать сильную сонливость, при которой их можно разбудить умеренным стимулом, но потом почти сразу снова засыпают.</p>
<p><b>Стадия 4</b></p>	<p><b>Пациента считают имеющим стадию 4 при наличии <u>комы</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Кому определяют как состояние полного отсутствия ответа на стимулы, от которого невозможно пробудить.</li> </ul>

[0042] Специалистам в данной области техники понятно, что могут быть сделаны многочисленные и разнообразные модификации, не отклоняясь от сущности настоящего изобретения. Поэтому следует четко понимать, что варианты осуществления данного раскрытия представлены только для иллюстрации и не предназначены для  
5 ограничения объема настоящего изобретения. Все источники, указанные в настоящей документации, во всей полноте включены посредством ссылки для материала, обсуждаемого в настоящей документации.

#### ПРИМЕР

10 [0043] Приведенный ниже пример неограничивающий и является лишь репрезентативным для различных аспектов настоящего раскрытия.

#### Пример 1

[0044] Он обобщает мультицентровое, рандомизированное двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование Фазы 3, в котором проводят оценку  
15 эффективности, безопасности и переносимости состава L-орнитина фенилацетата (LORA) для внутривенного введения у госпитализированных пациентов с циррозом и гипераммониемией, которая имеет связь с эпизодом гепатоэнцефалопатии. Данное исследование включает дополнительное исследование, в котором проводят оценку потенциального эффекта LORA в отношении интервала QT, скорректированного с учетом  
20 частоты сердечных сокращений при помощи формулы Фредерика (QTcF), в сравнении с плацебо. Выбранные пациенты будут подвергаться всем тем же процедурам, что и пациенты в основном исследовании; вдобавок, для количественной оценки эффектов LORA на интервал QTcF, им также будут проводить более расширенную электрокардиограмму (ЭКГ).

25

#### *Дизайн исследования*

[0045] Оно представляет собой рандомизированное, плацебо-контролируемое, двойное слепое мультицентровое исследование превосходства Фазы 3 с 2 параллельными группами. Приблизительно на 150 участках проведения исследования по всему миру  
30 планируется около 400 пациентов. Исследование будет включать госпитализированных пациентов, испытывающих эпизод выраженной ГЭ (оцененной как находящейся на стадии 2, 3 или 4 с помощью инструмента, определяющего стадию гепатоэнцефалопатии [HEST]), связанной с гипераммониемией в качестве осложнения цирроза. Пациентов случайным образом распределяют в 1 из 2 лечебных групп:

1. LOPA + стандартное лечение (SoC).
2. Плацебо + SoC.

5 [0046] Пациентов распределят по лечебным группам в соотношении 1:1 при помощи интерактивной телефонной/веб системы ответа (IXRS) путем стратификационной рандомизации в соответствии с 3 факторами:

- Применение рифаксими́на (да или нет)
- Стадия 2 по шкале HEST или стадия 3 и стадия 4 по шкале HEST.
- Класс C по шкале Чайлда-Пью (C-P) или классы A и B.

10 [0047] Лечение выраженной ГЭ путем введения лактулозы ± рифаксими́на в качестве стандартного лечения (SoC) должно проводиться в соответствии с клинической оценкой исследователя и обычной институциональной практикой. Пациенты могут находиться в любом отделении больницы в соответствии с их медицинским состоянием и обычной клинической очередности оказания медицинской помощи (т.е. для участия в  
15 данном исследовании пациентам не требуется находиться в определенном отделении, таком как отделение интенсивной терапии; любое место стационара, в том числе и отделение скорой медицинской помощи, приемлемо).

[0048] До 50% пациентов позволят получать рифаксими́н в качестве части SoC. Условия для включения рифаксими́на следующие:

- Пациенты, которые начинают или вносят изменение в лечение рифаксими́ном в течение 10 дней после скрининга, будут исключены.
- Пациенты, которые не получили ни одной дозы рифаксими́на в течение 10 дней до скрининга могут начать прием рифаксими́на в качестве части их лечения ГЭ. Для таких пациентов лечение рифаксими́ном должно быть начато в то же время, что и начало проведения лечения в рамках исследования в день 1.

25 [0049] Исследование будет включать следующие периоды исследования:

[0050] *Скрининг/Рандомизация/Период исходной оценки.* После того, как пациенты, у которых диагностировали выраженную ГЭ, получили минимум 6 часов лечения SoC лактулозой ± рифаксими́ном (при условии, что не начинали введение доз и не изменяли дозу в течение 10 дней до начала скрининга), могут быть начаты действия по  
30 скринингу с письменного информированного согласия. Скрининг и исходная оценка должны быть завершены как можно быстрее, чтобы пациенты могли начать получать лечение в рамках исследования как можно раньше и **в течение приблизительно 24 часов** после времени диагностирования выраженной ГЭ. В процессе скрининга будут проводить оценки и процедуры, а также будут осуществлять сбор информации для определения

пригодности пациента к участию в исследовании и установления исходной информации о пациенте. После завершения всех процедур по скринингу пациентов рандомизируют для лечения.

**[0051] Период лечения.** Пациентов рандомизируют в соотношении 1:1 для получения либо LOPA + SoC либо плацебо + SoC в течение периода до 5 дней (120 часов). Для данного исследования планируют следующий режим введения доз:

- Первые 24 часа лечения (от 0 до менее 24 часов)
  - **Ударная доза (LD):** 6 часов внутривенной инфузии, содержащей 20 г LOPA + SoC или плацебо + SoC (от 0 до 6 часов)
  - **Промежуточная доза:** 18 часов внутривенной инфузии, содержащей 15 г LOPA + SoC или плацебо + SoC (от 6 до 24 часов) сразу после начальной LD.
- Остальная часть лечения (от не менее 24 часов до не более 120 часов)
  - **Поддерживающая доза:** в течение до 4 дней (от 24 часов до 120 часов) непрерывные внутривенные инфузии 15 г LOPA + SoC или плацебо + SoC со скоростью 15 г за 24 часа.

**[0052]** Время начала введения инфузии определяют как время 0 (день 1) и продолжают в течение 120 часов (День 5). Период лечения включает в себя оценку эффективности, безопасности и ФК. Инфузию препарата прекращают по меньшей мере за 3 часа до выписки из больницы. Тем не менее, пациенты, которых выписали из больницы до Дня 5 (120 часов) непрерывного лечения в рамках исследования (как необходимо с медицинской точки зрения), не получают полные 120 часов предполагаемого лечения. Оценку окончания лечения (ЕОТ) проводят после окончания введения последней инфузии. Завершающая оценка должна быть представлена в течение 3 часов после окончания введения последней инфузии ( $\pm 1$  час). Ожидается, что все пациенты получат оценку об окончании лечения (ЕОТ) (включая тех, которые не получили полные 120 часов предполагаемого лечения).

**[0053]** Для обеспечения безопасности, подвергают мониторингу концентрации аммиака в венозной крови и концентрации перуксусной кислоты (РАА) в то время, как пациент получает лечение исследуемым препаратом. Данные о концентрации РАА и аммиака проверяют независимые демаскированные медицинские наблюдатели на постоянной основе. Независимый демаскированный медицинский наблюдатель может уведомить спонсора о необходимости созыва внеочередного совещания по анализу безопасности с IDSMB в соответствии с планами по мониторингу безопасности.

**[0054]** Для осуществления первичного анализа для достижения 85% мощности требуется, как минимум, 216 пациентов с достигнутым к концу лечения (ЕОТ) клиническим ответом Чайлда-Пью класса А или В; однако предполагается включение в данное исследование по меньшей мере 360 пациентов (по 180 в группе) с характеристикой класс А или В по шкале Чайлда-Пью. Для исследования безопасности и эффективности лечения в рамках проводимого исследования у популяции пациентов с характеристикой класс С по шкале Чайлда-Пью, дополнительно включают 40 пациентов с подобным классом. Хотя общий размер выборки для данного исследования по оценкам составляет 400, набор в исследование может продолжаться и после набора 400, пока не будет наблюдаться 216 клинических явлений в популяции с классом А и В по шкале Чайлда-Пью.

**[0055]** Продолжительность исследования от первого визита первого пациента до последнего визита последнего пациента будет зависеть от возможности мест проведения исследования идентифицировать и набирать подходящих пациентов. Ожидают, что полное завершение исследования занимает приблизительно от 30 до 36 месяцев от момента рандомизации первого пациента.

**[0056]** *Период последующего наблюдения.* После завершения оценки ЕОТ, пациенты вступают в период последующего наблюдения (F/U) данного исследования, который проводится в течение до 30 дней. Период F/U включает в себя оценку безопасности. Всех пациентов возвращают в участок проведения исследования для двух посещений F/U, которые обычно проводят в День 14 ( $\pm 2$  дня) и День 30 ( $\pm 2$  дня).

**[0057]** Для пациентов, которые госпитализированы в течение 24 часов или более после конечной ЕОИ, проводят дополнительные оценки эффективности и безопасности в двух временных точках: через 24 часа после конечной ЕОИ и во время перед выпиской из больницы, если применимо.

**[0058]** Пациенты могут принимать участие в исследовании в общей сложности в течение до приблизительно 5 недель. Участие пациента в исследовании считают завершенным после завершения последней оценки последующего наблюдения. Исследование включает в себя период скрининга/период исходной оценки/период рандомизации, которые занимают до 24 часов, период лечения, который занимает 5 дней (до 120 часов или ЕОТ), и период последующего наблюдения (F/U), занимающий 30 дней.

**[0059]** Пациентам, участвующим в дополнительном исследовании интервала QTc, проводят оценку ЭКГ в 12 отведениях в трех повторностях во временных точках, указанных в графике событий исследования для дополнительного исследования QTc

(таблица 1). ЭКГ для основного исследования и дополнительного исследования QTc записывают с помощью цифрового устройства, записывающего ЭКГ. При проведении ЭКГ пациенты должны находиться в положении лежа на спине с минимальной активностью во время процедуры в течение 10 минут. Временные точки для ЭКГ в соответствии с графиком полностью совпадают с временными точками для ФК в плазме. В таких случаях, ЭКГ должны регистрироваться прежде других измерений жизненно важных показателей, взятия крови и приемов пищи.

Таблица 1: График дополнительного исследования QTc

Период исследования/ Момент времени	В течение 24 ч до SOI			Период лечения До дня 5 (120 ч) ± 2ч										Окончание лечения	Последующее наблюдение				
	День	0			1			2	3	4	5	24 ч после EOI и до выписки	14		30				
Оценка/ Процедура	Скрининговая оценка – 22 ч	Рандомизация – 2 ч	30 мин перед SOI	15 мин перед SOI	SOI			3 ч ± 30 мин	Конеч LD 6 ч ± 30 мин	9 ч ± 1 ч	12 ± 2 ч	24 ± 2 ч	48 ч ± 2 ч	72 ± 2 ч	96 ± 2 ч	120 ч ± 2 ч	Дополнительное F/U (только для все еще госпитализированных пациентов > 24 ч после EOI)	Посещение F/U для оценки безопасности (± 2 дня)	Посещение F/U для оценки безопасности (± 2 дня)
ЭКГ <sup>a</sup>			X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
ФК (Центральная лаборатория) <sup>b</sup>					X <sup>c</sup>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			

ЭКГ: электрокардиограмма; Д: день; EOI: конец инфузии; EOT: конец лечения; F/U: последующее наблюдение; ч: час; LD: ударная доза; мин: минуты; ФК: фармакокинетика; SOI: начало инфузии.

ЭКГ в трех повторностях будут оцениваться на исходном уровне (за 30 мин и 15 мин до SOI); через 3 ч ± 30 мин, 6 ч ± 30 мин, 9 ч ± 1 ч, 12 ч ± 2 ч; 24 ч ± 2 ч, 48 ч ± 2 ч, 72 ч ± 2 ч, 96 ч ± 2 ч и 120 ч ± 2 ч после SOI; через 8 ч (± 4 ч) после окончательного EOI (посещения EOT). Исходный уровень будет представлять собой среднее 2 временных точек ЭКГ до SOI. ЭКГ должны быть зарегистрированы до заборов крови и приемов пищи.

**[0060]** Центральная лаборатория выбирает ЭКГ в 3 повторностях в течение 1-2 минут от номинальных моментов времени для анализа. Фактическое время введения доз сообщается центральной лаборатории ЭКГ. Частоту сердечных сокращений и интервалы QT, RR, QRS и PR на исходном уровне и после введения доз измеряют в слепом режиме. QTc рассчитывают при помощи полученных вручную завышенных значений QT с применением метода корректировки Фредерика.

**[0061]** В каждую из двух временных точек до введения дозы (30 минут и 15 минут до начала введения инфузии (SIO)) одно значение QTcF определяют путем

выведения среднего значения кривых ЭКГ в трех повторностях, полученных для такой отдельной временной точки. Индивидуальное значение QTcF в каждой из двух временных точек до введения препарата усредняют, и результат будут считать исходным QTcF. Изменение значений QTcF от исходного уровня ( $\Delta$ QTcF) оценивают с помощью

5 [0062] В каждой predeterminedенной временной точке выбранных ЭКГ после введения лекарственного препарата, отдельное значение QTcF определяют усреднением данных в трех повторностях, полученных от данной индивидуальной временной точки. Индивидуальные значения QTcF в каждой временной точке используют для анализа

10 QTcF. Переменные QTс, которые будут определяться для дополнительного исследования QTс, приведены в таблице 2, представленной ниже.

Таблица 2. Переменные дополнительного исследования QTс

Переменная	Описание	Формула или метод
QTcF	Частота сердечных сокращений - скорректированный интервал QT в каждой временной точке	Метод корректировки Фредерика
Исходный QTcF	Определяют до SOI	Среднее значений QTcF, определенных в каждой из двух временных точек до введения препарата (всего 6 кривых)
$\Delta$ QTcF	Отклонение от исходного уровня QTcF	Значение QTcF в конкретной временной точке минус исходный уровень QTcF

QTcF: Интервал QT с поправкой на частоту сердечных сокращений в соответствии с методом Фредерика; SOI: начало инфузии (т.е. время 0).

15 [0063] В дополнение к стандартным критериям исключения, раскрытым в патенте США с сер. № 62/916,159 (который полностью включен во всей полноте посредством ссылки), из дополнительного исследования QT исключают следующих

20 пациентов: 1) тех, у которых при проведении скрининга показания QTcF  $\geq$  500 мс; 2) тех, кто имеет относительный фактор риска удлинения интервала QT (например, гипокалиемию, гипомагниемию, врожденный синдром удлиненного интервала QT, проведение параллельной терапии лекарственными средствами, удлиняющими QT, описанными в настоящей документации; 3) тех, кто имеет подозреваемый острый

25 инфаркт миокарда, подтвержденный серией повышенных значений тропонина I вместе с измененными или новыми сигналами на ЭКГ (примечание: пациентам, у которых при проведении скрининга было замечено повышение уровня тропонина I, следует проводить серийный анализ уровней тропонина I каждые 3 часа и проводить ЭКГ для того, чтобы исключить ишемию миокарда. Устойчивое или имеющее тенденцию к росту повышение

серийных уровней тропонина I и измененными или новые изменения на ЭКГ могут указывать на ишемию миокарда и требовать обращения к кардиологу).

5 [0064] Если после начала лечения в рамках исследования обнаруживают клинически значимые изменения в работе сердца (включая, но без ограничения, отклонения QTcF от исходного уровня), исследователь или квалифицированное уполномоченное лицо заказчика определяет, сможет ли пациент дальше принимать участие в исследовании и нужны ли какие-либо изменения в лечении или дозе.

#### Анализ ЭКГ

10 [0065] Частота сердечных сокращений, интервалы QT и QTc с течением времени перечислены для каждого пациента по группе лечения. Измерения QTcF обобщают по группам лечения и временным точкам. Строят графики зависимости изменения QTcF относительно его исходного уровня от времени. В дополнение, представляют следующие категориальные анализы для интервала QTcF для каждой группы лечения в виде числа и процентного количества пациентов, удовлетворяющих  
15 каждому из следующих критериев (т.е. клинически значимое значение, отклоняющееся от нормы) при ЕОТ и окончании исследования (EOS).

[0066] Абсолютное удлинение интервала QTcF:

- Интервал QTcF у мужчин > 450 мс.
- Интервал QTcF у женщин > 480 мс.
- Интервал QTcF > 500 мс.

Отклонения показаний QTcF от исходных до введения дозы препарата:

- Увеличение интервала QTcF от исходного > 30 мс.
- Увеличение интервала QTcF от исходного > 60 мс.

25 [0067] Также суммируют изменения других параметров ЭКГ по сравнению с исходными, такие как частота сердечных сокращений, интервал PR и продолжительность QRS, а также новые морфологии ЭКГ.

30 [0068] Дополнительные категориальные анализы интервала PR и интервала QRS включают число и процентное количество пациентов, удовлетворяющих каждому из следующих критериев в каждую временную точку ЭКГ, предусмотренную графиком:

- Интервал QRS > 120 мс и на 25% выше исходного уровня.
- Интервал PR > 200 мс и на 25% выше исходного уровня.

#### Пример 2

35 [0069] В данном примере было проведено рандомизированное, двойное слепое плацебо-контролируемое международное исследование на 132 участках для оценки

орнитина фенилацетата (OP) среди пациентов, госпитализированных с циррозом печени, гипераммониемией и выраженной гепатоэнцефалопатией (OHE) стадии  $\geq 2$ , определяемой с помощью инструмента для определения стадии гепатоэнцефалопатии (HEST), как показано в таблице А. Для соответствия критериям для включения в исследование как

5 гепатоэнцефалопатия стадии 2, при скрининге и оценке исходного состояния должны присутствовать и астериксис, и  $\geq 1$  ошибок на 5 сигнальных вопросов. Для регистрации ответа от гепатоэнцефалопатии после начала введения инфузии препарата в рамках исследования, пациентов классифицировали как имеющих улучшение до стадии 0/1, если только прошел астериксис, и на все 5 вопросов были даны правильные ответы.

10 **[0070]** Пациенты, соответствующие критериям включения, представляли собой мужчин или небеременных женщин в возрасте 18-75 лет с циррозом печени (либо предполагаемым, либо установленным), госпитализированных с острой ГЭ, проявленной при проведении скрининга ( $\geq 12$  часов после постановки диагноза ГЭ в больнице, чтобы

15 предотвратить включение пациентов, у которых в течение 12 часов наблюдался бы ответ только на оказание стандартного лечения [например, на лактулозу]) и при оценке исходного состояния (в 1 день исследования и при рандомизации).

**[0071]** Лечение (начало введения инфузии) должно быть начато в течение  $\leq 1$  часа ( $\pm 15$  минут) после рандомизации. ГЭ оценивали по шкале HEST, шкале комы Глазго и по журналу, определяющему изменения ориентации (MO-log, англ. modified-orientation

20 log) перед началом введения инфузии, ежедневно во время инфузии (в 7 утра и 5 вечера,  $\pm 1$  час), через 3 часа после окончания введения инфузии и в день 19 (спустя 2 недели после окончания введения инфузии). Пациенты могут быть выписаны раньше, чем через 5 дней (120 часов) непрерывной инфузии, если это целесообразно с медицинской точки зрения. Оставшимся пациентам проводят повторную оценку параметров ГЭ через 24 часа

25 после окончания инфузии и непосредственно перед выпиской, если выписка случилась во время периода последующего наблюдения. Все пациенты совершили посещение последующего наблюдения через 2 недели после прекращения введения исследуемого препарата.

**[0072]** Непрерывные внутривенные инфузии орнитина фенилацетата или

30 плацебо (5% водный раствор декстрозы) осуществляли в течение  $\leq 5$  дней (500 мл/24 часа [20,8 мл/час] через отдельный периферический внутривенный катетер) в дополнение к SOC (например, лактулоза для достижения 2-3 позывов к дефекации с рифаксимином или без него) на основании клинической оценки исследователя и обычной институциональной практики. Пациентов, которым назначен орнитина фенилацетат, случайным образом

распределили на получение 1 из 3 доз (10, 15 или 20 г/д) согласно исходному показателю по шкале Чайлда-Пью (40, 30 или 20 мг/мл для 4-6, 7-9 или 10-12 точек, соответственно, с каждым элементом [асцит, общий билирубин, альбумин и международное нормализованное соотношение] в диапазоне от 1-3 точек при наличии ГЭ у всех 5 пациентов). Первая конечная точка представлена временем до подтвержденного клинического ответа при использовании инструмента для определения стадии гепатоэнцефалопатии в популяции пациентов с назначенным лечением, принявших хотя бы одну дозу препарата. Анализ безопасности включает в себя нежелательные явления (НЯ), лабораторные оценки, отклонение от исходного уровня по шкале MELD, показатели 10 жизненно важных функций и отклонения в электрокардиограмме, включая QTcF (интервал QT с корректировкой по методу Фредерика) и интервал PR.

**[0073]** Конечные точки безопасности оценивают по группе лечения и/или дозе препарата. Точный критерий Фишера используют для межгрупповых сравнений предпочтительных терминов НЯ, возникших после начала лечения (НЯПНТ), у пациентов 15 с  $\geq 1$  НЯПНТ, возникшим после начала лечения QTcF  $>30$  или  $>60$  мс, у пациентов с QTcF  $>450$  или  $>500$  мс, изменением относительно исходного уровня в интервале PR (увеличение на  $>25\%$ , если интервал PR  $>200$  мс), комплексом QRS (увеличение на  $>25\%$ , если комплекс QRS  $>100$  мс) и частотой сердечных сокращений на электрокардиограмме (снижение на  $>25\%$  от исходного уровня до  $<50$  уд./мин или увеличение на  $>25\%$  от 20 исходного уровня до  $>100$  уд./мин).

**[0074]** Хотя показатели не являются статистически значимыми по сравнению с плацебо, было отмечено, что несколько более высокая доля пациентов имела увеличение QTcF  $> 60$  мс в группе, получавшей лечение орнитина фенилацетатом, по сравнению с 25 плацебо (11% по сравнению с 7%, соответственно). У 15% и 8% пациентов, получавших орнитина фенилацетат и плацебо, соответственно, наблюдали абсолютный QTcF  $>500$  мс.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения или облегчения гипераммониемии у пациента, нуждающегося в этом, включающий:

5 проведение оценки или получение информации об исходном интервале QT  
пациента;  
введение пациенту первого количества орнитина фенилацетата в течение  
первого периода времени; и  
введение пациенту второго количества орнитина фенилацетата в течение  
10 второго периода времени;  
при этом первое количество орнитина фенилацетата составляет от  
приблизительно 10 г до приблизительно 30 г, а второе количество орнитина  
фенилацетата меньше первого количества.

2. Способ по п. 1, в котором исходный интервал QT определяют как среднее двух  
15 или более измерений интервалов QT до введения первого количества орнитина  
фенилацетата.

3. Способ по п. 3, в котором два измерения интервала QT проводят за 30 минут и  
15 минут до введения первого количества орнитина фенилацетата.

4. Способ по любому из пп. 1-3, дополнительно включающий проведение оценки  
20 или получение информации об изменении интервала QT относительно исходного  
интервала QT во время или после введения первого количества орнитина фенилацетата.

5. Способ по п. 4, в котором указанное изменение интервала QT представляет  
собой разницу между одним или более интервалами QT в течение первого периода  
времени и исходным интервалом QT.

25 6. Способ по п. 5, дополнительно включающий корректировку первого  
количества орнитина фенилацетата, когда указанное изменение интервала QT  
представляет собой увеличение более чем на 20% по сравнению с исходным интервалом  
QT.

7. Способ по п. 4, в котором изменение интервала QT представляет собой разницу  
30 между одним или более интервалами QT в течение второго периода времени и исходным  
интервалом QT.

8. Способ по п. 7, дополнительно включающий корректировку второго  
количества орнитина фенилацетата, когда изменение интервала QT представляет собой  
увеличение более чем на 20% по сравнению с исходным интервалом QT.

9. Способ по любому из пп. 1-8, в котором интервал QT измеряют по электрокардиограмме (ЭКГ).

10. Способ по любому из пп. 1-9, в котором интервал QT корректируют по частоте сердечных сокращений при использовании формулы Фредерика (QTcF).

5 11. Способ по п. 10, в котором оцененный исходный QTcF составляет менее 500 мс.

12. Способ по любому из пп. 1-11, дополнительно включающий получение информации или полученную ранее информацию о том, имеет ли пациент один или более факторов риска удлинения QT до введения первого количества орнитина фенилацетата.

10 13. Способ по п. 12, в котором факторы риска удлинения QT включают гипокалиемию, гипوماгниемию, врожденный синдром удлиненного интервала QT, подозреваемый или фактический острый инфаркт миокарда или параллельную терапию одним или более лекарственными средствами, удлиняющими QT, или их комбинации.

15 14. Способ по п. 12 или 13, в котором у пациента нет гипокалиемии, гипوماгниемии или врожденного синдрома удлиненного интервала QT.

15. Способ по п. 12 или 13, в котором пациенту не вводят параллельно никакого лекарственного средства, удлиняющего QT.

20 16. Способ по п. 13, в котором подозреваемый острый инфаркт миокарда определяют по повышенным значениям тропонина I в сочетании с изменяющимися или новыми сигналами на ЭКГ.

17. Способ по п. 16, в котором пациент имеет уровень тропонина I (TnI) в диапазоне от 0 до приблизительно 0,4 нг/мл.

18. Способ лечения или облегчения гипераммониемии у пациента, нуждающегося в этом, включающий:

25 получение информации или полученную ранее информацию о параллельно проводимой пациенту терапии одним или более лекарственными средствами, удлиняющими интервал QT;

введение пациенту первого количества орнитина фенилацетата в течение первого периода времени; и

30 введение пациенту второго количества орнитина фенилацетата в течение второго периода времени;

при этом первое количество орнитина фенилацетата составляет от приблизительно 10 г до приблизительно 30 г, а второе количество орнитина фенилацетата меньше первого количества.

19. Способ лечения или облегчения гипераммониемии у пациента, нуждающегося в этом, включающий:

введение пациенту первого количества орнитина фенилацетата в течение первого периода времени; и

5 введение пациенту второго количества орнитина фенилацетата в течение второго периода времени, при этом первое количества орнитина фенилацетата составляет от приблизительно 10 г до приблизительно 30 г, и второе количество орнитина фенилацетата меньше первого количества; и при этом пациент параллельно не принимает одно или более лекарственных средств, удлиняющих интервал QT.

10 20. Способ по п. 13, 18 или 19, в котором лекарственные средства, удлиняющие интервал QT, выбраны из группы, состоящей из амиодарона, анагрелида, мышьяка триоксида, астемизола, азитромицина, бепридила, хлорохина, хлорпромазина, цилостазола, ципрофлоксацина, цизаприда, циталопрама, кларитромицина, кокаина, 15 дизопирамида, дофетилида, домперидона, донепезила, дронедаарона, дроперидола, эритромицина, эсциталопрама, флекаинида, флуконазола, гатифлоксацина, грепафлоксацина, галофантрина, галоперидола, ибогаина, ибутилида, левофлоксацина, левомепромазина (метотримепразина), левометадила ацетата, левосульпирида, мезоридазина, метадона, моксифлоксацина, ондансетрона, оксалиплатина, папаверина 20 HCL (для внутрикоронарного введения), пентамидина, пимозиды, пробукола, прокаинамида, пропофола, хинидина, рокситромицина, севофлурана, соталола, спарфлоксацина, сульпирида, сультоприда, терфенадина, теллапревира, терлипрессина, теродилина, тиоридазина и вандетаниба.

21. Способ по п. 13, 18 или 19, в котором лекарственные средства, удлиняющие 25 интервал QT, выбраны из группы, состоящей из амантадина, амисульприда, амитриптилина, амфотерицина В, атазанавира, бендрофлуметиазида, бендрофлуазида, хлоральгидрата, дифенгидрамина, доксепина, эзомерпазола, фамотидина, флуоксетина, флувоксамина, галантамина, гареноксацин, гидроксихлорохина, гидроксизина, индапамида, итраконазола, ивабрадина, кетоконазола, лоперамида, метоклопрамида, 30 метолазона, метронидазола, нелфинавира, оланзапина, омепразола, пароксетина, пиперациллина, тазобактама, позаконазола, пропафенона, кветиапина, хинина сульфата, ранолазина, сертралина, солифенацина, тразодона, торсемида (торасемида), вориконазола и зипрасидона.

22. Способ по п. 13,18 или 19, в котором лекарственные средства, удлиняющие интервал QT, выбраны из группы, состоящей из алфузозина, апоморфина, арипипразола, артемимола, пиперахина, азенапина, атомoksetина, бедаквилина, бендамустина, бенперидола, бетриксабана, бортезомиба, бозутиниба, бупренорфина, кабозантиниба, 5 капецитабина, церитиниба, клофазимины, кломипрамина, клозапина, кризотиниба, циамемазина (циаемпромазина), дабрафениба, дазатиниба, дегареликса, деламанида, дезипрамина, деутетрабеназина, дексмететомидина, доласетрона, эфавиренза, элиглустата, эпирубицина, эрибулина мезилата, эзогабина (ретигабина), фелбамата, финголимода, фторурацила (5-ФУ), флупентиксола, гемифлоксацина, гранисетрона, 10 гидрокодона, илоперидона, имипрамина (мелипрамина), инотузумаба озогамидина, исрадипина, кетансерина, лапатиниба, ленватиниба, лития, лопинавира, ритонавира, мелперона, мидостаурина, мифепристона, мирабегрона, миртазапина, моэксиприла, гидрохлоротиазида, нецитумумаба, никардипина, нилотиниба, норфлоксацина, нортриптилина, нусинерсена, офлоксацина, осимертиниба, окситоцина, палиперидона, 15 палоносетрона, панобиностата, пасиреотида, пазопаниба, липидных микросфер перфлутрена, перфеназина, пилсикаинида, пимавансерина, пипамперона, примахина фосфата, прометамина, протипендила, рибоциклиба, рилпивирин, респеридона, ромидепсина, саквинавира, сертиндола, сорафениба, сунитиниба, такролимуса, тамоксифена, телаванцина, телитромицина, тетрабеназина, тиаприда, типирацила, 20 трифлуридина, тизанидина, толтероидина, торемифена, трамадола, тримипрамина, трописетрона, валбеназина, вardenафила, вемурафениба, венлафаксина, вориностата и зотепина.

23. Способ по любому из пп. 18-22, дополнительно включающий проведение оценки или получение информации об изменении интервала QT во время введения 25 первого количества или второго количества орнитина фенилацетата по сравнению с исходным интервалом QT до введения первого количества орнитина фенилацетата.

24. Способ по п. 23, дополнительно включающий корректировку первого количества орнитина фенилацетата, когда изменение интервала QT представляет собой увеличение более чем на 20% по сравнению с исходным интервалом QT.

30 25. Способ по п. 23, дополнительно включающий корректировку второго количества орнитина фенилацетата, когда изменение интервала QT представляет собой увеличение более чем на 20% по сравнению с исходным интервалом QT.

26. Способ по любому из пп. 1-25, в котором первое количество орнитина фенилацетата составляет приблизительно 20 г, и первый период времени составляет приблизительно 6 часов.

5 27. Способ по любому из пп. 1-26, в котором второе количество орнитина фенилацетата составляет приблизительно 15 г, и второй период времени составляет приблизительно 18 часов.

28. Способ по любому из пп. 1-27, в котором второе количество орнитина фенилацетата вводят сразу после завершения введения первого количества орнитина фенилацетата.

10 29. Способ по любому из пп. 1-28, дополнительно включающий введение третьего количества орнитина фенилацетата сразу после завершения введения второго количества орнитина фенилацетата в течение третьего периода времени.

15 30. Способ по п. 29, в котором третий период времени составляет приблизительно 4 дня, и третье количество орнитина фенилацетата, вводимое за сутки (24 часа), является таким же или меньше второго количества орнитина фенилацетата.

31. Способ по п. 29 или 30, дополнительно включающий проведение оценки или получение информации об изменении интервала QT по сравнению с исходным интервалом QT во время или после введения третьего количества орнитина фенилацетата.

20 32. Способ по п. 31, в котором изменение интервала QT определяют как разницу между одним или более интервалами QT в течение третьего периода времени и исходным интервалом QT.

33. Способ по п. 32, дополнительно включающий корректировку третьего количества орнитина фенилацетата, когда изменение интервала QT представляет собой увеличение более чем на 20% по сравнению с исходным интервалом QT.

25 34. Способ по любому из пп. 1-33, в котором орнитина фенилацетат вводят путем непрерывной внутривенной инфузии.

35. Способ по любому из пп. 1-34, в котором пациент также получает стандартное лечение.

30 36. Способ по п. 35, в котором стандартное лечение включает лактулозу с рифаксимином или без него.

37. Способ по любому из пп. 1-36, в котором пациент имеет цирроз печени, печеночную недостаточность, острое заболевание печени, хроническое заболевание печени, портальную гипертензию или нарушение цикла мочевины.

38. Способ по любому из пп. 1-37, в котором пациент страдает или страдал от одного или более эпизодов гепатоэнцефалопатии.