(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202292994 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.02.13

(22) Дата подачи заявки
2021.04.15

(51) Int. Cl. ***A61K 31/195*** (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ L-ТРИЙОДТИРОНИН (Т3), ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ТКАНЕВОЙ ГИПОКСИИ И СЕПСИСА

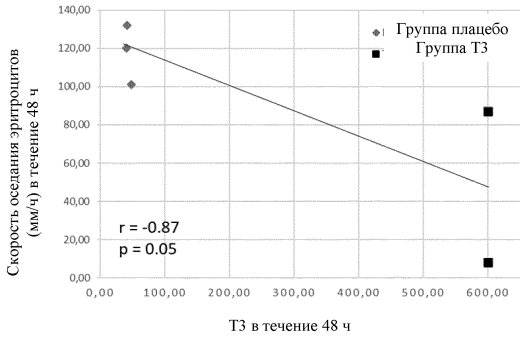
(31) **20200100200; 20200100695; 20210100216**
(32) **2020.04.21; 2020.11.23; 2021.03.29**
(33) **GR**
(86) **PCT/GR2021/000019**
(87) **WO 2021/214497 2021.10.28**

(71) Заявитель:
ЮНИ-ФАРМА КЛЕОН ЦЕТИС ФАРМАСЬЮТИКЛ ЛАБОРАТОРИЗ С.А.; ЦЕТИ ЮЛИЯ (GR)

(72) Изобретатель:
Пантос Константинос, Мурузис Иорданис (GR)

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

(57) Изобретение относится к композиции, включающей L-трийодтиронин или его фармацевтически приемлемую соль, предназначенную для применения при лечении воспалительного ответа или одно- или мультиорганной дисфункции, включая почки, печень, головной мозг, легкие, сердце, желудочно-кишечный тракт, кроветворную систему и/или свёртывающую систему, которые вызваны продолжительной гипоксией и микрососудистой дисфункцией у пациентов, страдающих от сепсиса, коронавирусной инфекции, рака, тяжелой травмы, и/или после трансплантации сердца и/или других органов.



202292994 A1

202292994 A1

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ L-ТРИЙОДТИРОНИН (Т3), ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ТКАНЕВОЙ ГИПОКСИИ И СЕПСИСА

Описание настоящего изобретения

Настоящее изобретение относится к композиции, содержащей L-трийодтиронин или его фармацевтически приемлемую соль, для применения для лечения воспалительного ответа и одно- или мультиорганной дисфункции, включая почки, печень, головной мозг, легкие, сердце, желудочно-кишечный тракт, кроветворной и/или свертывающую систему, которые вызваны продолжительной гипоксией и микрососудистой дисфункцией у пациентов, страдающих от сепсиса, коронавирусной инфекции, рака, тяжелой травмы и/или после трансплантации сердца и/или других органов.

Микрососудистая дисфункция является частой причиной тканевой гипоксии, развивающейся на клеточном уровне при нескольких критических клинических состояниях, и вызывающей серьезные осложнения, приводящие к дисфункции и недостаточности одного или нескольких жизненно важных органов (Dekker NAM et al, Microvascular Alterations During Cardiac Surgery Using a Heparin or Phosphorylcholine-Coated Circuit. J. Cardiothorac. Vasc. Anesth. 34 (4): 912-919 (2020)). Продолжительная гипоксия, часто приводящая к повреждению органов, возникает из-за системного или локального несоответствия между доставкой кислорода и потребностью тканей, несмотря на нормальный кровоток в органах. Этот ответ часто возникает, даже если сердечный выброс и оксигенация крови восстановлены до нормального уровня (разобщение макро- и микроциркуляции).

Продолжительная микрососудистая дисфункция и тканевая гипоксия, которые регистрируются при повышенном уровне лактата в крови, приводят к мультиорганной недостаточности у больных с сепсисом (повреждение почек, печени и сердца) и связаны с повышенной смертностью у этих больных (Sakr Y et al, Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock. Crit Care Med. 32 (9): 1825-1831 (2004)).

Высокий уровень лактата вследствие гипоксии также связан с плохим исходом у пациентов, которые находятся в других критических состояниях, таких как состояния после операции на сердце (Maillet JM et al, Frequency, risk factors, and outcome of hyperlactatemia after cardiac surgery. Chest 123: 1361-1366 (2003)) и повреждения после множественной травмы (Abramson D et al, Lactate clearance and survival following injury. J. Trauma. 35: 584-588 (1993)).

Тканевая гипоксия также играет ключевую роль в развитии раковых клеток. Гипоксия способствует выживанию клеток и распространению опухолей. Роль гипоксии является двойственной: она способствует ангиогенезу, чтобы обеспечить быстрорастущую опухоль кислородом и питательными веществами, и в то же время способствует выживанию и пролиферации раковых клеток. Однако сосуды из-за такого ангиогенеза в большинстве случаев становятся аномальными и незрелыми, часто наблюдается протекание жидкости, приводящее к отеку и последующему сохранению гипоксии, что создает порочный круг между гипоксией и ростом опухоли (Muz et al, The role of hypoxia in cancer progression, angiogenesis, metastasis, and resistance to therapy, Hypoxia 3: 83-92 (2015)). Эти данные свидетельствуют о том, что новые методы лечения гипоксии могут разорвать этот порочный круг и могут быть направлены против роста опухоли, а также метастазирования раковых клеток.

Операции на сердце, такие как аортокоронарное шунтирование, часто связаны с нарушениями микрососудистой перфузии, которые сохраняются даже в течение 72 ч после операции. Такая микрососудистая дисфункция приводит к тканевой гипоксии и может играть важную роль в развитии послеоперационной сердечной недостаточности, приводящей к длительному пребыванию в стационаре. Начало операции шунтирования также связано с немедленным снижением микрососудистой перфузии из-за острого снижения плотности капилляров, в основном вызванного системной воспалительной реакцией и гемодиализом, приводящим к эндотелиальной дисфункции. Кроме того, шунтирование способствует активации эндотелия, что приводит к повышению проницаемости сосудов и просачиванию (протеканию), что приводит к формированию отека, отеку тканей и дальнейшему ухудшению гипоксии (Dekker NAM et al, Postoperative microcirculatory perfusion and endothelial glycocalyx shedding following cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. Anesthesia

74:609-618 (2019)). Новые методы лечения, направленные на профилактику и лечение микрососудистой дисфункции и тканевой гипоксии во время кардиохирургических операций, могут иметь важное значение для улучшения результатов лечения пациентов.

Микрососудистая дисфункция и развитие тканевой гипоксии с последующим длительным повреждением тканей также играют важную роль в случаях, когда требуется экстракорпоральное поддержание жизненно важных органов, например, при трансплантации сердца. В основном, сохранение сердца в случаях трансплантации можно обеспечить с использованием теплой перфузии со специальными питательными растворами вместо использования холодного раствора для консервации. Тепловая перфузия сердца представляет собой новый и многообещающий подход, однако такая перфузия часто приводит к длительной микрососудистой дисфункции и тканевой гипоксии, несмотря на успешное поддержание коронарной перфузии и диастолической и систолической дисфункции левого желудочка. Разработанные недавно технологические достижения значительно улучшили эффекты непрерывной перфузии теплой крови *ex vivo* за счет снижения потребности в ишемии миокарда при операциях на трансплантатах и имплантатах, а также при операциях на сердце. Клинические испытания с использованием этой новаторской технологии свидетельствуют о ее безопасности и эффективности, однако она все еще значительно ограничена из-за развития микрососудистой дисфункции, тканевой гипоксии и последующего длительного повреждения тканей.

Сепсис представляет собой сложное заболевание, которое можно описать как острую ответную реакцию организма на инфекцию, часто связанное с острой мультиорганной дисфункцией и высокой смертностью. Сепсис вызывает более 2,8 миллионов летальных исходов во всем мире в год, что составляет 5-6% от общих затрат системы здравоохранения на госпитализацию. Всемирная организация здравоохранения и Всемирный саммит здравоохранения в 2017 г. определили сепсис в качестве глобального приоритета здравоохранения, приняв ряд предложений и мер по улучшению его профилактики, диагностики и лечения.

Согласно рекомендациям, лечение сепсиса следует начинать как можно раньше после постановки диагноза. В течение первого часа следует обеспечить

прием соответствующих антибиотиков и в то же время следует обеспечить получение соответствующих образцов культуры крови. Стабилизацию гемодинамики следует обеспечить в течение первого часа при введении растворов кристаллоидов и при необходимости при использовании инотропно-вазоактивных средств (норадреналин, дофамин, адреналин). Однако, несмотря на стабилизацию макроциркуляции и восстановления содержания кислорода в крови, сепсис нередко заканчивается мультиорганной недостаточностью вследствие микрососудистых нарушений и гипоксии на клеточном уровне. Накопление лактата, несмотря на восстановление макроциркуляции, тесно связано со смертностью и имеет высокое прогностическое значение. Уровни лактата представляют собой важный индикатор как тканевой ишемии на клеточном уровне, так и повреждения микроциркуляции. Кортикостероиды могут ингибировать неадекватный воспалительный ответ связанный с сепсисом, однако последние данные свидетельствуют о том, что они не оказывают существенного влияния на выживаемость. Таким образом, гидрокортизон рекомендуется только тогда, когда гемодинамическую нестабильность, вызванную сепсисом, нельзя адекватно устранить с помощью жидких и вазоактивных препаратов.

Сепсис также может вызывать вторичные повреждения органов. В частности, у 40-50% пациентов с сепсисом развивается почечная недостаточность, у 35% печеночная недостаточность, у 6-9% вторичная дыхательная недостаточность, у 34% вторичная лейкопения и подавление иммунного ответа, в то время как частота вторичных сердечных, церебральных и желудочно-кишечных расстройств может варьироваться. Сообщается также о вторичном повреждении свертывающей системы, ответственной за повышенную частоту тромбозов.

Сепсис может быть вызван различными инфекциями, такими как бактериальные (например, пневмококк, менингококк, золотистый стафилококк, гемофильная палочка, синегнойная палочка и т.д.), вирусные (например, грипп, лихорадка Эбола, Коксаки, SARS-Cov-2 и т.д.), паразитарные (например, шистосомы, амебы и т.д.), а также грибковые (например, аспергиллы, криптококки, гистоплазмы и т.д.) (O'Brien J.M. et al, Sepsis. Am. J. Med. 120:1012 -1022 (2007)). Респираторные и внутрибрюшинные инфекции являются наиболее

распространенными ассоциированными очагами инфекции после мочевыделительной системы, центральной нервной системы и мягких или костных тканей. В некоторых случаях инфекцию можно обнаружить в крови простым методом или ее можно связать с травмами или ожогами (Klouwenberg PK. Classification of sepsis, severe sepsis and septic shock: the impact of minor variations in data capture and definition of SIRS criteria. Intensive Care Med 38:811–819 (2012)).

Механизмы, связанные с вызванным сепсисом повреждением клеток и органной дисфункцией, до конца не изучены и продолжают оставаться активной областью научных исследований. Ишемия тканей развивается из-за системного или местного нарушения баланса между транспортом кислорода и потребностью тканей в кислороде. Таким образом, основными причинами сепсис-индуцированной мультиорганной недостаточности являются снижение перфузии и оксигенации органов и микрососудистая дисфункция, приводящая к гипоксии на клеточном уровне даже после видимого восстановления стабильной системной гемодинамики.

Важно отметить, что даже после агрессивного восстановления кровообращения у септических пациентов за счет достижения нормального или высокого сердечного выброса тканевая перфузия на клеточном уровне остается во многом проблематичной. Это свидетельствует о том, что вызванная сепсисом тканевая гипоксия по существу является проблемой микроциркуляции крови. Действительно, перфузия мелких сосудов тесно связана с прогнозом сепсиса.

В ряде исследований было установлено, что тканевая гипоксия, которая регистрируется как недостаточный клиренс лактата в крови в первые часы выздоровления больного, связана с мультиорганной недостаточностью и повышенной летальностью (Nguyen HB et al, Early lactate clearance is associated with biomarkers of inflammation, coagulation, apoptosis, organ dysfunction and mortality in severe sepsis and septic shock. J. Inflam. 7:6 (2010)). В других исследованиях было установлено, что существует строгая корреляция между улучшением уровня лактата в первые 6 ч и последующим улучшением биомаркеров крови в течение 72 ч, а также улучшением мультиорганной дисфункции. Следует отметить, что клиренс лактата в значительной степени связан с улучшением микроциркуляции. Эти данные свидетельствуют о том, что

тканевая гипоксия является основным фактором, играющим важную роль в патофизиологических механизмах сепсиса при мультиорганной недостаточности, а не феноменом терминальной стадии. Интересно отметить, что тканевая гипоксия при тяжелой форме сепсиса также связана с повышенным апоптозом. В частности, уровень каспазы-3, ключевого индикатора пути апоптоза, значительно выше через 72 ч у пациентов с сепсисом и сниженным клиренсом лактата по сравнению с пациентами с повышенным клиренсом лактата. Кроме того, тканевая гипоксия, по-видимому, является предшественником претромботического состояния при тяжелой форме сепсиса, поэтому любое лечение тканевой гипоксии может вызвать обращение гиперкоагуляции.

Кроме того, при развитии сепсиса организм подвергается серьезному стрессу и развивается нейрогормональный ответ со значительными физиологическими последствиями, такими как изменение метаболизма гормонов щитовидной железы, что приводит к низким уровням Т3 в сыворотке крови при нормальных уровнях Т4 в менее тяжелых случаях или к низким уровням как Т3 так и Т4 в наиболее тяжелых случаях. Этот ответ известен как синдром нетиреоидного заболевания (NTIS) и, по-видимому, является важным прогностическим фактором выживания пациентов с сепсисом. Такая разрегуляция известна при тяжелых острых патологических состояниях, таких как сепсис, инфаркт миокарда и т.п., и связана с высокой смертностью при сепсисе (Padhi, R. et al, Prognostic significance of nonthyroidal disease syndrome in critically ill adult patients with sepsis.Int. J. Crit. Illn. Inj. Sci. 8:165-172 (2018). Кроме того, на модели лабораторных животных, генетически модифицированных для экспрессии пониженных уровней дейодиназы 2 (DIO2), которая регулирует синтез биологически активного Т3, был выявлен повышенный уровень дыхательной недостаточности на экспериментальной модели сепсиса (Ma Shwu-Fan et al, Type 2 Deiodinase and Host Responses of Sepsis and Acute Lung Injury, Am. J. Respir. Cell Mol. Biol., 45 (6):1203–1211 (2011)). На моделях сепсиса у крыс было установлено, что введение Т3 поддерживает функцию легких и синтез сурфактанта, уменьшает цитокиновый шторм и улучшает выживаемость (Yokoe T. et al, Triiodothyronine (T3) ameliorates the cytokine storm in rats with sepsis. Crit. Care 4:59 (2000)).

Таким образом, в настоящее время не существует эффективных методов лечения микрососудистой дисфункции и тканевой гипоксии, направленных на ограничение мультиорганного поражения вследствие сепсиса или других патологических состояний.

Особенно отсутствуют эффективные методы лечения микрососудистой дисфункции и тканевой гипоксии, приводящие к регуляции воспалительной реакции и нормализации дисфункции сердечно-сосудистой и свертывающей систем, при сепсисе и других патологических состояниях, в частности при сепсисе, обусловленном коронавирусной инфекцией.

L-трийодтиронин (T3) уже проходит испытания в качестве лекарственного средства для пациентов в критическом состоянии за счет увеличения сердечного выброса и поддержания гемодинамики. Однако из-за широко распространенного мнения о том, что T3 может приводить к увеличению потребления кислорода и прогрессированию гипоксии, его применение ограничивается только лечением гипотиреоза. Даже в этом случае его редко используют при выборе в качестве второго лекарственного средства после левотироксина (Kaptein EM et al, Thyroid hormone therapy for postoperative nonthyroidal diseases: a systematic review and synthesis. J. Clin. Endocrinol. Metab. 95:4526–4534 (2010)). Кроме того, следует отметить, что в Общей характеристике лекарственного препарата (SmPC) для растворов L-трийодтиронина указано, что T3 противопоказан пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями или стенокардией и может использоваться с особой осторожностью для пациентов с ишемической болезнью сердца (www.medicines).org.uk/emc/product/2805/smpc#gref).

С другой стороны, потенциальный эффект раннего введения высоких доз TH (неотложное лечение) после индексного события уже был исследован на экспериментальных моделях ишемии-реперфузии с использованием изолированных препаратов сердца крысы. Таким образом, T3 вводимый в высоких дозах после реперфузии, улучшает постишемическое восстановление функции, и в то же время ограничивает апоптоз [Pantos C et al, Thyroid hormone improves postischaemic recovery of function while limiting apoptosis: a new therapeutic approach to support hemodynamics in the setting of ischaemia-reperfusion? Basic Res. Cardiol. 104, 69–77 (2009); doi:10.1007/s00395-008-0758-4]. В этом исследовании изучали влияние T3 на реперфузионное повреждение на

модели сердца крысы с перфузией Лангендорфа при 30-минутной перфузии с нулевым потоком (имитация острой ишемии) и 60-минутной реперфузии в присутствии или в отсутствии Т3 (40 мкг/л). Кроме того, уровни фосфорилирования внутриклеточных киназ измеряли через временные интервалы 5, 15 и 60 мин после реперфузии. Было установлено, что Т3 заметно улучшает постишемическое восстановление сердечной функции, и в то же время значительно снижается острая активация p38 MAPK в первые минуты реперфузии. В частности, было найдено, что уровни фосфо-p38 MAPK снижались в 2,3 раза у крыс, которым вводили Т3, через 5 мин по сравнению с соответствующими контрольными крысами, и в 2,1 раза через 15 мин, $P<0,05$. Такие результаты могут представлять собой парадигму положительного инотропного агента с антиапоптотическим действием, пригодного для поддержания гемодинамики в клинических условиях ишемии-реперфузии.

Также в документе WO2020/144073 сообщают об эффекте внутривенного введения высоких доз Т3, которые начинали вводить сразу после реперфузии и продолжали вводить в течение 48 ч пациентам с передним или переднебоковым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (STEMI), перенесших первичное чрескожное коронарное вмешательство (PPCI). В этом исследовании также изучали потенциальное влияние лечения Т3 на объем инфаркта и ремоделирование сердца при оценке изменений объемов и геометрии левого желудочка (LV).

В настоящем изобретении неожиданно было установлено, что введение Т3 в высоких дозах, помимо любых соображений заместительной терапии щитовидной железы, ингибирует тканевую гипоксию, вызванную микрососудистой дисфункцией в различных органах, включая почки, печень, сердце, легкие, головной мозг, желудочно-кишечный тракт, кроветворную и свертывающую системы, и снижает уровень лактата. Эти результаты противоречат распространенному мнению о том, что гормоны щитовидной железы оказывают отрицательный эффект при гипоксии из-за повышенного потребления кислорода.

В настоящем изобретении обеспечиваются убедительные и беспрецедентные доказательства того, что активная форма гормона щитовидной железы, L-трийодтиронин (Т3), в высоких дозах может оказывать лечебный

эффект на тканевую гипоксию, связанную с микрососудистой дисфункцией, развивающейся при различных критических патологических состояниях в жизненно важных органах и системах, особенно относящихся к сердечно-сосудистой системе, иммунной системе и системе свертывания крови, в частности вызванных коронавирусной инфекцией.

В приоритетном документе GR20200100200, который включен здесь в качестве ссылки, указано что введение высоких доз Т3 находящимся в критическом состоянии пациентам с диагнозом коронавируса является эффективным средством для уменьшения гипоксического повреждения тканей и поддержания нормальной функции жизненно важных органов пациента.

В приоритетном документе GR 20200100695, который включен здесь в качестве ссылки, указано что введение высокой дозы фармацевтической композиции, содержащей L-трийодтиронин, оказывает благоприятный эффект для лечения одно- или мультиорганной недостаточности пациентов с тканевой гипоксией и микрососудистой дисфункцией вследствие сепсиса, инфекции короновируса, рака, тяжелого повреждения или трансплантации жизненно важных органов.

В приоритетном документе GR 20210100216, который включен здесь в качестве ссылки, указано что введение высокой дозы фармацевтической композиции, содержащей L-трийодтиронин, является эффективным для лечения воспалительного ответа и сердечно-сосудистой недостаточности, особенно вследствие продолжительной гипоксии и микрососудистой дисфункции, вызванными сепсисом.

Настоящее изобретение основано на неожиданном наблюдении, что введение лекарственного средства по схеме, рассматриваемой в настоящем изобретении (высокая доза Т3 выше любых значений, установленных согласно принципам заместительной терапии щитовидной железы), оказывает эффективное лечебное действие на дисфункцию одного или нескольких жизненно важных органов у пациентов с сепсисом. Настоящее изобретение, особенно относится к фармацевтической композиции, включающей L-трийодтиронин или его фармацевтически приемлемую соль, которую вводят в дозах от 5 мкг на кг массы тела до 9 мкг на кг массы тела, предпочтительно от 6 мкг на кг массы тела до 8 мкг на кг массы тела, наиболее предпочтительно 7 мкг

на кг общей массы тела суммарно, в течении начального периода 24-72 ч, предпочтительно в течение 48 ч.

Настоящее изобретение основано на неожиданном наблюдении, что введение лекарственного средства по схеме, рассматриваемой в настоящем изобретении (высокая доза Т3 выше любых значений, установленных согласно принципам заместительной терапии щитовидной железы), оказывает эффективное лечебное действие при лечении рака в одном или нескольких органах.

Настоящее изобретение основано на неожиданном наблюдении, что введение лекарственного средства по схеме, рассматриваемой в настоящем изобретении (высокая доза Т3 выше любых значений, установленных согласно принципам заместительной терапии щитовидной железы), оказывает эффективное лечебное действие на пациентов с открытыми или внутренними повреждениями.

Настоящее изобретение основано на неожиданном наблюдении, что введение лекарственного средства по схеме, рассматриваемой в настоящем изобретении (высокая доза Т3 выше любых значений, установленных согласно принципам заместительной терапии щитовидной железы), оказывает эффективное лечебное действие для лечения дисфункции одного или более жизненно важных органов у пациентов после трансплантации сердца или других органов.

Настоящее изобретение основано на неожиданном наблюдении, что введение лекарственного средства по схеме, рассматриваемой в настоящем изобретении (высокая доза Т3 выше любых значений, установленных согласно принципам заместительной терапии щитовидной железы), оказывает эффективное лечебное действие на пациентов при лечении микрососудистой дисфункции и тканевой гипоксии, развивающихся при сепсисе.

Настоящее изобретение основано на неожиданном наблюдении, что введение лекарственного средства по схеме, рассматриваемой в настоящем изобретении (высокая доза Т3 выше любых значений, установленных согласно принципам заместительной терапии щитовидной железы), оказывает эффективное лечебное действие на пациентов при лечении почечной

недостаточности, вызванной тканевой гипоксией, развивающейся при микрососудистой дисфункции.

Настоящее изобретение основано на неожиданном наблюдении, что введение лекарственного средства по схеме, рассматриваемой в настоящем изобретении (высокая доза Т3 выше любых значений, установленных согласно принципам заместительной терапии щитовидной железы), оказывает эффективное лечебное действие на пациентов при лечении печеночной недостаточности, вызванной тканевой гипоксией, развивающейся при микрососудистой дисфункции.

Настоящее изобретение основано на неожиданном наблюдении, что введение лекарственного средства по схеме, рассматриваемой в настоящем изобретении (высокая доза Т3 выше любых значений, установленных согласно принципам заместительной терапии щитовидной железы), оказывает эффективное лечебное действие на пациентов при лечении повреждения головного мозга, вызванного тканевой гипоксией, развивающейся при микрососудистой дисфункции.

Настоящее изобретение основано на неожиданном наблюдении, что введение лекарственного средства по схеме, рассматриваемой в настоящем изобретении (высокая доза Т3 выше любых значений, установленных согласно принципам заместительной терапии щитовидной железы), оказывает эффективное лечебное действие на пациентов при лечении повреждения кроветворной системы, вызванного тканевой гипоксией, развивающейся при микрососудистой дисфункции.

Настоящее изобретение основано на неожиданном наблюдении, что введение лекарственного средства по схеме, рассматриваемой в настоящем изобретении (высокая доза Т3 выше любых значений, установленных согласно принципам заместительной терапии щитовидной железы), оказывает эффективное лечебное действие на пациентов при лечении повреждения желудочно-кишечного тракта, вызванного тканевой гипоксией, развивающейся при микрососудистой дисфункции.

Настоящее изобретение основано на неожиданном наблюдении, что введение лекарственного средства по схеме, рассматриваемой в настоящем изобретении (высокая доза Т3 выше любых значений, установленных согласно

принципам заместительной терапии щитовидной железы), оказывает эффективное лечебное действие на пациентов при лечении недостаточности дыхательной системы, вызванной тканевой гипоксией, развивающейся при микрососудистой дисфункции.

Настоящее изобретение основано на неожиданном наблюдении, что введение лекарственного средства по схеме, рассматриваемой в настоящем изобретении (высокая доза Т3 выше любых значений, установленных согласно принципам заместительной терапии щитовидной железы), оказывает эффективное лечебное действие на пациентов при лечении сердечной недостаточности, вызванной тканевой гипоксией, развивающейся при микрососудистой дисфункции.

Настоящее изобретение основано на неожиданном наблюдении, что введение лекарственного средства по схеме, рассматриваемой в настоящем изобретении (высокая доза Т3 выше любых значений, установленных согласно принципам заместительной терапии щитовидной железы), оказывает эффективное лечебное действие на пациентов при лечении тканевой гипоксии вследствие микрососудистой дисфункции сердца, которое подвергалось стрессу, например, при трансплантации или операции на сердце.

Настоящее изобретение основано на неожиданном наблюдении, что введение лекарственного средства по схеме, рассматриваемой в настоящем изобретении (высокая доза Т3 выше любых значений, установленных согласно принципам заместительной терапии щитовидной железы), оказывает эффективное лечебное действие на пациентов при лечении микрососудистой дисфункции и тканевой гипоксии, развивающихся после длительной перфузии *ex vivo* сердца или другого органа. Такое лечение позволяет длительное время сохранять экстракорпоральный орган, тем самым предотвращая любое значительное повреждение тканей во время переноса, кроме того, позволяет реанимировать трансплантаты сердца, которые в противном случае могли бы быть непригодными для трансплантации. Такая схема лечения также оказывает благоприятное действие для обеспечения общей доступности трансплантатов.

Настоящее изобретение основано на неожиданном наблюдении, что введение лекарственного средства по схеме, рассматриваемой в настоящем изобретении (высокая доза Т3 выше любых значений, установленных согласно

принципам заместительной терапии щитовидной железы), оказывает благоприятный лечебный эффект при длительном поддержании экстракорпоральных сердечных трансплантатов в аппаратах непрерывной теплой перфузии, а также у пациентов во время кардиохирургических операций, и таким образом позволяет избежать развития микрососудистой дисфункции и гипоксии тканей миокарда.

Настоящее изобретение основано на неожиданном наблюдении, что введение лекарственного средства по схеме, рассматриваемой в настоящем изобретении (высокая доза Т3 выше любых значений, установленных согласно принципам заместительной терапии щитовидной железы), оказывает благоприятный лечебный эффект при развитии воспалительного ответа и мультиорганной недостаточности у пациентов в критическом состоянии, страдающих сепсисом и/или коронавирусной инфекцией.

Настоящее изобретение основано на неожиданном наблюдении, что введение лекарственного средства по схеме, рассматриваемой в настоящем изобретении (высокая доза Т3 выше любых значений, установленных согласно принципам заместительной терапии щитовидной железы), оказывает эффективное лечебное действие при ухудшении функции левого и правого желудочков у пациентов в критическом состоянии, страдающих сепсисом и/или коронавирусной инфекцией.

Настоящее изобретение основано на неожиданном наблюдении, что введение лекарственного средства по схеме, рассматриваемой в настоящем изобретении (высокая доза Т3 выше любых значений, установленных согласно принципам заместительной терапии щитовидной железы), улучшает систолическую функцию правого желудочка у пациентов в критическом состоянии, страдающих сепсисом и/или коронавирусной инфекцией.

Настоящее изобретение основано на неожиданном наблюдении, что введение лекарственного средства по схеме, рассматриваемой в настоящем изобретении (высокая доза Т3 выше любых значений, установленных согласно принципам заместительной терапии щитовидной железы), пациентам в критическом состоянии с диагнозом одно- или мультиорганной дисфункции вследствие коронавирусной инфекции, ускоряет отключение пациента от аппарата кардиореспираторной поддержки. Успешное отключение от указанного

аппарата определяют как отсутствие потребности в вентиляции легких после экстубации (механическая поддержка) или в поддержке с применением экстракорпоральной мембранной оксигенации (ECMO) в течение 48 ч.

В настоящем изобретении дополнительно предлагается введение высоких доз Т3 пациенту с диагнозом коронавирусная инфекция одновременно в комбинации с медикаментозным лечением, включающим введение других активных агентов, выбранных из хлорохина и/или колхицина и/или ремдесивира и/или ралиметиниба и/или лосмапимода.

До сих пор в предшествующем уровне техники не описан способ, предполагающий лечение одно- или мультиорганного повреждения в условиях длительной непрерывной гипоксии, т.е. в течении более 30 мин, предпочтительно более 3 ч и до нескольких дней, например, до успешного отключения или завершения последующего обследования и максимум в течении периода 30 дней.

Более того, в предшествующем уровне техники нет ни единого упоминания, предполагающего лечение с использованием высоких доз Т3 пациента, находящегося в отделении интенсивной терапии, и страдающего от одно- или мультиорганной дисфункции, вызванной коронавирусной инфекцией.

Аналогичным образом, в предшествующем уровне техники нет упоминаний о лечении высокими дозами Т3 пациента, находящегося в отделении интенсивной терапии, и страдающего от одно- или мультиорганной дисфункции, вызванной инфекцией COVID-19.

Неожиданно было установлено, что введение высокой дозы Т3 пациенту, находящемуся в критическом состоянии, вызванном коронавирусной инфекцией, является эффективным способом лечения для снижения повреждения вследствие тканевой гипоксии и для сохранения функции органов.

Таким образом, в настоящем изобретении было неожиданно установлено, что введение Т3 в высокой дозе в условиях перфузии пораженного длительной гипоксией органа позволяет сохранить функцию органа.

Другой объект изобретения представляет собой лечение высокими дозами L-трийодтиронина, что позволяет снизить чрезмерное воспаление у пациентов в критическом состоянии, вызванном коронавирусной инфекцией.

Еще одним объектом изобретения является лечение высокими дозами L-трийодтиронина, что позволяет уменьшить вызванное вирусом повреждение тканей из-за проникновения и репликации вируса, у пациентов в критическом состоянии, связанном с коронавирусной инфекцией.

В другом объекте настоящего изобретения предлагается лечение высокими дозами L-трийодтиронина для ускорения отключения от кардиореспираторной поддержки пациентов в критическом состоянии, вызванном коронавирусной инфекцией.

Еще одним объектом изобретения является лечение высокими дозами L-трийодтиронина для снижения смертности пациентов в критическом состоянии, вызванном коронавирусной инфекцией.

Настоящее изобретение также относится к лекарственному средству, включающему L-трийодтиронин, которое вводят пациентам, находящимся в критическом состоянии, вызванном коронавирусной инфекцией, и для которых требуется механическая поддержка дыхательной системы или применение экстракорпоральной мембранной оксигенации (ECMO).

Например, конкретный вариант осуществления настоящего изобретения относится к сердцу, для которого введение высоких доз L-трийодтиронина позволяет предотвратить диастолическую и микрососудистую дисфункцию и улучшить сократительную способность мышц. Более того, эти эффекты ассоциированы с подавлением продолжительной активации p38 MAPK, что связано с анти-апоптотическим действием и предотвращением повреждения тканей.

В настоящем изобретении неожиданно было установлено, что введение T3 по схеме согласно настоящему изобретению (высокая доза T3 выше любых значений, установленных согласно принципам заместительной терапии щитовидной железы), улучшает систолическую функцию правого желудочка у пациентов в критическом состоянии, вызванном сепсисом и/или коронавирусной инфекцией, таким образом, что амплитуда систолического движения кольца трехстворчатого клапана (TAPSE) предпочтительно находится между 16 и 30 мм, более предпочтительно между 20 и 25 мм. TAPSE измеряют простым способом с помощью эхокардиограммы кольца трехстворчатого клапана и оценивают функцию правого желудочка вдоль продольной оси. TAPSE в достаточной

степени коррелирует с общей функцией правого желудочка (Rudski LG et al, Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography (отчет Американского общества эхокардиографии, одобренный Европейской ассоциацией эхокардиографии, зарегистрированный отделением Европейского общества кардиологов и Канадского общества эхокардиографии), J. Am. Soc. Echocardiogr. 23: 685-713 (2010)).

В настоящем изобретении неожиданно было установлено, что введение Т3 по схеме согласно настоящему изобретению (высокая доза Т3 выше любых значений, установленных согласно принципам заместительной терапии щитовидной железы), улучшает систолическую функцию правого желудочка у пациентов в критическом состоянии, вызванном сепсисом и/или коронавирусной инфекцией, так что измеренное значение центрального венозного давления находится между 1 и 10 мм рт.ст., наиболее предпочтительно между 3,7 и 7,4 мм рт.ст. Центральное венозное давление отражает давление правого предсердия сердца и считается эффективным индикатором функции правого желудочка в сочетании с жидкостным статусом у пациентов с диагнозом сепсиса (Reems M.M. et al, Central venous pressure: Principles, Measurement, and Interpretation. Compend. Contin. Educ. Vet. 34(1):E1 (2012)).

В настоящем изобретении неожиданно было установлено, что введение Т3 по схеме введения согласно настоящему изобретению (высокая доза Т3 выше любых значений, установленных согласно принципам заместительной терапии щитовидной железы), улучшает показатели воспаления и недостаточности свертывающей системы крови у пациентов в критическом состоянии, связанном с сепсисом и/или коронавирусной инфекцией, так что скорость оседания эритроцитов снижается на 50% в течении 48 ч и составляет предпочтительно менее 30 мм в течении первого часа, как рассчитано согласно стандартному методу, описанному Международным комитетом по стандартизации в гематологии (ICSH recommendations for measurement of erythrocyte sedimentation rate, J.Clin.Pathol., 46 (3): 198-203 (1993)). Скорость оседания эритроцитов является простым анализом крови, с помощью которого измеряют насколько быстро эритроциты оседают на дно продолговатого флакона под действием силы

тяжести. Эту скорость рассчитывают при измерении расстояния (в мм), пройденного эритроцитами в течении 1 часа. Это является общим показателем воспаления, на который непосредственно влияют нарушения системы свертывания крови (Harisson M. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein. Aust. Prescr., 38 (3): 93-94 (2015)).

Снижение скорости оседания эритроцитов также связано с функцией микроциркуляции. Течение крови в микрососудах зависит от сил вязкого сдвига из-за низких скоростей кровотока. Соответственно, когда силы притяжения между эритроцитами (представленные скоростью оседания эритроцитов) превышают силу сдвига, создаваемую кровотоком в микрососудах, тканевая перфузия сама по себе не может поддерживаться, что приводит к потере капилляров. Таким образом, снижение повышенной скорости оседания эритроцитов свидетельствует об улучшении вязкости крови и улучшении кровотока в микрососудах (Cho YI et al, Hemorheology and microvassinties. Korean Circ J. Jun; 41(6):287-295 (2011)).

Настоящее изобретение основано на неожиданном наблюдении, что введение по схеме согласно настоящему изобретению (высокая доза Т3 выше любых значений, установленных согласно принципам заместительной терапии щитовидной железы), не приводит к увеличению или даже приводит к снижению уровней d-димеров, которые являются индикатором для диагностики внутрисосудистой коагулопатии и тромбоза у больных в критическом состоянии, вызванном коронавирусной инфекцией.

Настоящее изобретение основано на неожиданном наблюдении, что введение по схеме согласно настоящему изобретению (высокая доза Т3 выше любых значений, установленных согласно принципам заместительной терапии щитовидной железы), приводит к снижению смертности у пациентов в критическом состоянии, вызванном тканевой гипоксией и сепсисом.

Настоящее изобретение основано на неожиданном наблюдении, что введение по схеме согласно настоящему изобретению (высокая доза Т3 выше любых значений, установленных согласно принципам заместительной терапии щитовидной железы), способствует более быстрому отключению от кардиореспираторной поддержки критически больных пациентов, вызванной тканевой гипоксией и сепсисом.

Настоящее изобретение основано на неожиданном наблюдении, что введение по схеме согласно настоящему изобретению (высокая доза Т3 выше любых значений, установленных согласно принципам заместительной терапии щитовидной железы), способствует ранней выписке из отделения интенсивной терапии пациентов в критическом состоянии, вызванном тканевой гипоксией и сепсисом.

Настоящее изобретение основано на неожиданном наблюдении, что введение по схеме согласно настоящему изобретению (высокая доза Т3 выше любых значений, установленных согласно принципам заместительной терапии щитовидной железы), способствует ранней выписке из больницы пациентов в критическом состоянии, вызванном тканевой гипоксией и сепсисом.

Настоящее изобретение относится к композиции, содержащей L-трийодтиронин или его фармацевтически приемлемую соль, для применения для лечения воспалительного ответа и одно- или мультиорганной дисфункции, включая почки, печень, головной мозг, легкие, сердце, желудочно-кишечный тракт, кроветворную и/или свертывающую системы, вследствие длительной тканевой гипоксии и микрососудистой дисфункции у пациентов с сепсисом, коронавирусной инфекцией, раком, тяжелой травмой и/или при трансплантации сердца и/или других органов.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей L-трийодтиронин или его фармацевтически приемлемую соль, которую вводят любым из стандартных способов введения, например, перорально, парентерально, внутримышечно, внутривенно, ректально, с использованием ингаляции, наиболее предпочтительным является внутривенное введение.

Настоящее изобретение особенно относится к фармацевтической композиции, содержащей L-трийодтиронин или его фармацевтически приемлемую соль, которую составляют либо в виде раствора для инъекций для немедленного введения, либо в виде лиофилизированного порошка для восстановления непосредственно перед применением.

Настоящее изобретение особенно относится к фармацевтической композиции, содержащей L-трийодтиронин или его фармацевтически приемлемую соль, которую вводят внутривенно в виде раствора с концентрацией

в интервале между 2 и 20 мкг Т3/мл, предпочтительно между 5 и 15 мкг Т3/мл, более предпочтительно между 7 и 12 мкг Т3/мл, наиболее предпочтительно 10 мкг Т3/мл.

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция, содержащая L-трийодтиронин или его фармацевтически приемлемую соль, представлена в виде раствора Т3 для инъекций с концентрацией 10 мкг/мл во флаконе, содержащем 150 мкг Т3, в общем объеме 15 мл.

Настоящее изобретение особенно относится к фармацевтической композиции, содержащей L-трийодтиронин или его фармацевтически приемлемую соль, содержащей активное вещество и фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, такие как сахара, регуляторы pH и растворители.

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция, содержащая L-трийодтиронин или его фармацевтически приемлемую соль, включает лиотиронин натрия, декстран, 1N раствор гидроксида натрия и воду для инъекций.

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция, содержащая L-трийодтиронин или его фармацевтически приемлемую соль, представлена в форме лиофилизированного порошка для восстановления водой для инъекций или 0,9 % раствором хлорида натрия непосредственно перед применением.

Настоящее изобретение особенно относится к фармацевтической композиции, содержащей L-трийодтиронин или его фармацевтически приемлемую соль, которую вводят в дозах, значительно превышающих дозы, применяемые при стандартном лечении пациентов с неадекватными функциями щитовидной железы (например, пациентов с гипотиреозом или микседемой).

Настоящее изобретение особенно относится к фармацевтической композиции, содержащей L-трийодтиронин или его фармацевтически приемлемую соль, которую вводят в дозах от 5 мкг на кг массы тела до 9 мкг на кг массы тела, предпочтительно от 6 мкг на кг массы тела до 8 мкг на кг массы тела, наиболее предпочтительно 7 мкг на кг массы тела всего в течение от 24 до 72 ч, оптимально в течение 48 ч. Не ссылаясь на какую-либо теорию полагают,

что период в 24 ч является минимальным периодом времени для достижения положительного эффекта от этого лечения, в то время как период более 72 ч не обеспечивает никакого дополнительного положительного эффекта.

Согласно настоящему изобретению субъектам с массой тела от 60 до 80 кг можно вводить внутривенно от 420 мкг до 560 мкг Т3 суммарно.

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения субъекту весом 75 кг вводят внутривенно от 375 мкг до 675 мкг Т3 суммарно, предпочтительно от 450 мкг до 600 мкг Т3, наиболее предпочтительно 525 мкг Т3 суммарно.

Согласно настоящему изобретению фармацевтическую композицию, содержащую L-трийодтиронин или его фармацевтически приемлемую соль, вводят субъекту путем непрерывной инъекции со скоростью от 0,08 до 0,20 мкг/кг/ч, предпочтительно от 0,12 до 0,16 мкг/кг/ч и наиболее предпочтительно 0,14 мкг/кг/ч в течении 48 часов.

Согласно настоящему изобретению фармацевтическую композицию, содержащую L-трийодтиронин или его фармацевтически приемлемую соль, вводят субъекту в виде начального болюса содержащего от 0,6 мкг/кг до 1,0 мкг/кг массы тела, предпочтительно в виде начального болюса содержащего 0,8 мкг/кг массы тела, с последующей непрерывной инъекцией со скоростью от 0,1 до 0,2 мкг/кг/ч, предпочтительно от 0,1 до 0,12 мкг/кг/ч и наиболее предпочтительно со скоростью 0,112 мкг/кг/ч в течении 48 часов.

Согласно настоящему изобретению фармацевтическую композицию, содержащую L-трийодтиронин или его фармацевтически приемлемую соль, вводят субъекту предпочтительно в виде начального болюса (т.е. быстрое внутривенное введение большой дозы препарата) с последующей непрерывной инъекцией, а не в виде непрерывного вливания с самого начала, для обеспечения быстрого начала действия и терапевтического эффекта. Несвоевременное достижение высоких уровней Т3 может нивелировать благоприятные эффекты фармацевтической композиции.

Настоящее изобретение особенно относится к фармацевтической композиции, содержащей L-трийодтиронин или его фармацевтически приемлемую соль, для применения для лечения тканевой гипоксии вследствие микрососудистой дисфункции не только при кратковременной гипоксии, но

также и при длительно существующей гипоксии, в течении по меньшей мере 30 мин, или по меньшей мере 3 ч, или по меньшей мере 4, 6, 12, 18 или 24 часов.

Настоящее изобретение разъясняется ниже с использованием следующих иллюстративных не ограничивающих объем изобретения примеров.

Пример 1

Т3 и профилактика повреждения, вызванного длительной гипоксией

Модель изолированного сердца крысы использовали для имитации неишемических состояний тканевой гипоксии *ex vivo*. В этом исследовании сердца крыс перфузировали только буферным раствором Кребса, насыщенным кислородом и содержащим электролиты и глюкозу, в условиях нормотермии. Несмотря на нормальную перфузию, в органе постепенно в течение нескольких часов развивалась значительная дисфункция из-за отсутствия эритроцитов и гемоглобина, создающих гипоксические условия. Таким образом, в течении длительного периода 4-часовой гипоксической перфузии в нормальных сердцах (контрольная группа) постепенно развивалась диастолическая дисфункция и конечно-диастолическое давление в левом желудочке (LVEDP) существенно повышалось выше 20 мм рт.ст. (Фиг. 1). Следует отметить, что такое увеличение LVEDP может привести к отеку легких *in vivo*. Кроме того, сила сокращения была снижена, о чем свидетельствует снижение развиваемого давления в левом желудочке (LVDP) на 25% в контрольных сердцах (Фиг. 2).

Интересно отметить, что лечение L-трийодтиронином (группа Т3) в высоких дозах (40 мкг/л) через первые 30 мин гипоксической перфузии ослабляло диастолическую дисфункцию, поддерживало нормальные значения LVEDP и улучшало силу сокращения через 4 часа. Кроме того, гипоксическая перфузия приводила к микрососудистой дисфункции сердца, которую регистрировали в виде значительного увеличения перфузионного давления коронарных сосудов с течением времени в контрольных сердцах (Фиг. 3). Однако лечение трийодтиронином значительно подавляло микрососудистую дисфункцию и приводило к снижению перфузионного давления через 4 часа (Фиг. 3). Наиболее важным оказался тот факт, что молекулярный анализ активации передачи сигналов внутриклеточной киназы показал, что проапоптотическая p38 MAPK была значительно активирована после 4 ч

продолжительной гипоксической перфузии, а введение Т3 предотвратило эту активацию в 3 раза, p <0,05 (Фиг. 4).

Существуют специфические ингибиторы p38 MAPK, которые тестировали для других показаний, но не для длительного гипоксического повреждения тканей. Ралиметиниб является селективным низкомолекулярным ингибитором p38 MAPK. Доклинические исследования продемонстрировали противоопухолевую активность на моделях ксенотрансплантатов в качестве монотерапии (немелкоклеточный рак легкого, множественная миелома, рак молочной железы, глиобластома и рак яичников) и в сочетании с другими химиотерапевтическими агентами (Vergote I. et al, A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 1b/2 study of ralimetinib, a p38 MAPK inhibitor, plus gemcitabine and carboplatin versus gemcitabine and carboplatin for women with recurrent platinum-sensitive ovarian cancer, *Gynecologic Oncology*, https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.11.006). Лосмапимод является еще одним потенциальным ингибитором p38 MAPK в макрофагах, миокарде и эндотелиальных клетках и оказывает миокардиопротекторное действие у пациентов с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST [I. K. Newby et al, Losmapimod, a novel p38 mitogen-activated protein kinase inhibitor, in non-ST-segment elevation myocardial infarction: a randomised phase 2 trial, Lancet (2014) 384, 1187–95].

Вышеупомянутые результаты можно обсуждать со ссылкой на Фиг. 1-4.

На Фиг. 1 указано конечно-диастолическое давление в левом желудочке (LVEDP) в условиях гипоксической перфузии органов в нормальном (контрольном) и обработанном Т3 сердцах (Т3) в течение 4 часов, *p<0,05 по сравнению с контрольным образцом.

На Фиг. 2 показано снижение возникающего давления в левом желудочке (LVDP) в условиях гипоксической перфузии органов в нормальных (контроль) и обработанных Т3 сердцах (Т3) в течение 4 часов, *p<0,05 по сравнению с контролем.

На Фиг. 3 показано перфузионное давление в условиях гипоксической перфузии органов в нормальных (контрольных) и обработанных Т3 сердцах (Т3) в течение 4 часов, *p<0,05 по сравнению с контролем.

На Фиг. 4 представлена активация p38 MAPK в условиях гипоксической перфузии органов в нормальных (контроль) и обработанных T3 сердцах (T3), *p<0,05 по сравнению с контролем.

Пример 2

L-Трийодтиронин и тканевая гипоксия при сепсисе, развивающаяся в миокарде, почках и печени.

Эффект введения T3 в высоких дозах для лечения тканевой гипоксии, обусловленной микрососудистой дисфункцией, развивающейся в миокарде, почках и печени, оценивали на экспериментальной модели сепсиса с использованием самцов мышей линии C57BL/6N в возрасте 10-12 недель. Исследования на животных проводили с соблюдением всех необходимых действующих норм.

Моделирование клинических состояний при сепсисе, приводящем к тканевой гипоксии и микрососудистой дисфункции, осуществляли согласно наиболее распространенной клинической модели перевязки и пункции слепой кишки (CLP). В этой экспериментальной модели лигирование дистального клапана до илеоцекального клапана (25% от общей длины слепой кишки) и перфорацию однократным проколом 21G выполняли под анестезией севофлураном, вызывая просачивание фекального содержимого в брюшину с последующей полимикробной бактериемией и сепсисом. Перфорация слепой кишки обеспечивает протекание фекалий в брюшную полость, вызывая усиленный иммунный ответ, вызванный полимикробной инфекцией. В этой модели сепсис вызывает системную активацию воспалительного ответа, микрососудистую дисфункцию, тканевую гипоксию, мультиорганную недостаточность и нарушение гемодинамики, что приводит к летальному исходу, как и в клинической практике.

Животных поддерживали при подкожном введении жидкости каждые 8 ч и введении бупренорфина 0,1 мг/кг и парацетамола 300 мг/кг, как и в случае с септическими пациентами в отделении интенсивной терапии (ICU). У всех животных регистрировали их клиническое состояние на основе модифицированной шкалы оценки, известной как оценочная таблица липополисахаридов (LPS).

Животных делили на 2 группы: первой группе вводили плацебо (группа плацебо), а второй группе вводили внутрибрюшинным способом дозу 0,3 мкг Т3/г массы тела сразу после операции (группа Т3). Основываясь на рекомендациях по преобразованию доз для экспериментальных животных в эквивалентные дозы для людей (Nair AB and Jacob S. A simple practice guide for dose conversion between animals and humans. J Basic Clin Pharma, 7: 27-31 (2016)), доза 0,3 мкг Т3/г массы тела примерно соответствовала внутривенному введению 7 мкг Т3/кг массы тела, т.е. от 400 до 600 мкг Т3 для пациента массой тела 60-80 кг. Эта доза являлась очень высокой и находилась за пределами лечения Т3 пациентов с гипотиреозом. Исследование проводили в двух отдельных экспериментах. В первом протоколе эксперимента исследовали клиническое состояние животных и смертность через 72 ч, а во втором протоколе эксперимента исследовали тканевую гипоксию на клеточном уровне после умерщвления через 18 ч.

Сначала измеряли уровень лактата в образцах крови (с помощью набора для анализа L-лактата фирмы Sigma-Aldrich, MAK329) в качестве общего показателя гипоксии, который также широко используют в клинической практике у пациентов с сепсисом. Кроме того, уровни креатинина в крови измеряли как индикатор почечной функции (с использованием набора для мышиного креатинина Cat.80350, Crystal Chem). Затем выполняли эхокардиографический анализ для оценки конечно-диастолического и конечно-систолического объема, фракции выброса и наполнения пульса в соответствии с правилом Симпсона. Эхокардиографический анализ проводили после легкой анестезии севофлураном (0,8%) и помещения животного в подогретое одеяло. Затем получали эхокардиографические изображения вдоль продольной и поперечной оси грудины с использованием ультразвуковой системы версии Vivid 7 Pro (GE Healthcare, Wauwatosa, Wisconsin), снабженной датчиком 14,0 МГц (i13L).

Тканевую гипоксию на клеточном уровне определяли в замороженных фиксированных тканях в 4% параформальдегиде по стандартной методике введения пимонидазола с использованием набора Hypoxyprobe™ Plus. Пимонидазол растворяли и вводили мышам внутривенным способом в дозе 60 мг/кг за 2 часа до умерщвления. После внутрисердечного вливания

параформальдегида органы фиксировали, извлекали и обезвоживали в течении 5 дней в 30% растворе сахарозы. Затем органы погружали в среду ОСТ (среду для получения срезов при оптимальной температуре), помещали в криостат и получали срезы толщиной 20 мкм. Пимонидазол диффундировал в клетки и редуктивно активировался в гипоксических клетках (pO_2 < 10 мм рт. ст.), при этом образовывались устойчивые комплексы с сульфгидрильными группами белков, пептидов и аминокислот. Затем эти комплексы детектировали методами иммуногистохимии с использованием специфических антител и красителя DAB (3,3D-диаминобензидин), который придает характерный коричневый цвет. Изображения получали с использованием микроскопа (Zeiss Axiovert), а автоматический анализ изображений выполняли с использованием программного обеспечения ImageJ для количественного определения области гипоксии.

Сепсис приводил к значительному ухудшению клинического состояния животных в группе плацебо. Повышенную смертность наблюдали прежде всего через первые 24 ч, и вплоть до 72 ч все животные погибали. Однако в группе Т3 наблюдали значительное улучшение показателей смертности: до 20% животных выживали через 72 ч (Фиг. 5).

Кроме того, сепсис вызывал повышение уровня лактата в крови в группе плацебо как через 18 ч, так и через 24 ч. Лактат является известным продуктом анаэробного метаболизма, поэтому он считается важным общим показателем гипоксии. Неожиданно оказалось, что введение Т3 привело к снижению уровня молочной кислоты как через 18 ч, так и через 24 ч (Фиг. 6).

Важно отметить, что наблюдалось повышение уровня лактата несмотря на нормальную функцию сердца по данным эхокардиографии. Было обнаружено, что фракция выброса, наполнение пульса и частота сердечных сокращений находились в пределах нормы, без каких-либо существенных различий между двумя исследованными группами, что указывало на нормальное состояние как сердечного выброса, так и перфузии на макроциркуляторном уровне (Фиг. 7).

При изучении тканевой гипоксии миокарда было установлено, что в группе сепсиса, в которой вводили плацебо, доля положительной ткани достигала в среднем 4% ± 0,5 от общей ткани левого желудочка, а введение Т3 приводило к статистически значимому снижению тканевой гипоксии до 1,5% ± 0,5, p = 0,028 (Фиг. 8).

Что касается гипоксии почечной ткани, то уже через 18 ч после сепсиса наблюдалось значительное усиление тканевой гипоксии в группе плацебо, прежде всего в области почечных канальцев (наружная полоса наружного мозгового вещества – OSOM, и внутренняя полоса наружного мозгового вещества – ISOM) и в меньшей степени в корковом веществе, тогда как введение Т3 позволяло значительно уменьшить тканевую гипоксию в этих областях (OSOM и ISOM) (Фиг. 9).

Кроме того, уровни креатинина не увеличились ни в одной из групп через 18 ч, так как для наблюдения повышения уровня креатинина в сыворотке необходимо повреждение более 50% почечной массы (Фиг. 10).

Неожиданные результаты наблюдали в отношении гипоксии ткани печени. В частности, через 18 ч после сепсиса в группе плацебо наблюдали значительное усиление тканевой гипоксии, которая избирательно локализовалась преимущественно вокруг печеночных венозных областей, в то время как введение Т3 по настоящему изобретению приводило к статистически значимому уменьшению печеночной гипоксии (Фиг. 11).

Приведенные выше результаты свидетельствуют о том, что лечение высокими дозами Т3 может предотвратить гипоксию тканей в образцах сердца, печени и почек, которая развивается на ранних стадиях экспериментального сепсиса (в течение 18 ч) до ухудшения сердечного выброса. Окрашивание пимонидазолом использовали для определения pO_2 в тканях <10 мм рт.ст. Уровни кислорода ниже этого уровня приводил к активации регуляторных механизмов, зависимых от индуцибельного фактора гипоксии (HIF1α), которые способствуют патологическому ангиогенезу, изменениям иммунного ответа и определяют прогрессирование сепсис-индуцированного повреждения. Таким образом, лечение Т3 способно регулировать пути, зависимые от HIF1α, при восстановлении нормального уровня кислорода в тканях. Также было установлено, что лечение Т3 приводило к значительному снижению уровня циркулирующего лактата, вероятно, из-за предотвращения тканевой гипоксии и микрососудистой дисфункции. Однако этот эффект можно также объяснить благоприятным действием Т3 на клеточный метаболизм. Т3 может улучшать связь гликолиза с окислением глюкозы и снижать продуцирование H^+ за счет своего действия на активность пируватдегидрогеназы (PDH). Установлено, что

PDH подавляется при сепсисе (Nuzzo E. et al, Pyruvate dehydrogenase levels are low in sepsis. Crit Care, 19: P33 (2015)).

Вышеупомянутые результаты можно обсуждать со ссылкой на Фиг. 5-11.

На Фиг. 5 представлены (а) изменения массы тела, (б) изменения клинического состояния (шкала LPS) и (в) выживаемости животных после сепсиса в группе плацебо и группе T3.

На Фиг. 6 представлены уровни лактата перед операцией (контроль) и после сепсиса в группе плацебо и группе T3 через (а) 18 и (б) 24 ч.

На Фиг. 7 представлены (а) фракция выброса левого желудочка и (б) наполнение пульса через 18 ч после индуцирования сепсиса в группе плацебо и в группе T3 по данным анализа эхокардиограммы.

На Фиг. 8 представлены: (а) типичные изображения, полученные с использованием микроскопа, показывающие ткань миокарда после тканевой гипоксии после окрашивания пимонидазолом (коричневый цвет, интенсивное изображение). Представлены: нормальная ткань (контроль - слева), а также ткань экспериментальных животных, которым вводили плацебо (в центре) и T3 (справа), (б) количественная оценка гипоксии тканей после обработки изображения с использованием специального программного обеспечения.

На Фиг. 9 представлены (а) типичные изображения, полученные с использованием микроскопа, показывающие почечную ткань после окрашивания тканевой гипоксии пимонидазолом (коричневый цвет, интенсивное изображение) в различных областях почки (кора, OSOM, ISOM). На данной фигуре показана нормальная ткань (контрольная - слева), а также ткань экспериментальных животных, которым вводили плацебо (в центре) и T3 (справа), (б) диаграмма, иллюстрирующая количественную оценку гипоксии тканей после обработки изображения с использованием специального программного обеспечения.

На Фиг. 10 показаны уровни креатинина в сыворотке до операции (норма), а также через 18 ч и 24 ч после сепсиса в группе плацебо и группе T3.

На рис. 11 показаны (а) типичные изображения, полученные с использованием микроскопа, показывающие ткань печени после окрашивания тканевой гипоксии пимонидазолом (коричневый цвет, интенсивное изображение). Нормальная ткань: контроль – слева, ткани экспериментальных

животных, которым вводили плацебо (в центре) и Т3 (справа), (б) количественная оценка гипоксии тканей после обработки изображения с использованием специального программного обеспечения.

Пример 3

Эффект введения высоких доз L-трийодтиронина у пациентов в критическом состоянии с инфекцией COVID-19

Это исследование (ThySupport, EudraCT: 2020-001623-13) представляет собой проспективное, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование двойным слепым методом фазы II с параллельными группами, целью которого является изучение эффекта внутривенного введения Т3 для лечения пациентов в критическом состоянии, госпитализированных в отделение интенсивной терапии (ICU) в связи с инфекцией COVID-19.

Прежде всего, это исследование относится к пациентам отделения интенсивной терапии, у которых диагностирована легочная инфекция, вызванная COVID-19 и которым требуется механическая респираторная поддержка или ECMO. Пример 3 относится к первым результатам этого исследования.

Лечение начинали с относительно высокой дозы сразу после интубации пациента. Эта разовая доза (болюс) может составлять от 0,6 мкг/кг до 1,0 мкг/кг массы тела и наиболее предпочтительно составляла 0,8 мкг/кг массы тела. Таким образом, пациентам в течение 2-3 мин вводили дозу от 4,0 до 8,0 мл раствора Т3, содержащего 10 мкг L-трийодтиронина на 1 мл. Эту дозу (болюс) можно вводить внутривенно.

Затем пациенты получали непрерывную инфузию в течении 24-72 ч, предпочтительно в течение 48 ч после введения болюса. Обычно пациенты получали Т3 при непрерывном вливании со скоростью от 0,1 до 0,2 мкг/кг/ч, предпочтительно от 0,10 до 0,12 мкг/кг/ч и наиболее предпочтительно 0,112 мкг/кг/ч в течении 48 ч.

После первой непрерывной инфузии при необходимости пациентам могли получать вторую непрерывную инфузию Т3 в интервале от 0,025 до 0,08 мкг/кг/ч, предпочтительно 0,056 мкг/кг/ч, до успешного отсоединения от механической поддержки или окончания мониторинга и в течение максимально 30 дней.

Уровни Т3 в крови увеличивались, как и ожидалось, исходя из схемы введения и фармакокинетических данных, как показано на Фиг. 12.

Однако высокие дозы уровней Т3, вводимые в соответствии с настоящим изобретением, не вызывали побочных эффектов у пациентов, о чем свидетельствуют, например, уровни d-димеров, которые оставались неизменными в течение первых 48 ч после введения высоких доз Т3 (Фиг. 13). D-димеры представляют собой показатель активации свертывающей системы и связаны с воспалительной ответной реакцией у пациентов с сепсисом.

Влияние введения высоких доз Т3 на сердце

Введение высоких доз Т3 не вызывало значительной тахикардии, мерцательной аритмии или желудочковых аритмий (Фиг. 14). Высокий уровень гормонов щитовидной железы связан с увеличением частоты сердечных сокращений, а также с возникновением определенных аритмий, таких как мерцательная аритмия. Однако предварительные результаты исследования ThySupport не подтвердили такой эффект у пациентов с тяжелой формой COVID-19.

Введение высоких доз Т3 не сопровождалось увеличением повреждения миокарда, которое оценивали по уровню тропонина. Введение высоких доз Т3 пациентам с COVID-19 характеризовалось тенденцией к снижению тропонина по сравнению с пациентами, которым вводили плацебо (Фиг. 15). Кардиозащитный эффект Т3 на сепсис, по-видимому, представляет собой важное открытие и значительную терапевтическую ценность в отношении исхода у этих пациентов, поскольку повреждение миокарда увеличивает смертность у пациентов с COVID-19 на основе недавних исследований.

Введение высоких доз Т3 связано с улучшением уровня тропонина, а также с поддержанием функции левого желудочка, которую оценивают по фракции выброса левого желудочка (Фиг. 16). Функция левого желудочка у этих пациентов представляет собой решающее значение для поддержания стабильного гемодинамического статуса.

Введение высоких доз Т3 не вызывало ухудшения функции правого желудочка (RV), но неожиданно приводило к улучшению функции RV (Фиг. 17). На RV, который поддерживает приток крови к легким, оказывает влияние сепсис и инфекция COVID-19 из-за тканевых изменений, происходящих в легочной

паренхиме и приводящих к повышению резистентности, с которой сталкивается RV. Кроме того, механическая вентиляция легких во время интубации может еще больше увеличить сопротивление легочных сосудов и нарушить функцию правого желудочка. Эти состояния, создаваемые при сепсисе, могут приводить к правожелудочковой дисфункции, связанной с неспособностью RV реагировать на повышенную нагрузку вследствие гипоксии (правожелудочково-артериальное разобщение).

Согласно этим данным, систолическое давление в легочной артерии (PASP), которое является показателем нагрузки на правый желудочек, оказалось одинаковым в обеих группах, в то время как инотропное состояние правого желудочка, которое оценивают при измерении смещения Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (TAPSE), свидетельствует о тенденции к увеличению у пациентов после введения T3. Кроме того, у этих пациентов отмечается низкое центральное венозное давление. Влияние T3 на функцию правого желудочка при сепсисе является важным открытием, поскольку правожелудочковая недостаточность связана с высокой смертностью в первые 28 дней.

Введение высоких доз T3 не сопровождалось повышением центрального венозного давления в течение первых 24 ч, при этом оно также характеризовалось тенденцией к снижению (Фиг. 18). Этот вывод напрямую связан с нормальной функцией правого желудочка у пациентов в группе T3.

Влияние введения высоких доз T3 на функцию почек

Креатинин является важным показателем функции почек. Повышение креатинина у пациентов в критическом состоянии, вызванном COVID-19, указывает на возможное гипоксическое поражение почек вследствие сепсиса и является индикатором плохого прогноза. Лабораторные исследования показали, что введение высоких доз T3 поддерживает нормальную функцию почек в течение первых 24 ч, о чем свидетельствует уровень креатинина (Фиг. 19).

Влияние введения высоких доз T3 на функцию печени

Аспартатаминотрансаминаза (AST) является важным показателем функции печени. Повышение AST у пациентов с COVID-19 в критическом состоянии указывает на возможное гипоксическое поражение печени вследствие сепсиса и является индикатором неблагоприятного прогноза. По данным лабораторных исследований было установлено, что высокая доза T3 поддерживает нормальную

функцию печени пациента, о чем свидетельствуют измерения AST в течении первых 24 часов (Фиг. 20).

Влияние введения высоких доз Т3 на воспалительный ответ

Введение высокой дозы Т3 по настоящему изобретению не привело к ухудшению, но неожиданно привело к улучшению показателей воспалительного ответа, о чем свидетельствует скорость оседания эритроцитов в первые 48 часа (Фиг. 21).

Скорость оседания эритроцитов остается информативным показателем воспаления и гемореологических нарушений. Скорость оседания эритроцитов отражает активацию иммунной системы, изменение вязкости плазмы, усиление агрегации эритроцитов и нарушение кровотока в микрососудах. Интересно отметить, что эти результаты свидетельствуют о взаимосвязи скорости оседания эритроцитов и тяжелой формой COVID-19, при которой васкулит является одним из основных патофизиологических механизмов (Lapić I. et al, Erythrocyte sedimentation rate is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pooled analysis. Clin Chem Lab Med., 58(7): 1146-1148 (2020)). Скорость оседания эритроцитов представляет собой пригодный параметр в клинической практике для мониторинга медикаментозной терапии при различных заболеваниях. Авторами настоящего изобретения здесь представлены данные, свидетельствующие о том, что введение Т3 пациентам с COVID-19 на ИВЛ приводило к резкому снижению скорости оседания эритроцитов. Кроме того, величина скорости оседания эритроцитов строго коррелировала с уровнями циркулирующего Т3 (Фиг. 22). Способность введения Т3 резко снижать скорость оседания эритроцитов ранее не описывалась. Эти результаты могут отражать новое воздействие Т3 на воспаление и гемореологические нарушения. Последнее может иметь физиологическое значение в отношении тканевой гипоксии.

Вышеупомянутые результаты можно обсуждать со ссылкой на Фиг. 12-22, где:

На Фиг. 12 показаны уровни Т3 в крови для каждого пациента в первые 48 ч после введения высокой дозы Т3, (Пациентам А3 и А4 вводили Т3, а А1, А2 и А5 вводили плацебо).

На Фиг. 13 показаны уровни d-димеров для каждого пациента в течении первых 48 ч после введения высокой дозы Т3, (Пациентам А3 и А4 вводили Т3, а А1, А2 и А5 вводили плацебо).

На Фиг. 14 показана частота сердечных сокращений (импульсов в минуту) для каждого пациента в течении первых 48 ч после введения высокой дозы Т3, (Пациентам А3 и А4 вводили Т3, а А1, А2 и А5 вводили плацебо).

На Фиг. 15 показаны уровни тропонина I для каждого пациента в первые 48 ч после введения высокой дозы Т3, (Пациентам А3 и А4 вводили Т3, а А1, А2 и А5 вводили плацебо).

На Фиг. 16 показана фракция выброса левого желудочка для каждого пациента в первые 48 ч после введения высокой дозы Т3, (Пациентам А3 и А4 вводили Т3, а А1, А2 и А5 вводили плацебо).

На Фиг. 17 показана систолическая функция правого желудочка через 48 ч после введения высокой дозы Т3.

На Фиг. 18 показано центральное венозное давление для каждого пациента в первые 24 ч после введения высокой дозы Т3, (Пациентам А3 и А4 вводили Т3, а А1, А2 и А5 вводили плацебо).

На Фиг. 19 показаны уровни креатинина для каждого пациента в первые 24 ч после введения высокой дозы Т3, (Пациентам А3 и А4 вводили Т3, а А1, А2 и А5 вводили плацебо).

На Фиг. 20 показаны уровни ферментов печени для каждого пациента в первые 24 ч после введения высокой дозы Т3, (Пациентам А3 и А4 вводили Т3, а А1, А2 и А5 вводили плацебо).

На Фиг. 21 показаны уровни скорости оседания эритроцитов для каждого пациента в первые 48 ч после введения высокой дозы Т3, (Пациентам А3 и А4 вводили Т3, а А1, А2 и А5 вводили плацебо).

На Фиг. 22 показана скорость оседания эритроцитов у пациентов, которым вводили высокую дозу Т3, и у пациентов, которым вводили плацебо.

Согласно настоящему изобретению, введение высокой дозы Т3 интубированным пациентам с COVID-19 является безопасным, без серьезных побочных эффектов, таких как аритмии, легочная эмболия и т.п.

Согласно настоящему изобретению, введение высокой дозы Т3 пациентам с сепсисом, вызванным COVID-19, улучшает повреждение миокарда и функцию правого желудочка и в то же время приводит к уменьшению воспалительного ответа.

Пример 4

Практикующий врач может ознакомиться со следующим пояснением и таблицами, в которых показана типичная схема введения доз Т3 в зависимости от массы тела субъекта.

Таблица 1

Схемы дозирования раствора Т3 для инъекций (10 мкг/мл) в зависимости от массы тела пациента

Масса тела пациента	Введение болюса в течении 2-3 мин	Непрерывная инфузия (вливание)	Скорость насоса (первые 48ч)	Скорость насоса (с 3-го дня и до конца)
66 кг	5,5 мл (55 мкг)	18 мл (180 мкг) в 232 мл NaCl 0,9%	10,4 мл/ч	5,2 мл/ч
70 кг	5,5 мл (55 мкг)	19 мл (190 мкг) в 231 мл NaCl 0,9%	10,4 мл/ч	5,2 мл/ч
74 кг	6 мл (60 мкг)	20 мл (200 мкг) в 230 мл NaCl 0,9%	10,4 мл/ч	5,2 мл/ч
77 кг	6 мл (60 мкг)	21 мл (210 мкг) в 229 мл NaCl 0,9%	10,4 мл/ч	5,2 мл/ч
81 кг	6,5 мл (65 мкг)	22 мл (220 мкг) в 228 мл NaCl 0,9%	10,4 мл/ч	5,2 мл/ч
85 кг	7,0 мл (70 мкг)	23 мл (230 мкг) в 227 мл NaCl 0,9%	10,4 мл/ч	5,2 мл/ч
89 кг	7,0 мл (70 мкг)	24 мл (240 мкг) в 226 мл NaCl 0,9%	10,4 мл/ч	5,2 мл/ч
92 кг	7,5 мл (75 мкг)	25 мл (250 мкг) в 225 мл NaCl 0,9%	10,4 мл/ч	5,2 мл/ч
>95 кг	7,5 мл (75 мкг)	26 мл (260 мкг) в 224 мл NaCl 0,9%	10,4 мл/ч	5,2 мл/ч

В качестве более конкретного примера практикующий врач может учитывать следующие результаты.

Для пациента массой тела 77 кг дозу 6 мл (60 мкг) вводили в виде болюса внутривенным способом в течение 2-3 мин в течение 60 мин после начала

респираторной поддержки. Затем пациенту в течение следующих 24 ч вводили 21 мл препарата (всего 210 мкг Т3), который разбавляли 0,9% раствором NaCl и вводили с использованием насоса с постоянной скоростью потока 10,4 мл/ч общей продолжительностью 48 ч. С 3-го дня и до успешного отключения от ИВЛ или завершения наблюдения пациенту вводили 50% этой дозы, 10,5 мл продукта (всего 105 мкг Т3), который разбавляли 0,9% NaCl и вводили с использованием насоса с постоянной скоростью потока 5,2 мл/ч.

В исследовании трийодтиронин использовали в виде раствора Т3 для инъекций (10 мкг/мл), который содержит 150 мкг L-трийодтиронина в общем объеме 15 мл на флакон. Лекарственное средство представляет собой раствор, содержащий активное вещество лиотиронин натрия и другие ингредиенты, включая декстран 70, 1N NaOH и воду для инъекций. Лиотиронин натрия синтезировали *in vitro*. Также можно применять лекарственное средство в лиофилизированной форме и растворять водой для инъекций или физиологическим раствором непосредственно перед применением.

Типичный раствор Т3 для инъекций

№	Название компонента(ов)	Количество/1 мл
	Активный компонент:	
1.	Лиотиронин натрия	10,0 мкг
	Другой компонент(ы):	
1.	Декстран 70	60,0 мг
2.	1N NaOH	Достаточное количество для pH 10
3.	Вода для инъекций	Достаточное количество, 1,0

Вводимая доза составляет 0,8 мкг/кг внутривенно в виде болюса сразу после начала респираторной поддержки, с последующей инфузией 0,112 мкг/кг/ч внутривенно в течение 48 ч. С 3-го дня и до успешного отключения от ИВЛ или завершения наблюдения пациенту при необходимости можно вводить 0,056 мкг/кг/ч внутривенно.

ПЕРВОНАЧАЛЬНАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, содержащая L-трийодтиронин или его фармацевтически приемлемую соль, для применения при лечении воспалительного ответа или одно- или мультиорганной дисфункции у субъектов, страдающих от сепсиса, где указанную композицию вводят в интервале от 5 до 9 мкг L-трийодтиронина на кг массы тела, предпочтительно от 6 до 8 мкг L-трийодтиронина на кг массы тела, наиболее предпочтительно 7 мкг L-трийодтиронина на кг общей массы тела.

2. Фармацевтическая композиция для применения по п. 1 для лечения почек, печени, головного мозга, легких, сердца, желудочно-кишечного тракта, кроветворной системы или свёртывающей системы.

3. Фармацевтическая композиция для применения по п.п. 1 и 2 для лечения субъектов, страдающих от тканевой гипоксии или микрососудистой дисфункции, вызванных сепсисом, коронавирусной инфекцией, тяжелым повреждением, раком и/или экстракорпоральной защитой органа.

4. Фармацевтическая композиция для применения по п. 3 для лечения продолжительной гипоксии, вызванной сепсисом, в течении по меньшей мере 30 мин, или по меньшей мере 3 ч, или по меньшей мере 4, 6, 12, 18 или 24 ч.

5. Фармацевтическая композиция для применения по п. 4 для лечения систолической функции правого желудочка, где амплитуда систолического движения кольца трехстворчатого клапана (TAPSE) находится между 16 и 30 мм, предпочтительно между 20 и 25 мм.

6. Фармацевтическая композиция для применения по п. 4 или п. 5 для лечения систолической функции правого желудочка, где измеренное значение центрального венозного давления находится между 1 и 10 мм рт. столба, предпочтительно между 3,7 и 7,4 мм рт. столба.

7. Фармацевтическая композиция для применения по п. 4 для лечения воспалительного ответа и дисфункции свертывающей системы, где скорость оседания эритроцитов снижается на 50% в течении 48 ч и составляет предпочтительно менее 30 мм в течении первого часа.

8. Фармацевтическая композиция для применения по любому из п.п. 1-7, где L-трийодтиронин или его фармацевтически приемлемая соль представлены в форме раствора для инъекций или лиофилизированного порошка для восстановления.

9. Фармацевтическая композиция для применения по п. 8, где L-трийодтиронин или его фармацевтически приемлемая соль представлены в форме раствора для инъекций в концентрации от 2 до 20 мкг/мл, предпочтительно от 5 до 15 мкг/мл, наиболее предпочтительно в концентрации 10 мкг/мл.

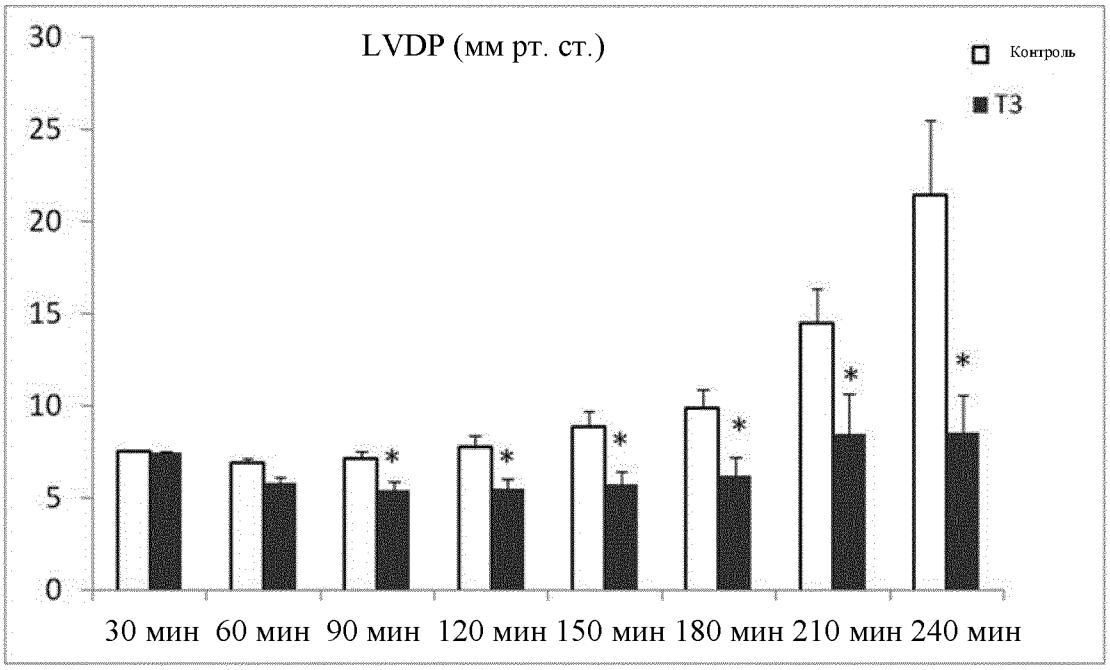
10. Фармацевтическая композиция для применения по п. 9, где L-трийодтиронин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде непрерывной инъекции со скоростью от 0,08 до 0,20 мкг/кг/ч, более предпочтительно со скоростью от 0,12 до 0,16 мкг/кг/ч, наиболее предпочтительно 0,14 мкг/кг/ч в течении 48 ч.

11. Фармацевтическая композиция для применения по п. 9, где L-трийодтиронин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде начального болюса содержащего от 0,6 до 1,0 мкг L-трийодтиронина на кг массы тела, предпочтительно от 0,7 до 0,9 мкг L-трийодтиронина на кг массы тела, наиболее предпочтительно 0,8 мкг L-трийодтиронина на кг массы тела, с последующей непрерывной инъекцией со скоростью от 0,10 до 0,20 мкг/кг/ч, более предпочтительно со скоростью от 0,10 до 0,14 мкг/кг/ч, наиболее предпочтительно 0,112 мкг/кг/ч в течении от 24 до 72 ч, предпочтительно в течении 48 ч после введения болюса.

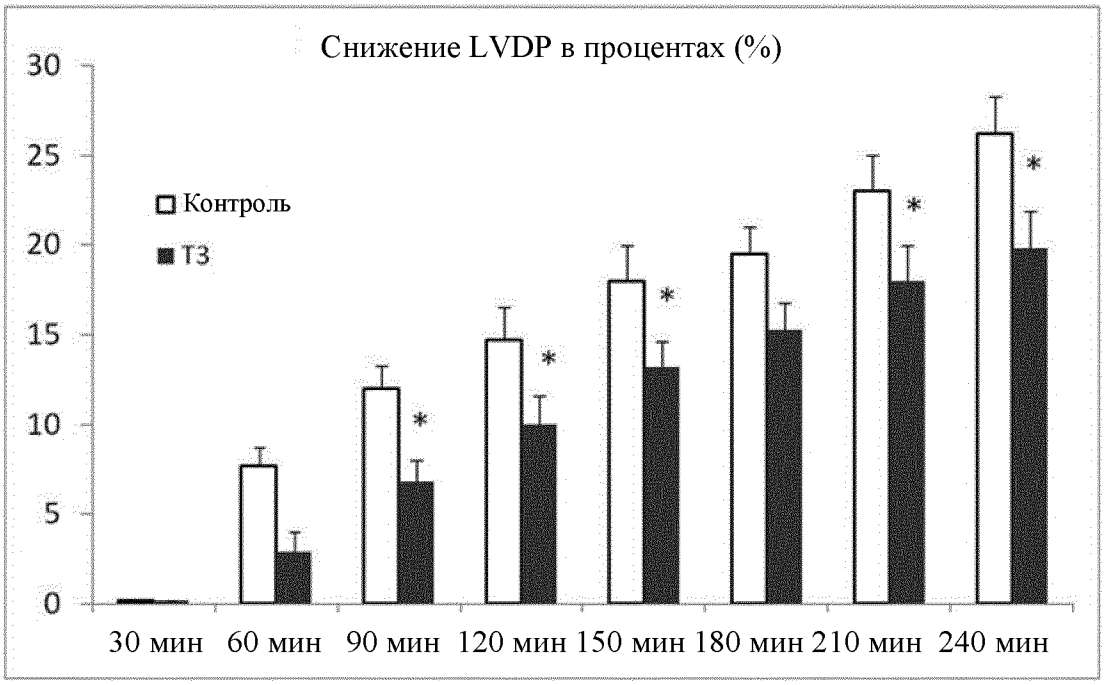
12. Фармацевтическая композиция для применения по п.п. 9-11, где субъект весом 75 кг получает внутривенно от 375 мкг до 675 мкг Т3 суммарно, предпочтительно от 450 мкг до 600 мкг Т3, наиболее предпочтительно 525 мкг Т3 суммарно.

13. Фармацевтическая композиция для применения по любому из п.п. 1-12, содержащая фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества.

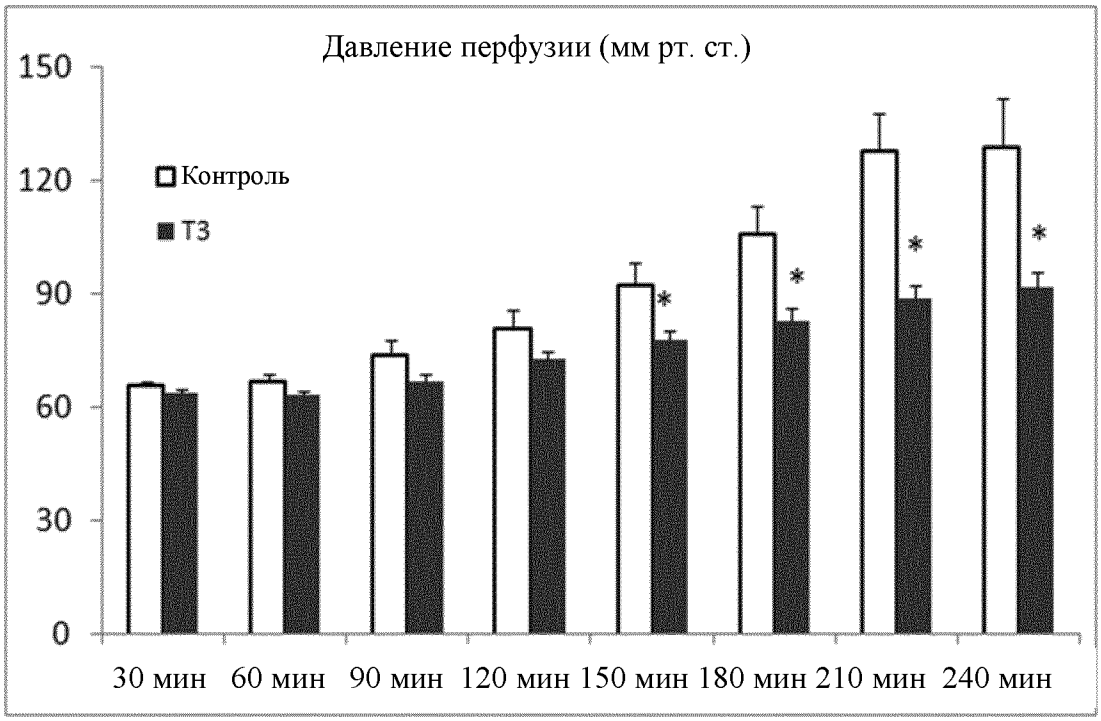
14. Фармацевтическая композиция для применения по любому из п.п. 1-13, включающая одно или более дополнительных активных веществ.


LVDP (мм рт. ст.)
Контроль
ТЗ
30
25
20
15
10
5
0
30 мин
60 мин
90 мин
120 мин
150 мин
180 мин
210 мин
240 мин

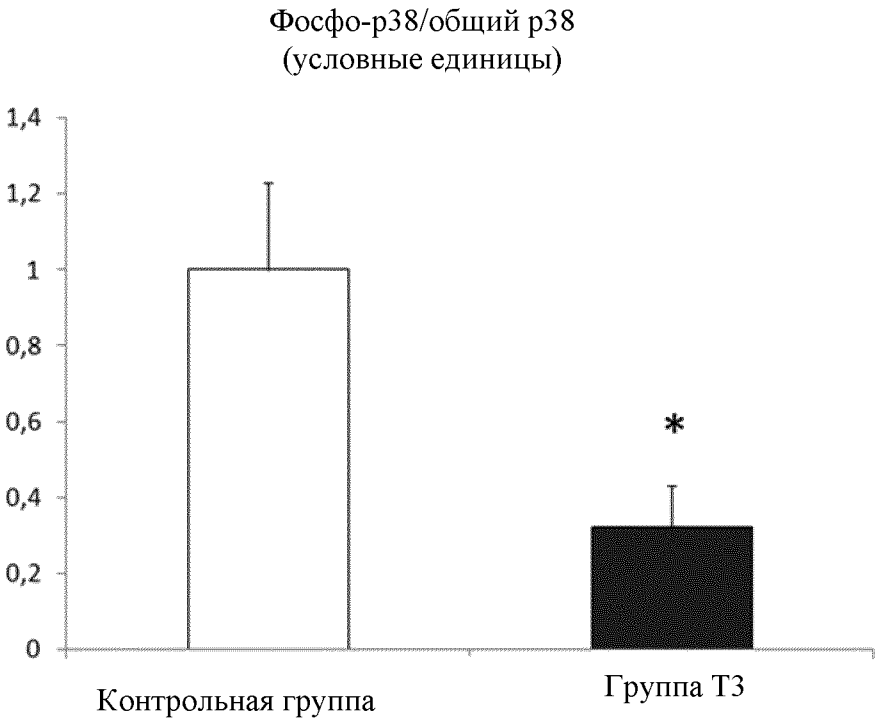
Фиг. 1


Снижение LVDP в процентах (%)
Контроль
ТЗ
30
25
20
15
10
5
0
30 мин
60 мин
90 мин
120 мин
150 мин
180 мин
210 мин
240 мин

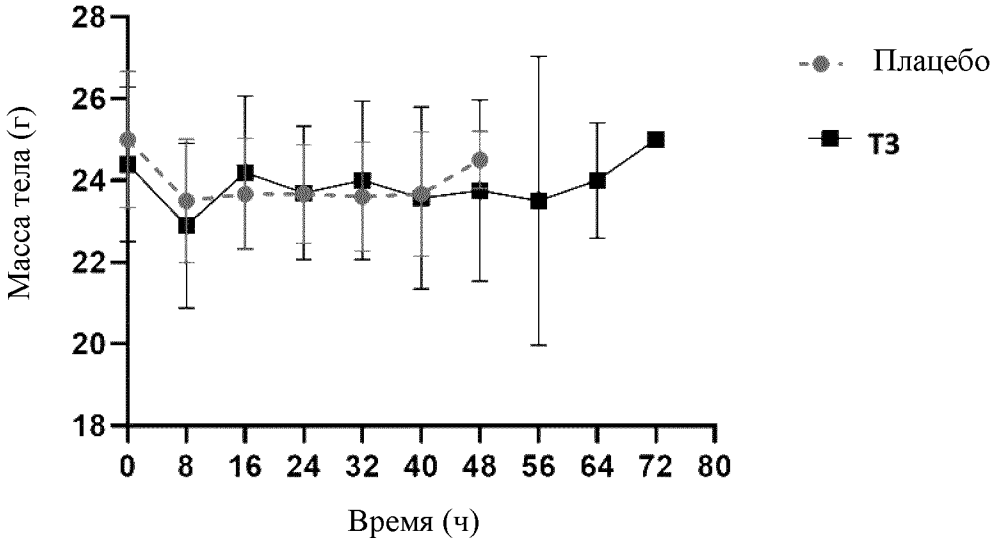
Фиг. 2


Давление перфузии (мм рт. ст.)
150
120
90
60
30
0
Контроль
Т3
*
30 мин
60 мин
90 мин
120 мин
150 мин
180 мин
210 мин
240 мин

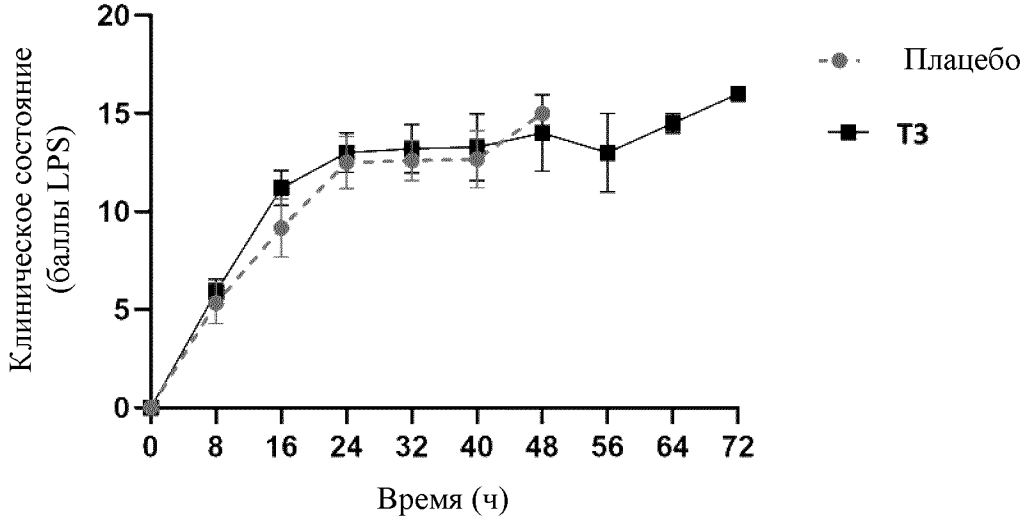
Фиг. 3


Фосфо-р38/общий р38
(условные единицы)
1,4
1,2
1
0,8
0,6
0,4
0,2
0
*
Контрольная группа
Группа Т3

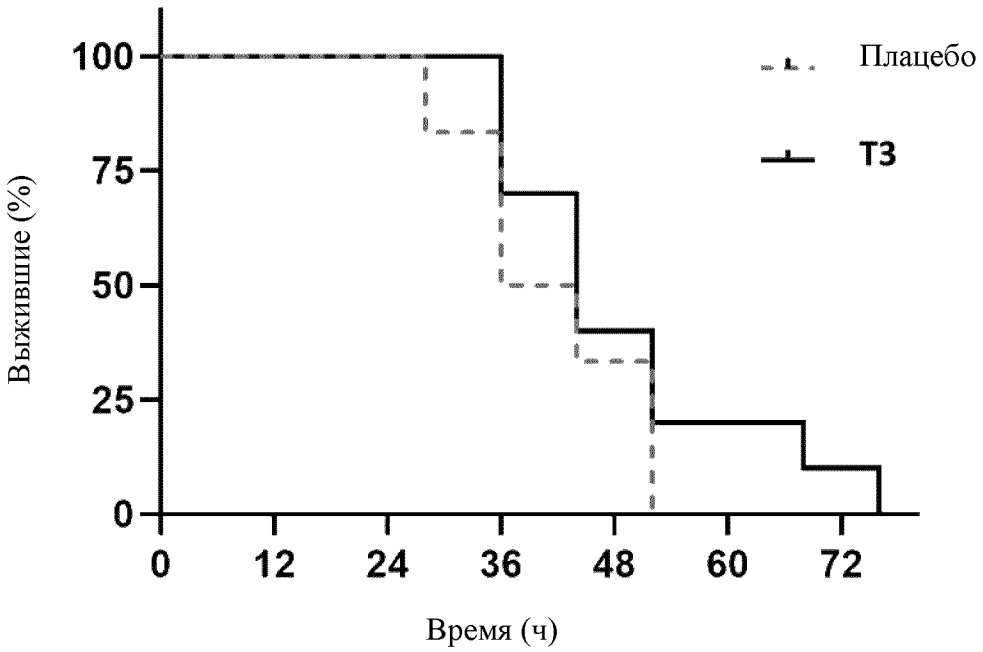
Фиг. 4


Масса тела (г)
28
26
24
22
20
18
0
8
16
24
32
40
48
56
64
72
80
Время (ч)
Плацебо
Т3

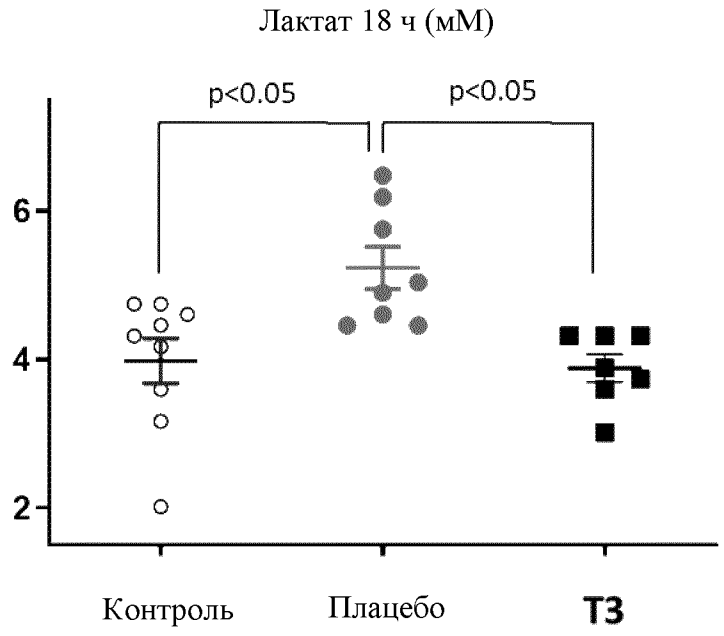
Фиг. 5(а)


Клиническое состояние (баллы LPS)
20
15
10
5
0
0
8
16
24
32
40
48
56
64
72
Время (ч)
Плацебо
Т3

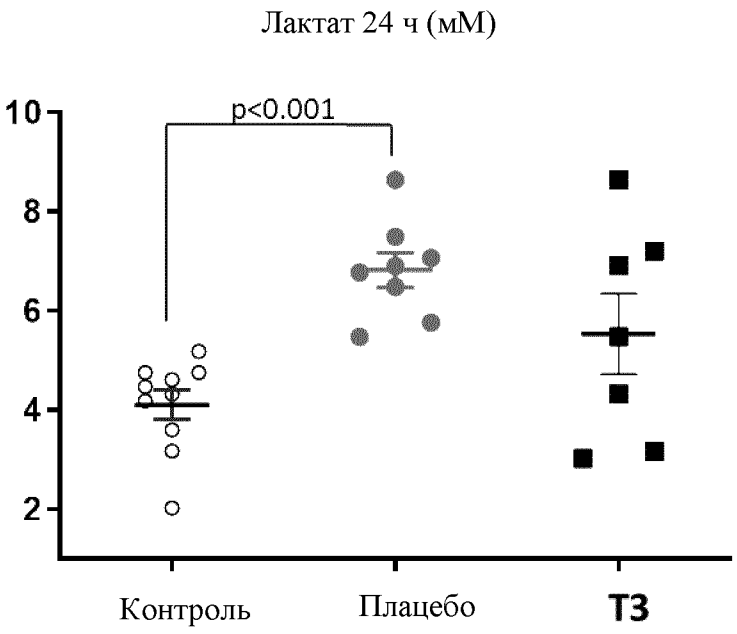
Фиг. 5(б)



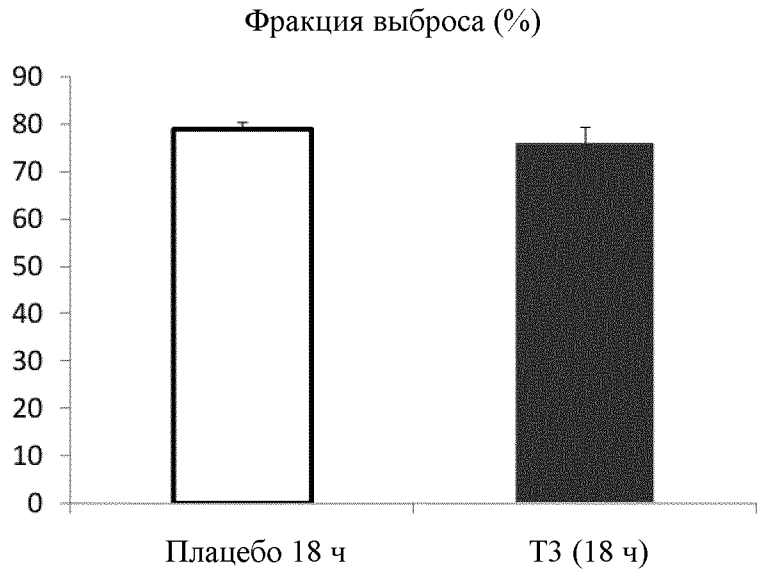
Фиг. 5(в)


Лактат 18 ч (мМ)
p<0.05
p<0.05
6
4
2
Контроль
Плацебо
Т3

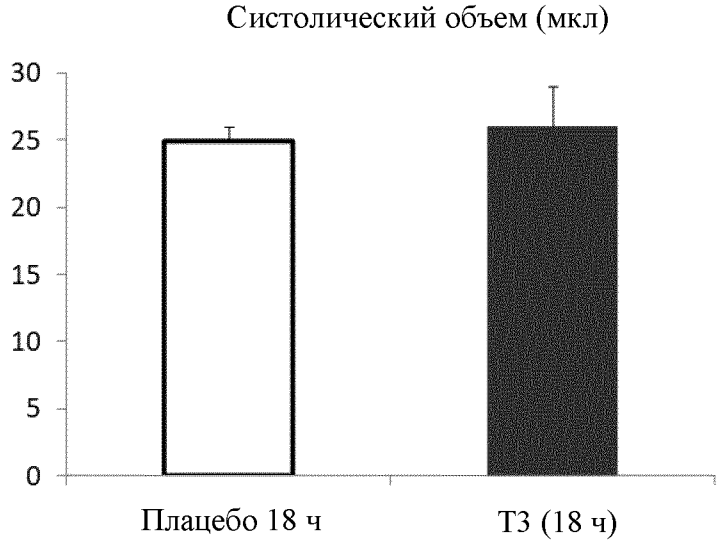
Фиг. 6(а)


Лактат 24 ч (мМ)
p<0.001
10
8
6
4
2
Контроль
Плацебо
Т3

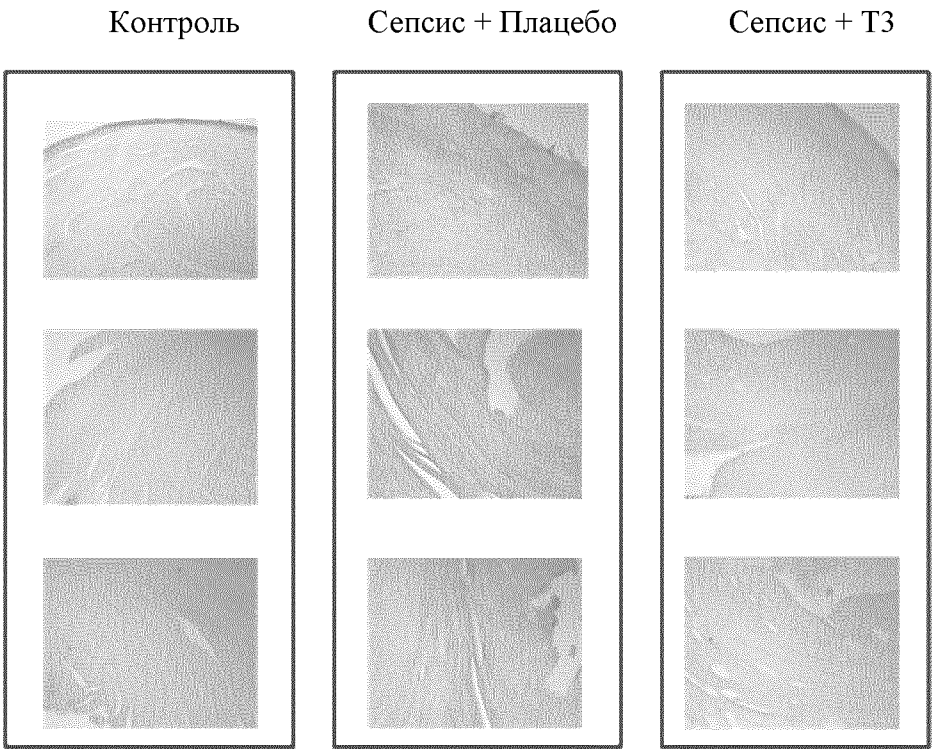
Фиг. 6(б)


Фракция выброса (%)
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
Плацебо 18 ч
Т3 (18 ч)

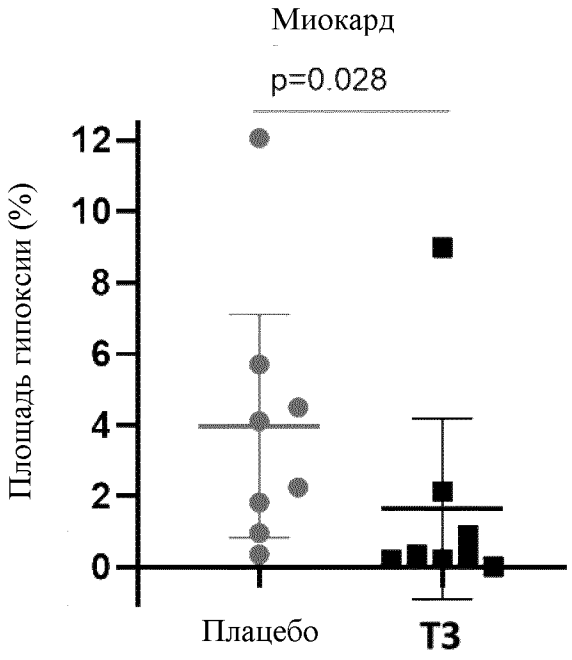
Фиг. 7(а)


Систолический объем (мкл)
30
25
20
15
10
5
0
Плацебо 18 ч
Т3 (18 ч)

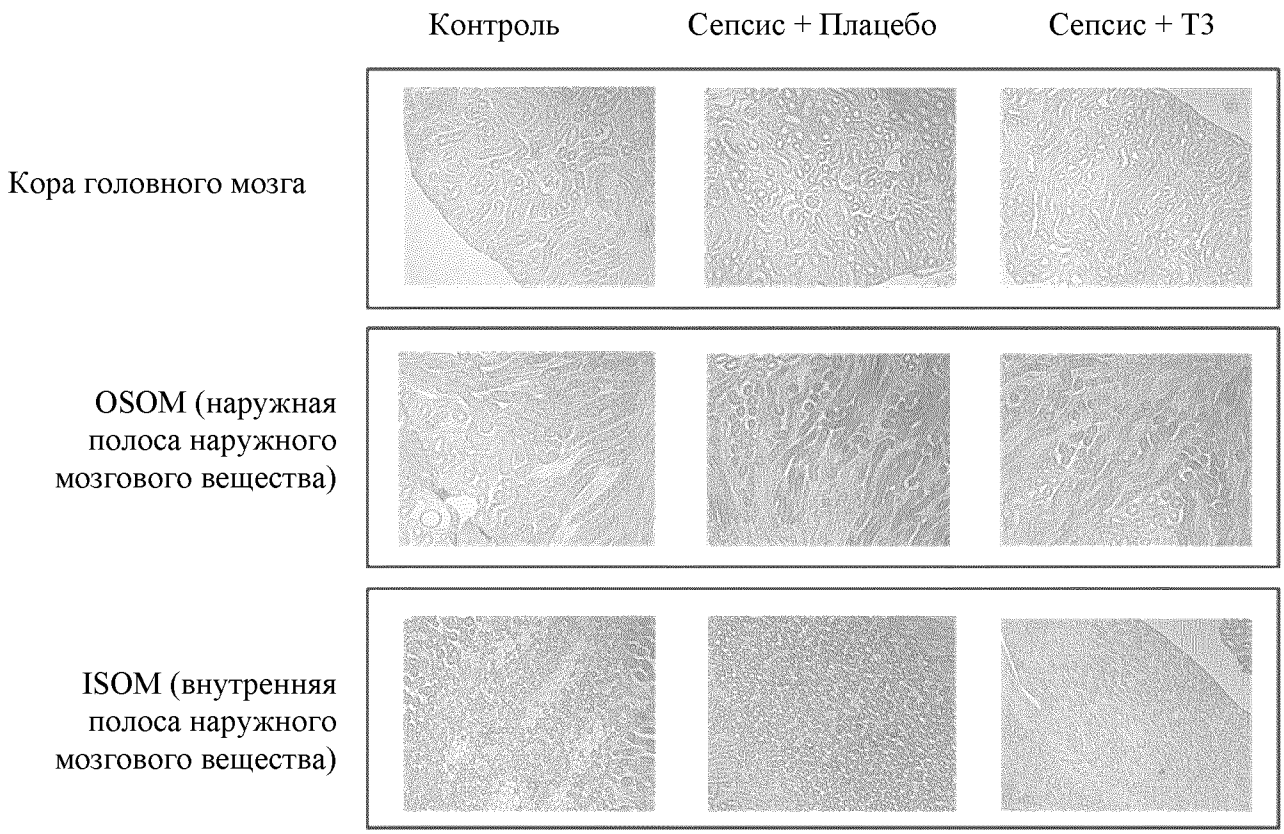
Фиг. 7(б)


Контроль
Сепсис + Плацебо
Сепсис + Т3

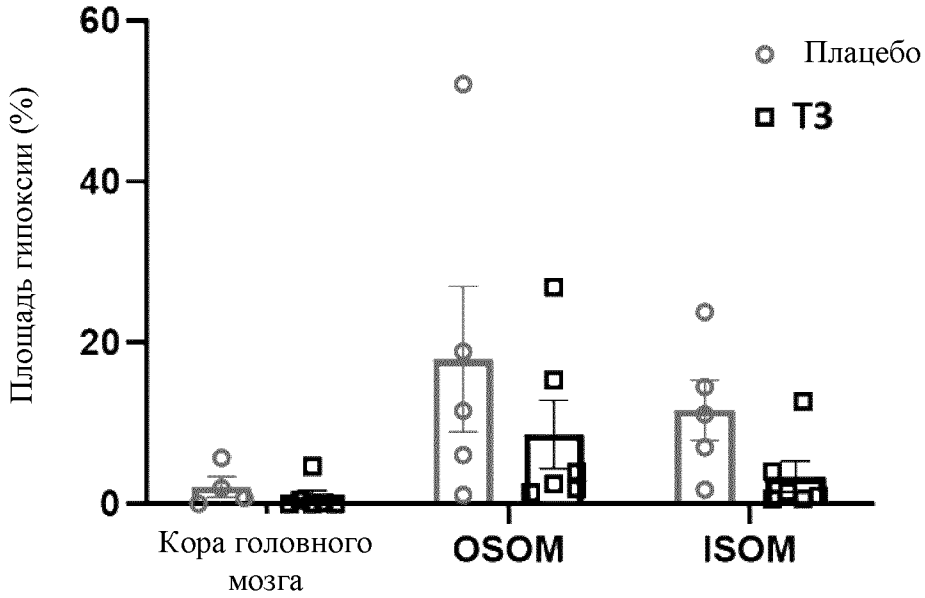
Фиг. 8(а)


Миокард
p=0.028
Площадь гипоксии (%)
12
10
8
6
4
2
0
Плацебо
Т3

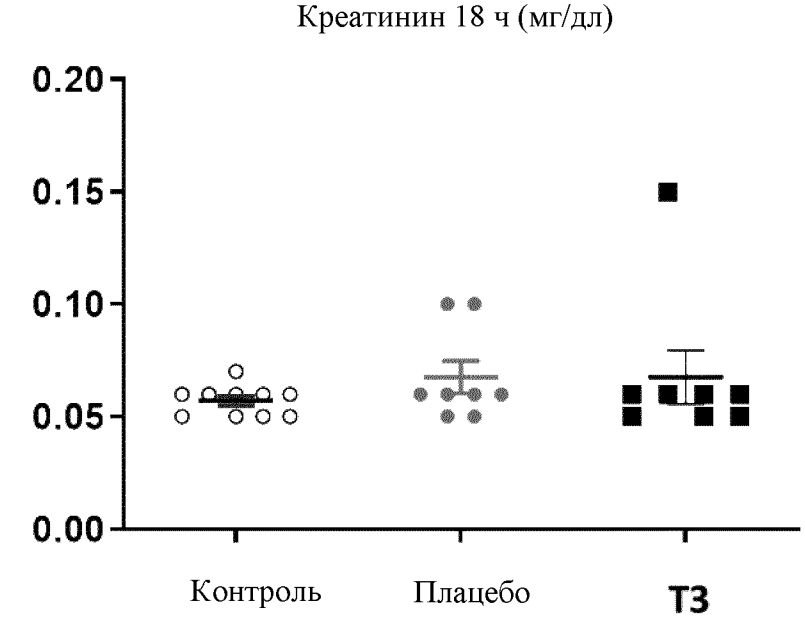
Фиг. 8(б)


Контроль
Сепсис + Плацебо
Сепсис + Т3
Кора головного мозга
OSOM (наружная полоса наружного мозгового вещества)
ISOM (внутренняя полоса наружного мозгового вещества)

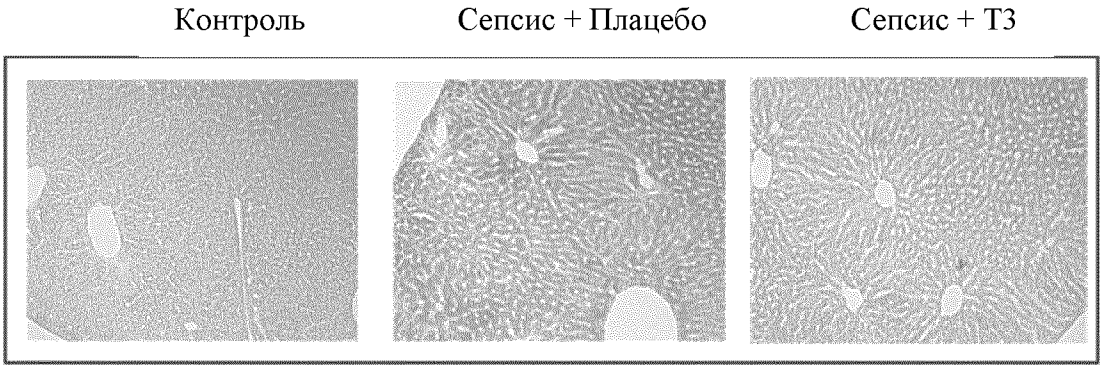
Фиг. 9(а)


60
40
20
0
Площадь гипоксии (%)
Плацебо
Т3
Кора головного мозга
OSOM
ISOM

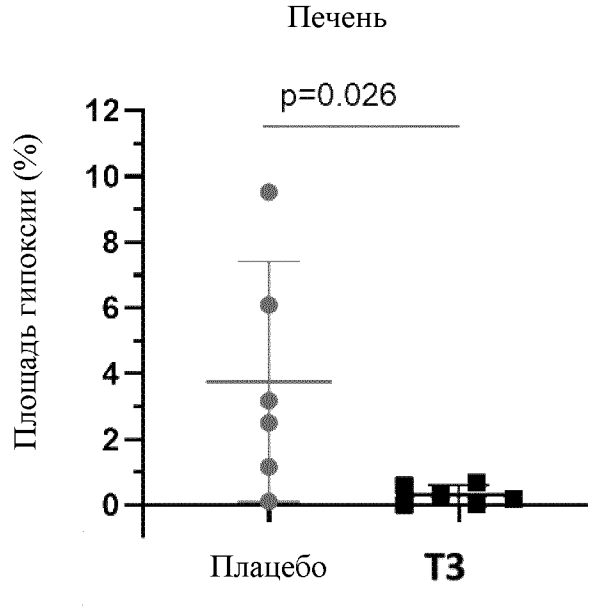
Фиг. 9(б)



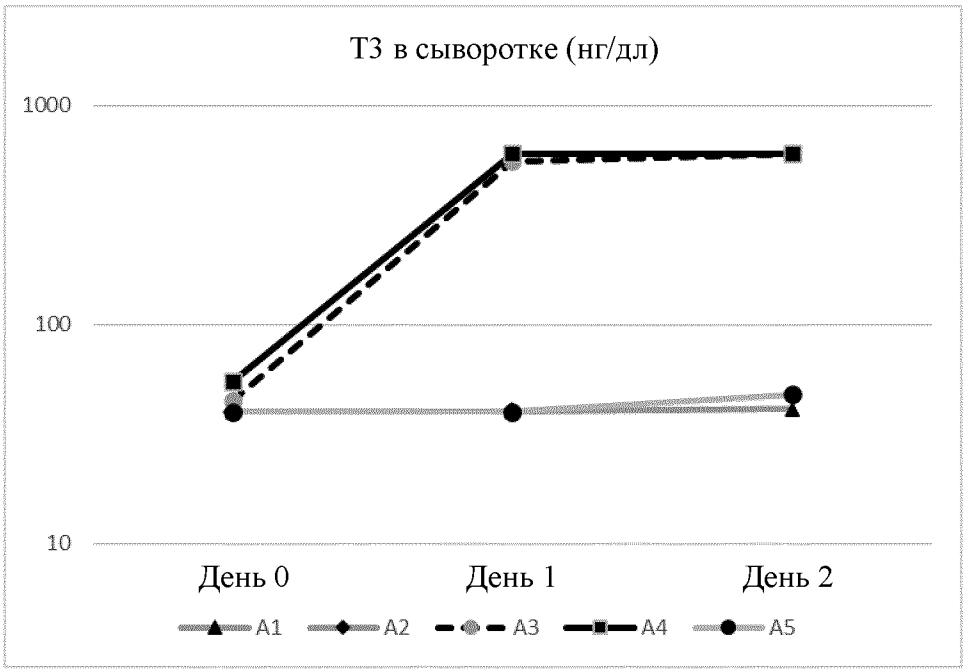
Фиг. 10



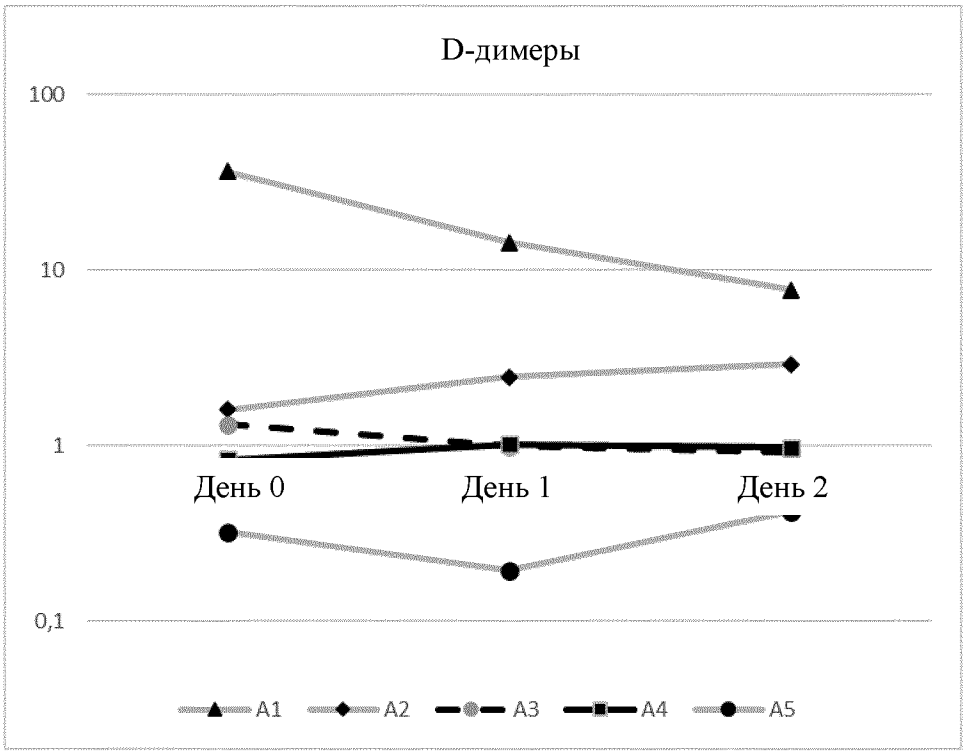
Фиг. 11(а)



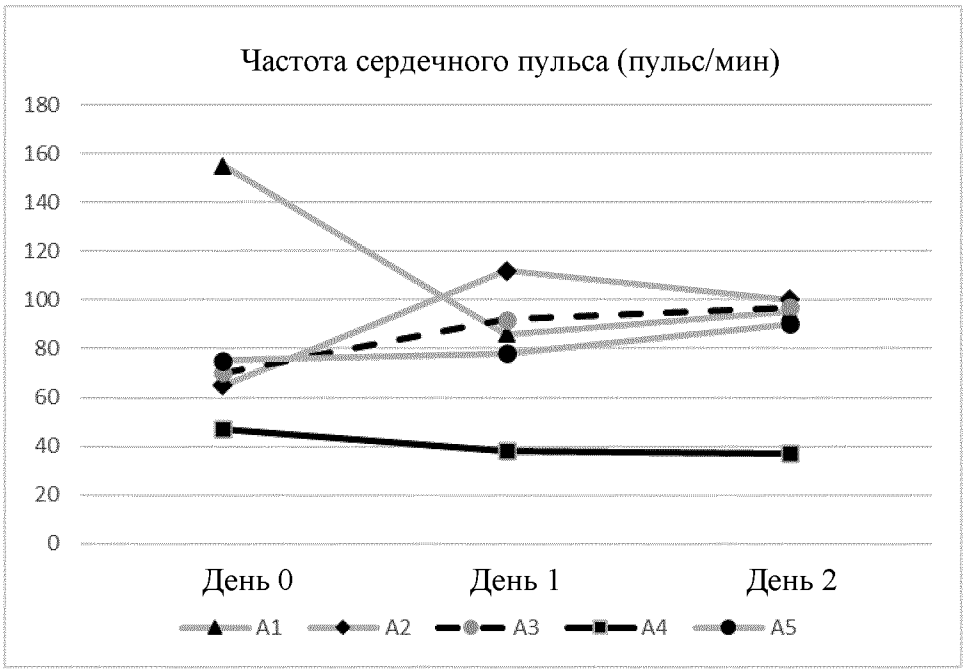
Фиг. 11(б)


Т3 в сыворотке (нг/дл)
1000
100
10
День 0
День 1
День 2
A1
A2
A3
A4
A5

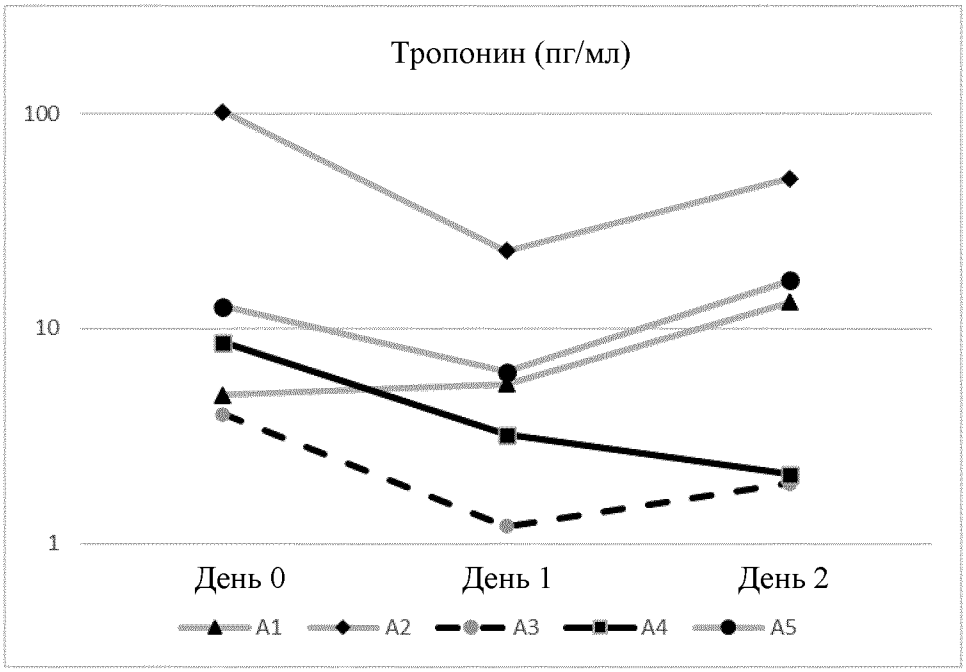
Фиг. 12


D-димеры
100
10
1
0,1
День 0
День 1
День 2
A1
A2
A3
A4
A5

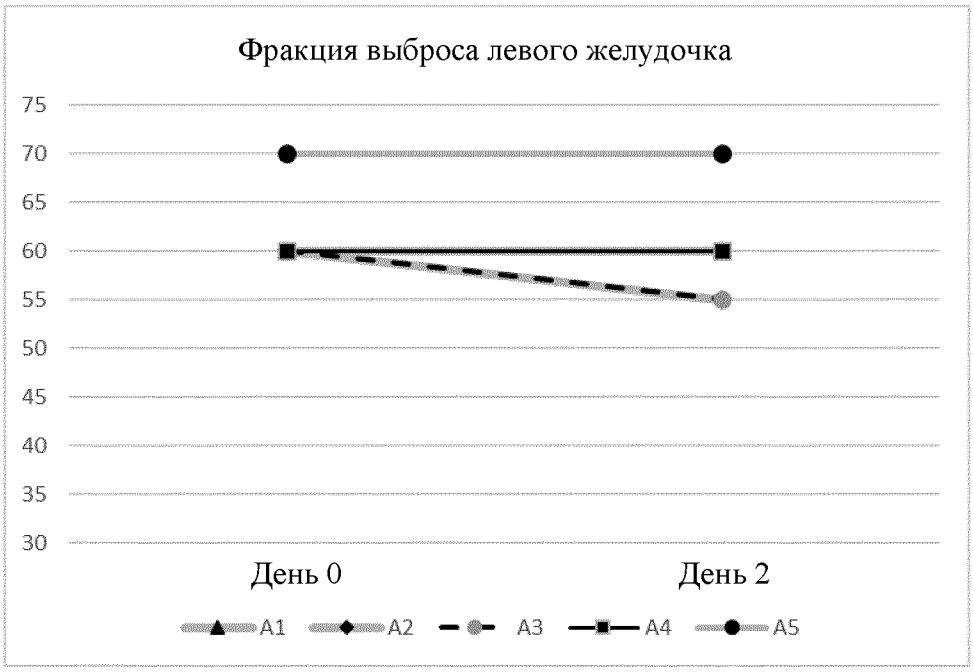
Фиг. 13


Частота сердечного пульса (пульс/мин)
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0
День 0
День 1
День 2
A1
A2
A3
A4
A5

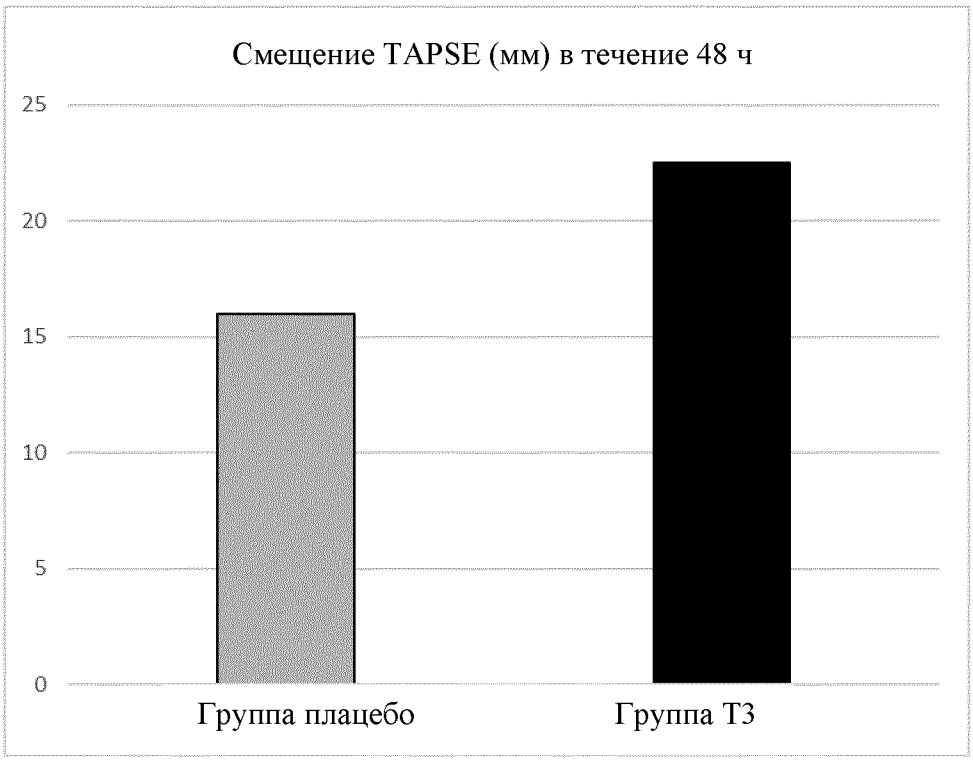
Фиг. 14


Тропонин (пг/мл)
100
10
1
День 0
День 1
День 2
A1
A2
A3
A4
A5

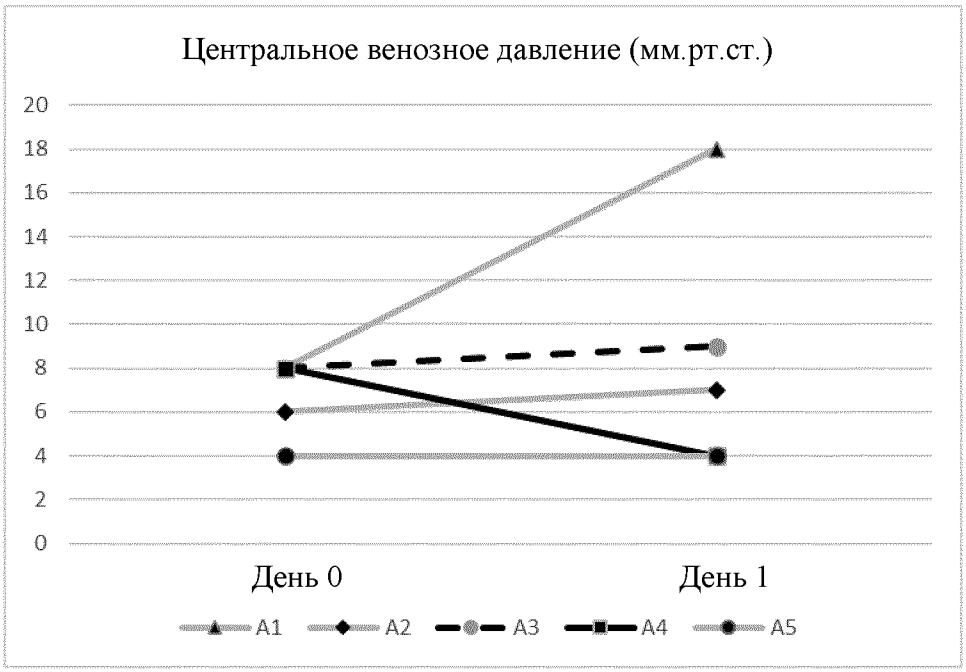
Фиг. 15


Фракция выброса левого желудочка
75
70
65
60
55
50
45
40
35
30
День 0
День 2
A1
A2
A3
A4
A5

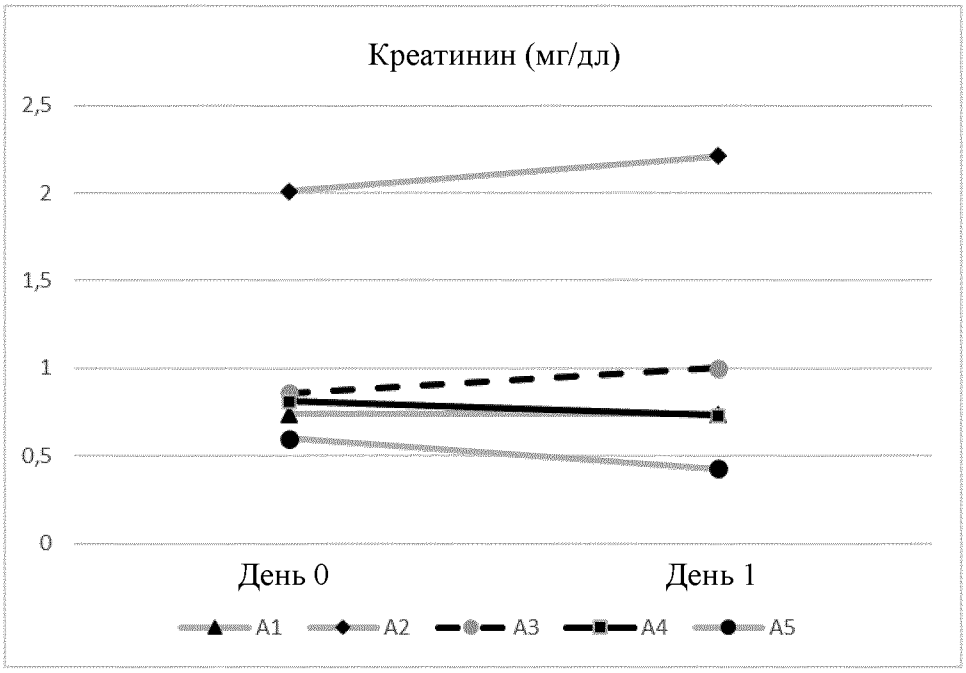
Фиг. 16


Смещение TAPSE (мм) в течение 48 ч
25
20
15
10
5
0
Группа плацебо
Группа Т3

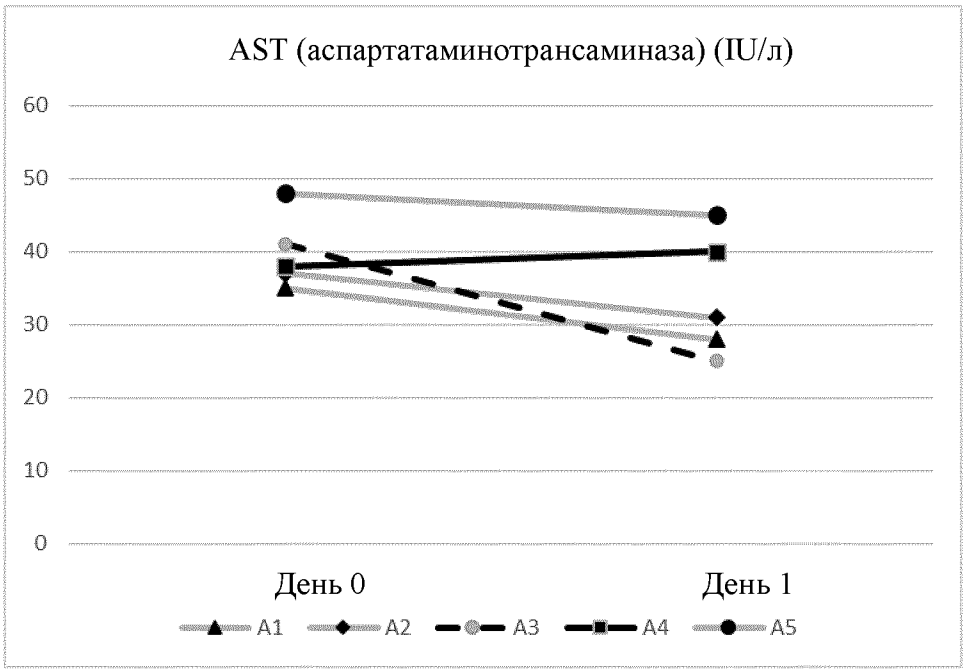
Фиг. 17


Центральное венозное давление (мм.рт.ст.)
20
18
16
14
12
10
8
6
4
2
0
День 0
День 1
A1
A2
A3
A4
A5

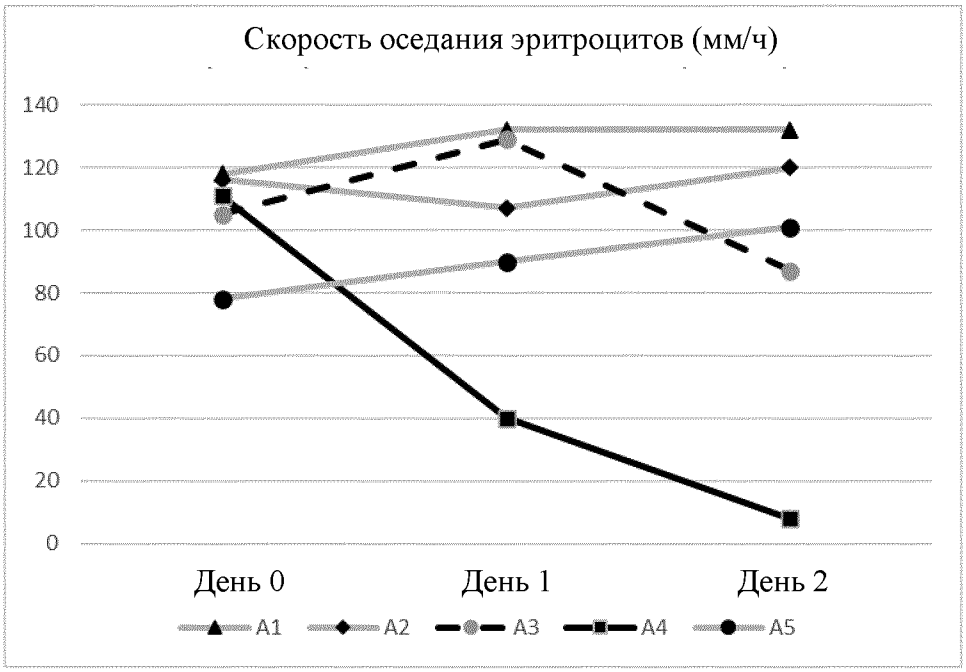
Фиг. 18


Креатинин (мг/дл)
2,5
2
1,5
1
0,5
0
День 0
День 1
A1
A2
A3
A4
A5

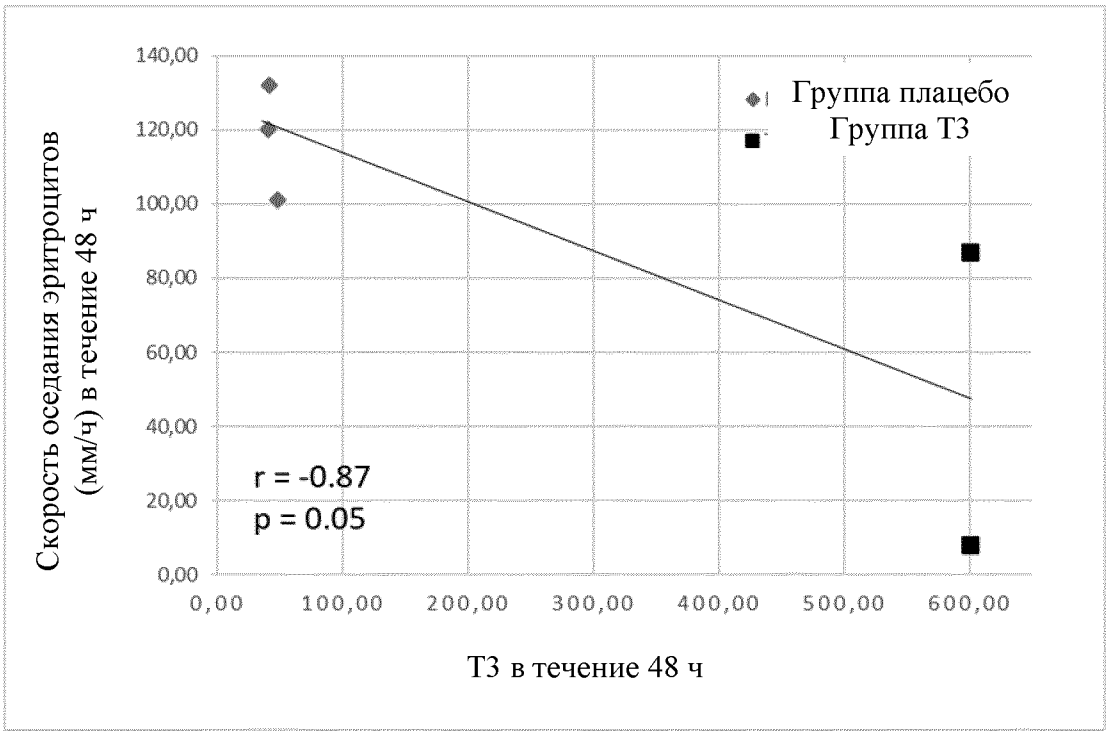
Фиг. 19


AST (аспартатаминотрансаминаза) (IU/л)
60
50
40
30
20
10
0
День 0
День 1
A1
A2
A3
A4
A5

Фиг. 20


Скорость оседания эритроцитов (мм/ч)
140
120
100
80
60
40
20
0
День 0
День 1
День 2
A1
A2
A3
A4
A5

Фиг. 21


Скорость оседания эритроцитов (мм/ч) в течение 48 ч
140,00
120,00
100,00
80,00
60,00
40,00
20,00
0,00
0,00
100,00
200,00
300,00
400,00
500,00
600,00
Т3 в течение 48 ч
Группа плацебо
Группа Т3
r = -0.87
p = 0.05

Фиг. 22