

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202090028 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.04.03

(51) Int. Cl. A61K 31/7042 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2018.06.11

(54) СПОСОБЫ УМЕНЬШЕНИЯ ИЛИ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ
ЯВЛЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ II ТИПА

(31) 62/518,547

(32) 2017.06.12

(33) US

(86) PCT/IB2018/054208

(87) WO 2018/229630 2018.12.20

(71) Заявитель:
ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА НВ (BE)

(72) Изобретатель:
Розенталь Норман Р., Вэйс Дуглас К.
(US)

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

(57) Настоящее изобретение относится к способам уменьшения, предотвращения или замедления прогрессирования факторов сердечно-сосудистого риска и/или сердечно-сосудистого заболевания, включающим введение канаглифлозина.

202090028

A1

A1

202090028

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420–560357ЕА/042

СПОСОБЫ УМЕНЬШЕНИЯ ИЛИ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ СЕРДЕЧНО–СОСУДИСТЫХ ЯВЛЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ II ТИПА **ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ССЫЛКИ НА СМЕЖНЫЕ ЗАЯВКИ**

Данная заявка испрашивает приоритет по предварительной заявке на патент США № 62/518,547, поданной 12 июня 2017 г., содержание которой полностью включено в настоящий документ путем ссылки.

ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к способам уменьшения, предотвращения или замедления прогрессирования факторов сердечно–сосудистого риска и/или сердечно–сосудистого заболевания, включающим введение канаглифлозина.

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Сердечно–сосудистые заболевания (ССЗ) представляют собой класс заболеваний, которые затрагивают сердце или кровеносные сосуды.

Существует множество сердечно–сосудистых заболеваний, затрагивающих кровеносные сосуды. Они известны как сосудистые заболевания и включают: болезнь коронарных артерий (также известная как коронарная болезнь сердца и ишемическая болезнь сердца, включая, без ограничений, стенокардию, инфаркт миокарда и т. д.), болезнь периферических артерий (болезнь кровеносных сосудов, снабжающих кровью руки и ноги), болезнь сосудов головного мозга (болезнь кровеносных сосудов, снабжающих кровью мозг, включая инсульт или ишемию), стеноз почечной артерии, аневризму аорты.

Существует также множество сердечно–сосудистых заболеваний, которые затрагивают сердце, включая кардиомиопатии (болезни сердечной мышцы), гипертензивную кардиопатию (вторичные болезни сердца из–за высокого кровяного давления или гипертензии), сердечную недостаточность (клинический синдром, вызванный неспособностью сердца снабжать ткани достаточным количеством крови для удовлетворения их метаболических потребностей), легочно–сердечную недостаточность (недостаточность на правой стороне сердца с вовлечением дыхательной системы), сердечные аритмии (нарушения ритма сердечных сокращений), воспалительное заболевание сердца – эндокардит (воспаление внутренней оболочки сердца – эндокарда, чаще всего с вовлечением клапанов сердца), воспалительную кардиомегалию – миокардит (воспаление миокарда – мышечной части сердца), клапанные пороки сердца, врожденные пороки сердца (мальформации структуры сердца, существующие с рождения), ревматическую болезнь сердца (поражение сердечных мышц и клапанов вследствие ревматической лихорадки).

Лежащие в основе механизмы различаются в зависимости от заболевания, и существует множество факторов риска сердечных заболеваний: возраст, пол, потребление табака, отсутствие физической активности, чрезмерное потребление алкоголя, нездоровое

питание, ожирение, генетическая предрасположенность к сердечно-сосудистым заболеваниям и сердечно-сосудистые заболевания в семейном анамнезе, повышенное кровяное давление (гипертензия), повышенный уровень сахара в крови (в том числе сахарный диабет II типа), повышенный уровень холестерина в крови (гиперлипидемия), психосоциальные факторы, бедность и низкий уровень образования, а также загрязнение воздуха. Хотя индивидуальное влияние каждого фактора риска отличается в разных сообществах или этнических группах, общее влияние этих факторов риска очень постоянно. Некоторые из этих факторов риска, такие как возраст, пол или семейный анамнез/генетическая предрасположенность, неизменны; однако многие важные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний поддаются терапии путем изменения образа жизни, социальных изменений, лечения лекарственными средствами (например, предотвращение гипертензии, гиперлипидемии и диабета).

Болезнь коронарных артерий, инсульт и болезнь периферических артерий связаны с атеросклерозом, который, в свою очередь, может быть вызван, наряду с другими факторами, высоким кровяным давлением, курением, диабетом, недостаточной физической активностью, ожирением, высоким уровнем холестерина в крови, нездоровым питанием и чрезмерным потреблением алкоголя. 13% случаев смерти от ССЗ происходят из-за высокого кровяного давления, при этом 9% – из-за табака, 6% – из-за диабета, 6% – из-за отсутствия физической активности и 5% – из-за ожирения.

Существующее сердечно-сосудистое заболевание или предыдущее сердечно-сосудистое явление, такое как сердечный приступ или инсульт, является наиболее сильным прогностическим фактором будущего сердечно-сосудистого явления. Возраст, пол, курение, кровяное давление, липиды крови и диабет являются важными прогностическими факторами будущего сердечно-сосудистого заболевания у людей, которые предположительно не имеют сердечно-сосудистого заболевания. Эти критерии, а иногда и другие, можно объединять в суммарные показатели риска в баллах для оценки будущего риска развития сердечно-сосудистого заболевания у человека. Существует множество показателей риска в баллах, хотя их соответствующие достоинства являются предметом дискуссий. На стадии оценки находятся и другие диагностические тесты и биомаркеры, но в настоящее время отсутствуют четкие доказательства для обоснования их повседневного применения. Они включают семейный анамнез, показатель кальциноза коронарных артерий, высокочувствительный С-реактивный белок (hs-CRP), лодыжечно-плечевой индекс давления, подклассы липопротеинов и концентрацию частиц, липопротеин (а), аполипопротеины А-I и В, фибриноген, количество лейкоцитов, гомоцистеин, N-терминальный промозговой натрийуретический пептид (типа В) (NT-proBNP) и маркеры функции почек. Высокий уровень фосфора в крови также связан с повышенным риском.

По некоторым оценкам 90% ССЗ можно предотвратить. Предотвращение атеросклероза включает уменьшение факторов риска посредством: здорового питания, физических нагрузок, избегания табачного дыма и ограничения потребления алкоголя.

Преимущественно также лечение таких факторов риска, как высокое кровяное давление, высокий уровень липидов в крови и диабет. Польза от приема аспирина у людей, которые в остальном здоровы, неясна.

Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смертности во всем мире. Это касается всех регионов мира, за исключением Африки. Они в совокупности стали причиной 17,9 миллионов случаев смерти (32,1%) в 2015 г. по сравнению с 12,3 миллионов (25,8%) в 1990 г. Болезнь коронарных артерий и инсульт являются причиной 80% случаев смерти от ССЗ у мужчин и 75% случаев смерти от ССЗ у женщин. Большинство сердечно-сосудистых заболеваний поражает людей в пожилом возрасте. В США 11% людей в возрасте от 20 до 40 лет имеют ССЗ, тогда как 37% людей в возрасте от 40 до 60 лет, 71% людей в возрасте от 60 до 80 лет и 85% людей старше 80 лет имеют ССЗ.

Сохраняется потребность в дополнительных безопасных и эффективных способах лечения пациентов с сахарным диабетом II типа и сопутствующим или коморбидным сердечно-сосудистым заболеванием или риском сердечно-сосудистого заболевания.

ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к способам уменьшения или предотвращения одного или более сердечно-сосудистых явлений, включающим введение требующему этого пациенту терапевтически эффективного количества канаглифлозина;

причем требующий этого пациент является пациентом, у которого диагностировали сахарный диабет II типа; и при этом у пациента дополнительно проявляются симптомы или диагностированы один или более сопутствующих или коморбидных факторов сердечно-сосудистого риска или сердечно-сосудистое заболевание.

Настоящее изобретение относится к способам уменьшения или предотвращения одного или более тяжелых сердечно-сосудистых неблагоприятных явлений (MACE), включающим введение требующему этого пациенту терапевтически эффективного количества канаглифлозина;

причем требующий этого пациент является пациентом, у которого диагностировали сахарный диабет II типа; и при этом у пациента дополнительно проявляются симптомы или диагностированы один или более сопутствующих или коморбидных факторов сердечно-сосудистого риска или сердечно-сосудистое заболевание.

Настоящее изобретение дополнительно относится к способу лечения пациента с повышенным риском тяжелого нежелательного сердечно-сосудистого явления (MACE), включающему: выбор для лечения пациента с повышенным риском MACE; и введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества канаглифлозина; причем у пациента с повышенным риском MACE дополнительно диагностирован сахарный диабет II типа; и при этом терапевтически эффективного количества канаглифлозина достаточно для снижения указанного повышенного риска MACE.

Настоящее изобретение дополнительно относится к способам уменьшения или предотвращения одного или более сердечно-сосудистых явлений, включающим введение требующему этого пациенту терапевтически эффективного количества канаглифлозина;

причем требующий этого пациент является пациентом, у которого диагностировали сахарный диабет II типа; и при этом у пациента дополнительно проявляются симптомы или диагностированы один или более сопутствующих или коморбидных факторов сердечно-сосудистого риска или сердечно-сосудистое заболевание.

и при этом сердечно-сосудистое явление (которое необходимо уменьшить или предупредить) выбрано из группы, состоящей из госпитализации по поводу сердечно-сосудистых явлений, несмертельного инфаркта миокарда, несмертельной ишемии или инсульта и смертности из-за сердечно-сосудистого явления (включая, без ограничений, внезапную сердечную смерть).

Настоящее изобретение дополнительно относится к способам уменьшения или предотвращения одного или более сердечно-сосудистых явлений, включающим введение требующему этого пациенту терапевтически эффективного количества канаглифлозина;

причем требующий этого пациент является пациентом, у которого диагностировали сахарный диабет II типа; причем у пациента дополнительно диагностирована микроальбуминурия (отношение альбумин/креатинин (ACR) ≥ 30 мг/г и ≤ 300 мг/г) или макроальбуминурия (ACR > 300 мг/г); и при этом у пациента дополнительно проявляются симптомы или диагностированы один или более сопутствующих или коморбидных факторов сердечно-сосудистого риска или сердечно-сосудистое заболевание;

и при этом сердечно-сосудистое явление (которое необходимо уменьшить или предупредить) выбрано из группы, состоящей из госпитализации по поводу сердечно-сосудистых явлений, несмертельного инфаркта миокарда, несмертельной ишемии или инсульта и смертности из-за сердечно-сосудистого явления (включая, без ограничений, внезапную сердечную смерть).

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

На Фиг. 1 представлена блок-схема с подробным описанием предварительно заданного плана проверки гипотезы для оценки исходов для сердечно-сосудистой системы.

На Фиг. 2 показано влияние применения канаглифлозина на а) гликированный гемоглобин, б) массу тела, с) систолическое артериальное давление и d) диастолическое артериальное давление.

На Фиг. 3 показано влияние применения канаглифлозина на исходы для сердечно-сосудистой системы, почек, на госпитализацию и смертельные исходы.

На Фиг. 4a)–4h) показано влияние применения канаглифлозина на исходы для сердечно-сосудистой системы и почек, в частности 4a) смерть из-за сердечно-сосудистого явления, несмертельный инсульт или несмертельный инфаркт миокарда, 4b)

смерть из-за сердечно-сосудистого явления, 4с) несмертельный инсульт, 4d) несмертельный инфаркт миокарда, 4е) сердечную недостаточность с госпитализацией, 4f) смертность по всем причинам, 4g) прогрессирование альбуминурии и 4h) комбинированный исход для почек.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к способам уменьшения или предотвращения одного или более сердечно-сосудистых явлений, включающим введение требующему этого пациенту терапевтически эффективного количества канаглифлозина, как более подробно описано в настоящем документе.

В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способам уменьшения или предотвращения сердечно-сосудистого явления, госпитализации по поводу сердечно-сосудистых явлений, несмертельного инфаркта миокарда, несмертельных ишемических явлений или инсультов, или смертности из-за сердечно-сосудистого явления. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способам уменьшения или предотвращения одного или более тяжелых нежелательных сердечно-сосудистых явлений (MACE).

В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способам уменьшения или предотвращения госпитализации из-за сердечно-сосудистых симптомов или явлений. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способам предотвращения по меньшей мере около 2%, 3%, 5%, 10%, 12%, 15%, 18%, 20%, 22%, 25%, 28% или 30% случаев госпитализации по поводу сердечно-сосудистых явлений у пациентов с диагностированным сахарным диабетом II типа и одним или более сопутствующими или коморбидными факторами сердечно-сосудистого риска или сердечно-сосудистым заболеванием.

В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способам уменьшения или предотвращения несмертельного инфаркта миокарда. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способам предотвращения по меньшей мере около 2%, 3%, 5%, 10%, 12%, 15%, 18%, 20%, 22%, 25%, 28% или 30% случаев несмертельного инфаркта миокарда у пациентов с диагностированным сахарным диабетом II типа и одним или более сопутствующими или коморбидными факторами сердечно-сосудистого риска или сердечно-сосудистым заболеванием.

В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способам уменьшения или предотвращения несмертельных ишемических явлений или инсультов. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способам предотвращения по меньшей мере около 2%, 3%, 5%, 10%, 12%, 15%, 18%, 20%, 22%, 25%, 28% или 30% несмертельных ишемических явлений или инсультов у пациентов с диагностированным сахарным диабетом II типа и одним или более сопутствующими или коморбидными факторами сердечно-сосудистого риска или сердечно-сосудистым заболеванием.

В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способам уменьшения или предотвращения смертности из-за сердечно-сосудистого явления. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способам предотвращения по меньшей мере около 2%, 3%, 5%, 10%, 12%, 15%, 18%, 20%, 22%, 25%, 28% или 30% смертности из-за сердечно-сосудистого явления у пациентов с диагностированным сахарным диабетом II типа и одним или более сопутствующими или коморбидными факторами сердечно-сосудистого риска или сердечно-сосудистым заболеванием.

В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к безопасному и эффективному способу лечения пациента с сахарным диабетом II типа, включающему введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества канаглифлозина.

В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу снижения у пациента риска госпитализации по поводу сердечно-сосудистых явлений, сердечно-сосудистых явлений или смертности из-за сердечно-сосудистого явления, включающему введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества канаглифлозина;

причем у указанного пациента диагностирован сахарный диабет II типа; и при этом у указанного пациента дополнительно диагностирован или наблюдается один или более симптомов одного или более **факторов сердечно-сосудистого риска**, выбранных из группы, состоящей из гипертензии или высокого кровяного давления (например, повышенное систолическое артериальное давление, повышенное диастолическое артериальное давление, или кровяное давление выше 140/90 мм рт. ст., предпочтительно выше около 145/95 мм рт. ст.), повышенного уровня холестерина (гиперлипидемии), повышенного уровня ЛПНП, пониженного уровня ЛПВП, повышенного уровня триглицеридов, ожирения (определяемого, например, по ИМТ, превышающему 30, патологического ожирения, определяемого по ИМТ, превышающему 40), сердечно-сосудистых заболеваний (например, предыдущий инфаркт миокарда, стенокардия, сердечная недостаточность, инсульт), микроальбуминурии (определяемой, например, по $ACR \geq 30$ мг/г и ≤ 300 мг/г), макроальбуминурии (определяемой, например, по $ACR > 300$ мг/г), болезней периферических артерий (например, каротидный стеноз, стеноз бедренной артерии, курение в настоящее время или в прошлом, сердечно-сосудистое заболевание в семейном анамнезе и мужской пол.

В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способам предотвращения или уменьшения сердечно-сосудистых явлений у пациента с сердечной недостаточностью (в том числе от класса I до класса IV, предпочтительно от класса II до класса IV, более предпочтительно класса III или класса IV), причем на **сердечную недостаточность** указывает одно или более из следующих признаков:

а) застойная сердечная недостаточность в анамнезе или ее симптомы в настоящее время;

- b) симптомы сердечной недостаточности при минимальном напряжении;
- c) госпитализация пациента по поводу сердечной недостаточности;
- d) госпитализация пациента по поводу сердечной недостаточности класса IV по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA);
- e) госпитализация пациента по поводу сердечной недостаточности класса III по NYHA;
- f) госпитализация пациента по поводу сердечной недостаточности класса II по NYHA;
- g) госпитализация пациента по поводу сердечной недостаточности класса I по NYHA; или
- h) госпитализация пациента по поводу сердечной недостаточности с недавней декомпенсацией, требующей госпитализации или внутривенной терапии для лечения сердечной недостаточности.

В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способам предотвращения или уменьшения сердечно-сосудистых явлений у пациента с застойной сердечной недостаточностью, причем **застойная сердечная недостаточность** представляет собой:

- a) застойную сердечную недостаточность в стабильном гемодинамическом состоянии;
- b) застойную сердечную недостаточность, определяемую по уменьшению фракции выброса левого желудочка ниже 0,35 в стабильном гемодинамическом состоянии;
- c) застойную сердечную недостаточность, определяемую как класс I по NYHA в стабильном гемодинамическом состоянии;
- d) застойную сердечную недостаточность, определяемую как класс II по NYHA в стабильном гемодинамическом состоянии;
- e) застойную сердечную недостаточность, определяемую как класс III по NYHA в стабильном гемодинамическом состоянии; или
- f) застойную сердечную недостаточность, определяемую как класс IV по NYHA в стабильном гемодинамическом состоянии.

В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способам предотвращения или уменьшения сердечно-сосудистых явлений у пациента с диагностированным сахарным диабетом II типа и сопутствующей или коморбидной застойной сердечной недостаточностью (включая, например, класс IV по NYHA, класс III по NYHA, класс II по NYHA и класс I по NYHA).

В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способам предотвращения или уменьшения сердечно-сосудистых явлений у пациента с сердечной недостаточностью в нестабильном гемодинамическом состоянии, причем **сердечную недостаточность в нестабильном гемодинамическом состоянии** можно определять по любому из следующего:

- a) ухудшение симптомов сердечной недостаточности в состоянии покоя или при

минимальном напряжении;

b) застойная сердечная недостаточность в анамнезе или ее симптомы в настоящее время в состоянии покоя;

c) симптомы сердечной недостаточности при минимальном напряжении в течение последнего месяца, т. е. за месяц до начала лечения или госпитализации по поводу сердечной недостаточности;

d) класс IV по NYHA;

e) класс III по NYHA;

f) класс II по NYHA;

g) класс I по NYHA; или

h) недавняя декомпенсация, требующая госпитализации или внутривенной терапии для лечения сердечной недостаточности.

В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способам, которые благоприятным образом модулируют (или улучшают) один или более **диагностических индикаторов, прогнозирующих тяжелое нежелательное сердечно-сосудистое явление**. Существует большое количество таких диагностических индикаторов, которые включают, например, кровяное давление, тредмил-тестирование, тестирование на тропонин, объем жидкости, сердечный выброс, фракцию выброса, кардиомиопатию, гипертрофию сердца, электрокардиографические нарушения, зависимость от внешнего источника кислорода, потребность в диуретиках, госпитализацию по поводу сердечной недостаточности, нестабильные бляшки, стенокардию, аритмии, интервал Q-T, повышенный уровень триглицеридов, повышенный уровень ЛПНП или пониженный уровень ЛПВП; и т. п. В определенных вариантах осуществления такая благоприятная модуляция какого-либо диагностического индикатора, прогнозирующего тяжелое нежелательное сердечно-сосудистое явление у пациента, может представлять собой модуляцию по меньшей мере или по меньшей мере около на 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 60%, 70%, 80%, или 90% относительно диагностического индикатора, прогнозирующего тяжелое нежелательное сердечно-сосудистое явление у пациента с таким же уровнем риска MACE, но не получающего лечение путем введения канаглифлозина в соответствии со способами, предложенными в настоящем документе.

В определенных вариантах осуществления способы настоящего изобретения имеют результатом **отношение рисков (HR)** у пациента (сопоставление риска в группе, получающей лечение, с риском в группе плацебо согласно отраслевым стандартам) для конкретного сердечно-сосудистого явления или исхода, например смерти из-за сердечно-сосудистого явления, несмертельного инфаркта миокарда, инсульта, смертельного инсульта, несмертельного инсульта, несмертельной госпитализации по поводу нестабильной стенокардии (HUSA), процедуры коронарной реваскуляризации и/или смертности по всем причинам, которое находится в диапазоне от около 1,0 до около 0,50, или равно любой величине или находится в любом диапазоне в пределах указанного

диапазона, предпочтительно в диапазоне от около 0,90 до около 0,60, более предпочтительно в диапазоне от около 0,90 до около 0,75, более предпочтительно в диапазоне от около 0,85 до около 0,65, например составляет менее около 1,0, 0,99, 0,98, 0,97, 0,96, 0,95, 0,94, 0,93, 0,92, 0,91, 0,90, 0,89, 0,88, 0,87, 0,86, 0,85, 0,84, 0,83, 0,82, 0,81, 0,80, 0,79, 0,78, 0,77, 0,76, 0,75, 0,74, 0,73, 0,72, 0,71, 0,70, 0,69, 0,68, 0,67, 0,66, 0,65, 0,64, 0,63, 0,62, 0,61, 0,60, 0,59, 0,58, 0,57, 0,56, 0,55, 0,54, 0,53, 0,52, 0,51 или 0,50 или находится в любом диапазоне, определяемом любыми двумя из предшествующих чисел.

В определенных вариантах осуществления одно или более улучшений, обеспечиваемых способами настоящего изобретения (например, снижение риска одного или более MACE, уменьшение прогнозируемой тяжести нежелательного сердечно-сосудистого явления, уменьшение прогнозируемой смертности от тяжелого нежелательного сердечно-сосудистого явления, уменьшение прогрессирования сердечно-сосудистого заболевания у пациента, увеличение прогнозируемой ожидаемой продолжительности жизни, или увеличение прогнозируемого периода времени до наступления следующего нежелательного сердечно-сосудистого явления, увеличение эффективности сердечно-сосудистого вмешательства у пациента, или благоприятная модуляция какого-либо диагностического индикатора, прогнозирующего тяжелое нежелательное сердечно-сосудистое явление), могут продолжаться в течение некоторого периода времени после прекращения введения канаглифлозина. В определенных вариантах осуществления этот период времени составляет или по меньшей мере составляет около 1, 2, 3, 4, 5 или 6 месяцев, или 0,5, 1, 2, 3, 4 или 5 лет, или 1–6 месяцев, от 1 месяца до 1 года, от 4 месяцев до 2 лет, или от 6 месяцев до 5 лет.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения одно или более улучшений, обеспечиваемых способами настоящего изобретения (например, снижение риска одного или более MACE, уменьшение прогнозируемой тяжести нежелательного сердечно-сосудистого явления, уменьшение прогнозируемой смертности от тяжелого нежелательного сердечно-сосудистого явления, уменьшение прогрессирования сердечно-сосудистого заболевания у пациента, увеличение прогнозируемой ожидаемой продолжительности жизни, или увеличение прогнозируемого периода времени до наступления следующего нежелательного сердечно-сосудистого явления, увеличение эффективности сердечно-сосудистого вмешательства у пациента, или благоприятная модуляция какого-либо диагностического индикатора, прогнозирующего тяжелое нежелательное сердечно-сосудистое явление), наблюдают в популяции получающих лечение пациентов в сравнении с контрольной популяцией, например сравнение пациентов, получающих канаглифлозин, с пациентами, получающими плацебо. В определенных вариантах осуществления улучшение можно наблюдать между двумя популяциями пациентов через всего лишь около 24 недель (например, в случае MACE-исходов), предпочтительно через всего лишь около 6–12 недель.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения требующий этого пациент является пациентом, у которого диагностирован сахарный диабет II типа; и

дополнительно проявляются симптомы или диагностированы один или более сопутствующих или коморбидных факторов сердечно–сосудистого риска или сердечно–сосудистое заболевание.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения пациент, у которого диагностирован сахарный диабет II типа, имеет измеренное значение HbA1c в диапазоне от $\geq 7,0\%$ до $\leq 10,5\%$.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения пациент старше 30 лет и имеет в анамнезе по меньшей мере несмертельный инфаркт миокарда, несмертельный инсульт или имеет в анамнезе симптоматическую атеросклеротическую болезнь сосудов. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения пациент старше 50 лет, и у него проявляются или есть два или более факторов риска сосудистых заболеваний (включая, без ограничений, повышенное отношение альбумин/креатинин в моче).

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения один или более факторов сердечно–сосудистого риска независимо выбран из группы, состоящей из высокого кровяного давления (например, повышенное систолическое артериальное давление, повышенное диастолическое артериальное давление или кровяное давление выше около 145/95 мм рт. ст.), повышенного уровня холестерина (гиперлипидемии), повышенного уровня ЛПНП, пониженного уровня ЛПВП, повышенного уровня триглицеридов, ожирения (определяемого, например, по ИМТ более 30, предпочтительно патологического ожирения, определяемого по ИМТ, превышающему 40), сердечно–сосудистых заболеваний (например, предыдущий инфаркт миокарда, стенокардия, сердечная недостаточность, инсульт), микроальбуминурии (определяемой, например, по $ACR \geq 30$ мг/г и ≤ 300 мг/г), макроальбуминурии (определяемой, например, по $ACR > 300$ мг/г), болезней периферических артерий (например, каротидный стеноз, стеноз бедренной артерии, курение в настоящее время или в прошлом, сердечно–сосудистое заболевание в семейном анамнезе или мужской пол).

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения измеренное значение eGFR у пациента составляет более около 30 мл/мин/1,73 м², предпочтительно более около 60 мл/мин/1,73 м². В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения измеренное значение eGFR у пациента составляет менее около 90 мл/мин/1,73 м² и более около 60 мл/мин/1,73 м².

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения сердечно–сосудистое заболевание выбрано из группы, состоящей из сердечной недостаточности (включая, без ограничений, застойную сердечную недостаточность), сердечной аритмии, мерцания предсердий, мерцания желудочков, стенокардии (включая, без ограничений, нестабильную стенокардию) и гипертензии.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения пациент имеет в анамнезе один или более аорто–коронарный шунт или стент. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения пациент имеет в анамнезе одно или более

венозных тромбоэмболических явлений или легочную эмболию. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения пациент имеет в анамнезе один или более несмертельных инсультов. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения пациент имеет в анамнезе один или более несмертельных инфарктов миокарда.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения пациент имеет измеренное значение $ACR \geq 30$ мг/г и ≤ 300 мг/г (т. е. у пациента диагностирована микроальбуминурия). В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения пациент имеет измеренное значение $ACR > 300$ мг/г (т. е. у пациента диагностирована макроальбуминурия).

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения требующий этого пациент является пациентом, у которого диагностирован сахарный диабет II типа; дополнительно диагностирована микроальбуминурия ($ACR \geq 30$ мг/г и ≤ 300 мг/г) или макроальбуминурия ($ACR > 300$ мг/г); и дополнительно проявляются симптомы или диагностированы один или более сопутствующих или коморбидных факторов сердечно-сосудистого риска или сердечно-сосудистое заболевание.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения пациент имеет сахарный диабет II типа и дополнительно имеет одну или более из следующих характеристик на момент лечения: а) существующее сердечно-сосудистое заболевание или высокая вероятность развития сердечно-сосудистых заболеваний; б) застойная сердечная недостаточность; в) сердечно-сосудистое заболевание в семейном анамнезе; г) курение в настоящее время; д) генетическая предрасположенность к сердечно-сосудистым заболеваниям; е) наличие сердечной аритмии сейчас или в прошлом; ж) наличие мерцания предсердий, мерцания желудочков или тахикардии сейчас или в прошлом; з) отсутствие синусовой тахикардии; и) наличие нестабильной стенокардии; л) наличие гипертензии; м) наличие инсульта или повышенного риска инсульта в прошлом; н) наличие аневризмы; и/или о) наличие повышенного уровня триглицеридов, повышенного уровня ЛПНП и/или низкого уровня ЛПВП.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения пациент имеет либо подтвержденный диагноз сердечно-сосудистого заболевания, либо высокую вероятность сердечно-сосудистого заболевания, и дополнительно указанный пациент имеет по меньшей мере одно из: а) документально подтвержденного инфаркта миокарда в анамнезе; б) коронарной реваскуляризации в анамнезе; в) каротидной или периферической реваскуляризации в анамнезе; г) стенокардии с ишемическими изменениями; д) изменений ЭКГ при тестировании с возрастающей нагрузкой; е) положительных результатов исследования с визуализацией сердца; ж) лодыжечно-плечевого индекса $< 0,9$; и/или з) $> 50\%$ стеноза коронарной артерии, сонной артерии или артерии нижних конечностей.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения пациент имел одно или более из следующих состояний: (а) инфаркт миокарда; (б) стенокардия в

анамнезе; (с) болезнь сосудов головного мозга в анамнезе; (d) инсульт в анамнезе; (е) тахикардия в анамнезе, кроме синусовой тахикардии; или (f) плановая бариатрическая операция, операция на сердце или коронарная ангиопластика.

В определенных вариантах осуществления способы, описанные в настоящем документе, снижают риск тяжелых нежелательных сердечно-сосудистых явлений (MACE).

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения тяжелое нежелательное сердечно-сосудистое явление представляет собой смерть из-за сердечно-сосудистого явления, несмертельный инфаркт миокарда, сердечную аритмию или несмертельный инсульт. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения тяжелое нежелательное сердечно-сосудистое явление представляет собой смерть из-за сердечно-сосудистого явления. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения смерть из-за сердечно-сосудистого явления наступает вследствие смертельного инфаркта миокарда и/или инсульта. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения тяжелое нежелательное сердечно-сосудистое явление представляет собой несмертельный инсульт. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения тяжелое нежелательное сердечно-сосудистое явление представляет собой несмертельный инфаркт миокарда.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения с помощью способов уменьшают прогнозируемую тяжесть нежелательного сердечно-сосудистого явления. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения с помощью способов уменьшают прогнозируемую смертность от нежелательного сердечно-сосудистого явления. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения с помощью способов увеличивают прогнозируемую ожидаемую продолжительность жизни субъекта. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения способы приводят к увеличению прогнозируемого периода времени между нежелательными сердечно-сосудистыми явлениями. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения с помощью способов повышают эффективность сердечно-сосудистого вмешательства у пациента. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения с помощью способов благоприятным образом модулируют какой-либо диагностический индикатор, прогнозирующий тяжелое нежелательное сердечно-сосудистое явление. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения с помощью способов уменьшают прогрессирование сердечно-сосудистого заболевания.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения неблагоприятным исходом является одно или более явлений, выбранных из группы, состоящей из: MACE (включая смерть из-за сердечно-сосудистого явления, несмертельный инфаркт миокарда, инсульт, смертельный инсульт, несмертельный инсульт), несмертельной госпитализации по поводу нестабильной стенокардии (HUSA), процедуры коронарной реваскуляризации и/или смертности по всем причинам.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения с помощью способов увеличивают время до первого наступления одного или более явлений, выбранных из группы, состоящей из: MACE (включая смерть из-за сердечно-сосудистого явления, несмертельный инфаркт миокарда, инсульт, смертельный инсульт, несмертельный инсульт), несмертельной госпитализации по поводу нестабильной стенокардии (HUSA), процедуры коронарной реваскуляризации и/или смертности по всем причинам.

В определенных вариантах осуществления с помощью способов настоящего изобретения уменьшают прогнозируемую тяжесть нежелательного сердечно-сосудистого явления, или снижают прогнозируемую смертность от нежелательного сердечно-сосудистого явления, или уменьшают прогрессирование сердечно-сосудистого заболевания.

В определенных вариантах осуществления способы настоящего изобретения приводят к увеличению прогнозируемой ожидаемой продолжительности жизни субъекта, прогнозируемого периода времени между нежелательными сердечно-сосудистыми явлениями или эффективности сердечно-сосудистого вмешательства у пациента.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения с помощью способа уменьшают по меньшей мере одно из: риска одного или более тяжелых нежелательных сердечно-сосудистых явлений (MACE) у субъекта; прогнозируемой тяжести нежелательного сердечно-сосудистого явления; прогнозируемой смертности от нежелательного сердечно-сосудистого явления и их комбинаций, причем уменьшение риска, прогнозируемой тяжести или прогнозируемой смертности является уменьшением по меньшей мере или по меньшей мере на около 2%, 3%, 5%, 8%, 10%, 12%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% или 50% относительно субъекта с таким же уровнем риска MACE, прогнозируемой тяжестью нежелательного сердечно-сосудистого явления или прогнозируемой смертностью от нежелательного сердечно-сосудистого явления, но не получающего лечения путем введения канаглифлозина.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения способы эффективны для уменьшения прогрессирования сердечно-сосудистого заболевания у пациента, причем уменьшение прогрессирования сердечно-сосудистого заболевания является уменьшением по меньшей мере или по меньшей мере на около 2%, 3%, 5%, 8%, 10%, 12%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% или 50% прогрессирования сердечно-сосудистого заболевания, относительно пациента с таким же уровнем прогрессирования сердечно-сосудистого заболевания, но не получающего лечения путем введения канаглифлозина.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения способы эффективны для увеличения прогнозируемой ожидаемой продолжительности жизни пациента или для увеличения прогнозируемого периода времени до наступления следующего нежелательного сердечно-сосудистого явления, причем увеличение составляет по меньшей мере или по меньшей мере около 1 месяц, 2 месяца, 3 месяца, 4

месяца, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев, 12 месяцев, 14 месяцев, 16 месяцев, 18 месяцев, 20 месяцев или 24 месяца относительно пациента с таким же уровнем риска MACE, но не получающего лечения путем введения канаглифлозина.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения с помощью способов повышают эффективность сердечно-сосудистого вмешательства у пациента, причем повышение составляет по меньшей мере или по меньшей мере около по меньшей мере или по меньшей мере около 2%, 3%, 5%, 8%, 10%, 12%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% или 50% относительно ожидаемой эффективности сердечно-сосудистого вмешательства у пациента с таким же уровнем риска MACE, получающего такое же сердечно-сосудистое вмешательство, но не получающего лечения путем введения канаглифлозина.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения способы благоприятным образом модулируют диагностический индикатор, прогнозирующий тяжелое нежелательное сердечно-сосудистое явление, причем благоприятная модуляция составляет по меньшей мере или по меньшей мере около по меньшей мере или по меньшей мере около 2%, 3%, 5%, 8%, 10%, 12%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% или 50% относительно диагностического индикатора, прогнозирующего тяжелое нежелательное сердечно-сосудистое явление у пациента с таким же уровнем риска MACE, но не получающего лечения путем введения канаглифлозина.

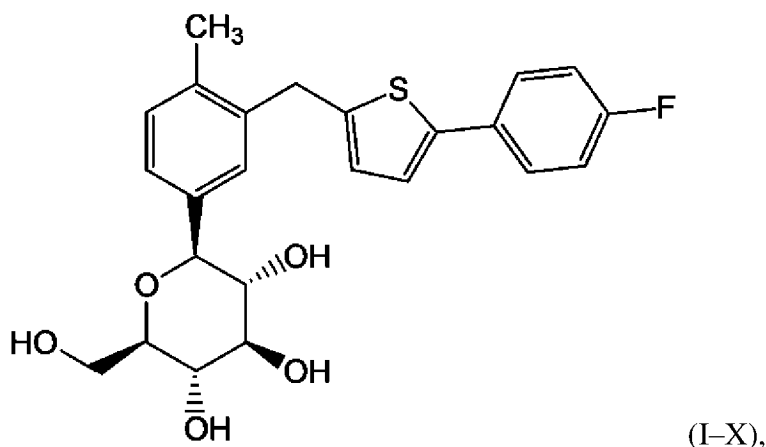
Канаглифлозин можно вводить в любой композиции и в соответствии с любым режимом дозирования, принятым в данной области при необходимости лечения или предотвращения в соответствии с описанием в настоящем документе.

Оптимальные дозы (канаглифлозина) для введения могут легко быть определены специалистами в данной области и будут зависеть, например, от способа введения, концентрации лекарственной формы и развития болезненного состояния. Кроме того, факторы, связанные с конкретным пациентом, получающим лечение, включая возраст, вес, рацион питания пациента и время введения, приводят к необходимости корректирования доз.

В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способам лечения или предотвращения сердечно-сосудистых заболеваний, причем канаглифлозин вводят в дозировке в диапазоне от около 25 мг до около 500 мг, предпочтительно выбранной из группы, состоящей из около 50 мг, около 75 мг, около 100 мг, около 150 мг, около 200 мг, около 300 мг и около 500 мг.

Определения

В настоящем документе, если не указано иное, термин «канаглифлозин» будет означать соединение формулы (I-X)



или кристаллическую полугидратную форму соединения формулы (I-X).

Соединение формулы (I-X) обладает ингибирующим действием на натрий-зависимый переносчик глюкозы, например SGLT2; и может быть получено с использованием способа, описанного в публикации патента США Nomura, S. et al., US 2005/0233988 A1, опубликованной 20 октября 2005 г., включенной в настоящий документ путем ссылки.

При применении в настоящем документе термин «канаглифлозин» дополнительно включает смесь стереоизомеров или каждый чистый или по существу чистый изомер. Кроме того, термин «канаглифлозин» включает внутримолекулярную соль, гидрат, сольват или их полиморфный вариант.

В варианте осуществления термин «канаглифлозин» означает кристаллическую форму полугидрата соединения формулы (I-X), как описано в публикации № WO 2008/069327, полное описание которой включено в настоящий документ путем ссылки.

Если не указано иное, используемые в настоящем документе термины «лечащий», «лечение» и т. п. включают ведение субъекта или пациента (предпочтительно млекопитающего, более предпочтительно человека) и уход за ним для противостояния заболеванию, патологическому состоянию или расстройству и включают введение соединения настоящего изобретения для предотвращения возникновения симптомов или явлений, ослабления симптомов или явлений или устранения заболевания, патологического состояния или расстройства.

В настоящем документе, если не указано иное, термины «задержка прогрессирования» и «замедление прогрессирования» будут включать (a) задержку или замедление развития одного или более симптомов или явлений заболевания, патологического состояния или расстройства; (b) задержку или замедление развития появления одного или более новых/дополнительных симптомов или явлений заболевания, патологического состояния или расстройства; и/или (c) задержку или замедление прогрессирования заболевания, патологического состояния или расстройства в более позднюю стадию или более тяжелую форму указанного заболевания, патологического состояния или расстройства.

При использовании в настоящем документе, если не указано иное, термины

«**предотвращение**», «**предотвращать**» и т. п. включают (а) уменьшение частоты одного или более симптомов; (б) снижение тяжести одного или более симптомов; (с) задержку или предотвращение развития дополнительных симптомов; и/или (д) задержку или предотвращение развития расстройства или патологического состояния.

Специалисту в данной области будет понятно, что в тех случаях, когда настоящее изобретение относится к способам предотвращения, требующий этого субъект (т. е. субъект или пациент, требующий предотвращения) включает любого субъекта или пациента (предпочтительно млекопитающего, более предпочтительно человека), который испытывает или у которого наблюдается по меньшей мере один симптом расстройства, заболевания или патологического состояния, который необходимо предотвратить. Дополнительно требующий этого субъект или пациент может дополнительно являться субъектом или пациентом (предпочтительно млекопитающим, более предпочтительно человеком), у которого не наблюдаются какие-либо симптомы расстройства, заболевания или патологического состояния, требующего предотвращения, но который имеет, по мнению врача, клинициста или другого медицинского специалиста, риск развития указанного расстройства, заболевания или патологического состояния. Например, считается, что у субъекта или пациента может быть риск развития расстройства, заболевания или патологического состояния (и, следовательно, он может нуждаться в предотвращении или превентивном лечении) с учетом анамнеза субъекта, включая, без ограничений, семейный анамнез, предрасположенность, сопутствующие (коморбидные) расстройства или патологические состояния, результаты генетического анализа и т. п.

Используемый в настоящем документе термин «**терапевтически эффективное количество**» означает количество активного соединения или фармацевтического агента, индуцирующее биологически или медицински значимый ответ со стороны системы тканей животного или человека, который ожидает исследователь, ветеринар, врач или другой медицинский работник, при этом он включает облегчение симптомов заболевания или расстройства, подлежащего лечению.

Термин «**эугликемия**» определяется как патологическое состояние, при котором субъект имеет концентрацию глюкозы в крови натощак в пределах нормального диапазона более 70 мг/дл (3,89 ммоль/л) и менее 100 мг/дл (5,6 ммоль/л) и постпрандиальную концентрацию глюкозы через 2 ч после приема пищи менее 140 мг/дл.

Термин «**гипергликемия**» определяется как патологическое состояние, при котором субъект имеет концентрацию глюкозы в крови натощак выше нормального диапазона, более 100 мг/дл (5,6 ммоль/л).

Термин «**гипогликемия**» определяется как патологическое состояние, при котором субъект имеет концентрацию глюкозы в крови ниже нормального диапазона, в частности ниже 70 мг/дл (3,89 ммоль/л).

Термин «**постпрандиальная гипергликемия**» определяется как патологическое состояние, при котором через 2 часа после приема пищи субъект имеет постпрандиальную концентрацию глюкозы в крови или сыворотке более 200 мг/дл (11,11 ммоль/л).

Термин **«нарушенный уровень глюкозы в крови натощак»** или IFG определяется как патологическое состояние, при котором субъект имеет концентрацию глюкозы в крови натощак или концентрацию глюкозы в сыворотке натощак в диапазоне от 100 до 125 мг/дл (т. е. от 5,6 до 6,9 ммоль/л). Субъект с «нормальным уровнем глюкозы натощак» имеет концентрацию глюкозы натощак менее 100 мг/дл, т. е. менее 5,6 ммоль/л.

Термин **«нарушение толерантности к глюкозе»** или IGT определяется как патологическое состояние, при котором через 2 часа после приема пищи субъект имеет постприандиальную концентрацию глюкозы в крови или сыворотке более 140 мг/дл (7,78 ммоль/л) и менее 200 мг/дл (11,11 ммоль/л). Аномальную толерантность к глюкозе, т. е. постприандиальную концентрацию глюкозы в крови или сыворотке через 2 часа после приема пищи, можно измерять по уровню сахара в мг глюкозы на дл плазмы через 2 часа после приема натощак 75 г глюкозы. Субъект с «нормальной переносимостью глюкозы» имеет постприандиальную концентрацию глюкозы в крови или сыворотке через 2 часа после приема пищи менее 140 мг/дл (7,78 ммоль/л).

Термин **«гиперинсулинемия»** определяется как патологическое состояние, при котором субъект с резистентностью к инсулину, с эугликемией или без нее, имеет повышенную концентрацию инсулина в сыворотке или плазме натощак или после приема пищи (постприандиальная концентрация) относительно нормальных значений, характерных для худощавых субъектов без резистентности к инсулину, имеющих отношение окружности талии к окружности бедра $< 1,0$ (для мужчин) или $< 0,8$ (для женщин).

Термин **«резистентность к инсулину»** определяется как патологическое состояние, при котором для поддержания эугликемического состояния требуются уровни циркулирующего инсулина, превышающие нормальный ответ на стимуляцию глюкозой (Ford E S, et al. JAMA. (2002) 287:356–9). Способом определения резистентности к инсулину является эугликемический–гиперинсулинемический клэмп–тест. Отношение инсулина к глюкозе определяют в рамках комбинированной методики инсулин–глюкозной инфузии. Резистентность к инсулину определяют при абсорбции глюкозы ниже 25–го перцентиля от базовых значений исследуемой популяции (определение ВОЗ). Несколько менее трудоемкими, чем клэмп–тест, являются так называемые минимальные модели, при которых в ходе теста на толерантность к внутривенному введению глюкозы измеряют концентрации инсулина и глюкозы в крови с фиксированными интервалами времени и на основании полученных данных вычисляют резистентность к инсулину. При таком способе невозможно различать печеночную и периферическую резистентность к инсулину.

Как правило, для оценки резистентности к инсулину в повседневной клинической практике используют другие параметры. Например, предпочтительно используют определение концентрации триглицеридов у пациента, поскольку уровни триглицеридов существенно коррелируют с наличием резистентности к инсулину.

Пациентами, предрасположенными к развитию IGT или IFG, или диабета 2–го

типа, являются пациенты с эугликемией, имеющие гиперинсулинемию, и они по определению обладают резистентностью к инсулину. Типичный пациент с резистентностью к инсулину обычно имеет избыточный вес или ожирение. Выявление резистентности к инсулину явно указывает на наличие преддиабета. Следовательно, возможно, что для поддержания гомеостаза глюкозы пациенту потребуется в 2–3 раза больше инсулина, чем здоровому человеку, и его отсутствие будет приводить к клиническим симптомам.

Термин «**преддиабет**» представляет собой патологическое состояние, при котором субъект предрасположен к развитию диабета 2-го типа. Преддиабет расширяет определение нарушения толерантности глюкозы и включает субъектов с уровнем глюкозы в крови натощак в пределах верхнего значения нормального диапазона 100 мг/дл (J. В. Meigs, et al. Diabetes 2003; 52:1475–1484) и гиперинсулинемией натощак (повышенная концентрация инсулина в плазме). Научное и медицинское обоснование для идентификации преддиабета как серьезной угрозы для здоровья изложено в совместном заключении Американской ассоциации диабета и Национального института диабета и заболеваний пищеварительной системы и почек, озаглавленном The Prevention or Delay of Type 2 Diabetes (Diabetes Care 2002; 25:742–749). Резистентность к инсулину с большей вероятностью встречается у субъектов, которые имеют два или более из следующих признаков: 1) избыточный вес или ожирение; 2) высокое артериальное давление; 3) гиперлипидемию; 4) диагностированную 1-ю степень одного или более из IGT или IFG, или диабета 2-го типа.

Термины «**диабет 2-го типа**» и «**диабет II типа**» определяют как патологическое состояние, при котором субъект имеет концентрацию глюкозы в крови или сыворотке натощак (т. е. без приема калорий в течение 8 часов) более 125 мг/дл (6,94 ммоль/л) при измерении как минимум в двух независимых случаях. Измерение концентраций глюкозы в крови является стандартной процедурой обычного медицинского анализа. Диабет 2-го типа также определяется как патологическое состояние, при котором при проведении перорального теста на толерантность к глюкозе (OGTT) субъект имеет уровень HbA1c, равный или превышающий 6,5%, уровень глюкозы в плазме через два часа, равный 200 мг/дл (11,1 ммоль/л) или более, или случайно измеренную концентрацию глюкозы, равную 200 мг/дл (11,1 ммоль/л) или более, в сочетании с классическими симптомами гипергликемии или гипергликемического криза. В отсутствие явно выраженной гипергликемии, как в случае большинства диагностических тестов, результат теста, диагностирующего диабет, следует повторить для исключения лабораторной ошибки. Оценку HbA1c следует производить с использованием способа, сертифицированного Национальной программой стандартизации результатов исследований гликогемоглобина (NGSP) и стандартизованного или отслеживаемого в соответствии с эталонным анализом исследования по контролю диабета и его явлений (DCCT). Если проводится тест OGTT, через 2 часа после приема 75 г глюкозы на пустой желудок уровень сахара в крови пациента с диабетом будет превышать 200 мг глюкозы на дл (11,1 ммоль/л) плазмы. При

тестировании толерантности к глюкозе 75 г глюкозы вводят испытуемому пациенту перорально после минимум 8 часов, как правило, после 10–12 часов голодания, и регистрируют уровень сахара в крови непосредственно перед приемом глюкозы и через 1 и 2 часа после ее приема. У здорового субъекта уровень сахара в крови перед приемом глюкозы составит от 60 до 110 мг на дл плазмы, менее 200 мг на дл через 1 час после приема глюкозы и менее 140 мг на дл через 2 часа. Если через 2 часа значение составляет от 140 до 200 мг, это можно рассматривать как аномальную толерантность к глюкозе.

Термин **«поздняя стадия сахарного диабета 2-го типа»** включает пациентов с длительно продолжающимся диабетом, неудачей проведения вторичного курса лекарственной терапии, показанием к терапии инсулином и возможным прогрессированием в микро- и макрососудистые явления, например диабетическую нефропатию или коронарную болезнь сердца (CHD).

Термин HbA1c означает продукт неферментативного гликирования В-цепи гемоглобина. Его определение хорошо известно специалистам в данной области. При контроле лечения сахарного диабета значение HbA1c имеет исключительную важность. Поскольку его продукция зависит по существу от уровня сахара в крови и от срока жизни эритроцитов, HbA1c в смысле «памяти о сахаре в крови» отражает средние уровни сахара в крови за предшествующие 4–6 недель. Пациенты с диабетом, у которых уровень HbA1c систематически корректируют путем интенсивного лечения диабета (т. е. < 6,5% общего гемоглобина в образце), значительно лучше защищены от диабетической микроангиопатии. Например, метформин сам по себе позволяет добиться среднего улучшения уровня HbA1c у пациентов с диабетом на величину порядка 1,0–1,5%. Такого снижения HbA1c недостаточно, чтобы все пациенты с диабетом достигали желаемого целевого диапазона < 6,5% и предпочтительно < 6% HbA1c.

Термины **«метаболический синдром»**, **«синдром X»** (при использовании в контексте метаболического расстройства) и **«дисметаболический синдром»** относятся к комплексу синдромов, главной особенностью которого является резистентность к инсулину (Laaksonen D E, et al. Am J Epidemiol 2002; 156:1070–7). Согласно руководствам АТР III/NCEP (Пояснительная записка к третьему отчету экспертной панели Национальной образовательной программы по холестерину (NCEP) по выявлению, оценке и лечению высокого уровня холестерина у взрослых (Adult Treatment Panel III) JAMA: Journal of the American Medical Association (2001) 285:2486–2497), метаболический синдром диагностируют при наличии трех или более из следующих факторов риска:

1. центральное ожирение, определяемое как окружность талии более около 40 дюймов или 102 см у мужчин и более около 35 дюймов или 94 см у женщин;
2. уровень триглицеридов, равный около 150 мг/дл или более;
3. уровень ЛПВП-холестерина менее около 40 мг/дл у мужчин и менее около 50 у женщин;
4. артериальное давление, равное около 130/85 мм рт. ст. или более (систолическое артериальное давление (SBP), равное около 130 или более, или диастолическое

артериальное давление (DBP), равное около 85 или более);

5. уровень глюкозы в крови натощак, равный около 100 мг/дл или более.

В способы настоящего изобретения предпочтительно включены пациенты с диагностированным метаболическим синдромом или синдромом X.

Термин «**индекс массы тела**» или «**ИМТ**» у пациента–человека определяется как масса в килограммах, деленная на квадрат роста в метрах таким образом, что единицами измерения ИМТ являются $\text{кг}/\text{м}^2$. Термин «избыточный вес» определяется как состояние, при котором взрослый субъект европеоидного происхождения имеет ИМТ $25 \text{ кг}/\text{м}^2$ или более и менее $30 \text{ кг}/\text{м}^2$. У субъектов азиатского происхождения термин «избыточный вес» определяется как состояние, при котором взрослый субъект имеет ИМТ равный $23 \text{ кг}/\text{м}^2$ или более и менее $25 \text{ кг}/\text{м}^2$. Термины «избыточный вес» и «предожирение» используют на взаимозаменяемой основе.

Термин «**ожирение**» определяется как состояние, при котором взрослый субъект европеоидного происхождения имеет ИМТ, равный $30 \text{ кг}/\text{м}^2$ или более. Согласно определению ВОЗ термин «ожирение» можно разделять на категории следующим образом: термин «ожирение I степени» представляет собой состояние, при котором ИМТ равен $30 \text{ кг}/\text{м}^2$ или более, но менее $35 \text{ кг}/\text{м}^2$; термин «ожирение II степени» представляет собой состояние, при котором ИМТ равен $35 \text{ кг}/\text{м}^2$ или более, но менее $40 \text{ кг}/\text{м}^2$; термин «ожирение III степени» представляет собой состояние, при котором ИМТ равен $40 \text{ кг}/\text{м}^2$ или более. У субъектов азиатского происхождения термин «ожирение» определяется как состояние, при котором взрослый субъект имеет ИМТ, равный $25 \text{ кг}/\text{м}^2$ или более. У субъектов азиатского происхождения ожирение можно разделять на категории следующим образом: термин «ожирение I степени» представляет собой состояние, при котором ИМТ равен $25 \text{ кг}/\text{м}^2$ или более, но менее $30 \text{ кг}/\text{м}^2$; термин «ожирение II степени» представляет собой состояние, при котором ИМТ равен $30 \text{ кг}/\text{м}^2$ или более.

Термин «**висцеральное ожирение**» определяется как состояние, при котором измеренное отношение окружности талии к окружности бедра равно 1,0 или более у мужчин и 0,8 у женщин. Оно определяет риск возникновения резистентности к инсулину и развития преддиабета. Термин «**центральное ожирение**» обычно определяется как состояние, при котором окружность талии составляет > 40 дюймов или 102 см у мужчин и > 35 дюймов или 94 см у женщин (информацию о диапазонах нормы для популяций см., например, в публикации Joint scientific statement (IDF, NHLBI, AHA, WHO, IAS, IASO). Circulation 2009; 120:1640–1645”).

Термин «**патологическое ожирение**» в настоящем документе определяется как патологическое состояние, при котором субъект европеоидного происхождения имеет ИМТ > 40 или ИМТ > 35 и сопутствующее заболевание, такое как сахарный диабет или гипертензия (см. World Health Organization. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic: Report on a WHO Consultation. World Health Organ Tech Rep Ser. 2000; 894: i–xii, 1–253).

Согласно часто используемому определению, гипертензию диагностируют, если

систолическое артериальное давление (SBP) превышает значение 140 мм рт. ст., а диастолическое артериальное давление (DBP) превышает значение 90 мм рт. ст. Если пациент страдает от проявлений диабета, в настоящее время рекомендуется снижать систолическое артериальное давление до уровня ниже 130 мм рт. ст., а диастолическое артериальное давление снижать до уровня ниже 80 мм рт. ст.

При использовании в настоящем документе, если не указано иное, термин **«факторы сердечно–сосудистого риска»** включает, без ограничений, гипертензию или высокое кровяное давление (например, повышенное систолическое артериальное давление, повышенное диастолическое артериальное давление, или кровяное давление выше 145/95 мм рт. ст.), повышенный уровень холестерина (гиперлипидемию), повышенный уровень ЛПНП, пониженный уровень ЛПВП, повышенный уровень триглицеридов, ожирение (определяемое, например, по ИМТ более 30, предпочтительно патологическое ожирение, определяемое по ИМТ более 40), сердечно–сосудистое заболевание (включая, без ограничений, предыдущий инфаркт миокарда, стенокардию, сердечную недостаточность, инсульт), микроальбуминурию (определяемую, например, по $ACR \geq 30$ мг/г и ≤ 300 мг/г), макроальбуминурию (определяемую, например, по $ACR > 300$ мг/г), болезни периферических артерий (включая, без ограничений, каротидный стеноз, стеноз бедренной артерии и т. п.), первопричинное структурное заболевание сердца, мерцание предсердий, тахикардию, коронарную болезнь сердца, неревматическое поражение клапанов сердца, дилатационную кардиомиопатию ишемического происхождения, абляцию мерцания или трепетания предсердий (включая, без ограничений, катетерную абляцию), суправентрикулярную тахикардию, отличную от мерцания или трепетания предсердий, операцию на клапанах сердца в анамнезе, неишемическую дилатационную кардиомиопатию, гипертрофическую кардиомиопатию, ревматическое поражение клапанов сердца, устойчивую желудочковую тахикардию, врожденную кардиопатию, абляцию (включая, без ограничений, катетерную абляцию по поводу тахикардии, отличной от мерцания или трепетания предсердий), мерцание желудочков, по меньшей мере одно кардиологическое устройство (включая, без ограничений, кардиостимулятор, имплантируемый дефибриллятор (ICD) и т. п.), курение в настоящее время или в прошлом и мужской пол.

В определенных вариантах осуществления факторы сердечно–сосудистого риска включают гипертензию или высокое кровяное давление (например, повышенное систолическое артериальное давление, повышенное диастолическое артериальное давление, или кровяное давление выше около 145/95 мм рт. ст.), повышенный уровень холестерина (гиперлипидемию), повышенный уровень ЛПНП, пониженный уровень ЛПВП, повышенный уровень триглицеридов, ожирение (определяемое, например, по ИМТ более 30, предпочтительно патологическое ожирение, определяемое по ИМТ более 40), сердечно–сосудистое заболевание (включая, без ограничений, предыдущий инфаркт миокарда, стенокардию, сердечную недостаточность, инсульт), микроальбуминурию (определяемую, например, по $ACR \geq 30$ мг/г и ≤ 300 мг/г) и макроальбуминурию

(определяемую, например, по $ACR > 300$ мг/г).

В определенных вариантах осуществления один или более фактор (–ов) сердечно–сосудистого риска выбран (–ы) из факторов, идентифицированных у популяции пациентов, завершившей клиническое исследование CANVAS или CANVAS–R, подробно описанное в настоящем документе.

При использовании в настоящем документе, если не указано иное, термин **«снижение сердечно–сосудистого риска»** включает уменьшение симптомов или признаков сердечно–сосудистого заболевания, остановку или замедление прогрессирования сердечно–сосудистого заболевания и/или остановку, замедление прогрессирования или регулирование одного или более факторов риска, связанных с сердечно–сосудистым заболеванием.

В настоящем документе, если не указано иное, термин **«сердечно–сосудистое заболевание»** включает, без ограничений, несмертельный инфаркт миокарда в анамнезе, несмертельный инсульт (ишемию) в анамнезе, болезнь периферических артерий, гипертензивную болезнь сердца, ишемическую болезнь сердца, болезнь коронарных сосудов, болезнь периферических сосудов, болезнь сосудов головного мозга, сердечную аритмию (кроме синусовой тахикардии), кардиомиопатию, стенокардию (включая, без ограничений, нестабильную стенокардию), сердечную недостаточность (включая, без ограничений, сердечную недостаточность, требующую госпитализации, застойную сердечную недостаточность и т. п.) и болезнь коронарного клапана.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения одно или более сердечно–сосудистых заболеваний выбрано из заболеваний, идентифицированных у популяции пациентов, завершившей клиническое исследование CANVAS или CANVAS–R, подробно описанное в настоящем документе.

При использовании в настоящем документе, если не указано иное, термин **«тяжелые нежелательные сердечно–сосудистые явления (MACE)»** включает три основных состояния: несмертельный инфаркт миокарда (MI), несмертельный инсульт и смерть из–за сердечно–сосудистого явления. Специалисту в данной области будет понятно, что эти тяжелые нежелательные сердечно–сосудистые явления представляют собой серьезные ишемические явления, и их широко используют в качестве основных конечных точек в исследованиях по оценке исходов для сердечно–сосудистой системы.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения тяжелое нежелательное сердечно–сосудистое явление представляет собой смерть из–за сердечно–сосудистого явления. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения смерть из–за сердечно–сосудистого явления включает смерть в результате смертельного инфаркта миокарда и/или смертельного инсульта.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения тяжелое нежелательное сердечно–сосудистое явление представляет собой несмертельный инсульт. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения тяжелое нежелательное сердечно–сосудистое явление представляет собой несмертельный инфаркт

миокарда. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения тяжелое нежелательное сердечно-сосудистое явление представляет собой сердечную аритмию. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения тяжелое нежелательное сердечно-сосудистое явление дополнительно включает прогрессирование от нестабильной стенокардии до инфаркта миокарда или смерти.

При использовании в настоящем документе, если не указано иное, термин **«сердечно-сосудистое явление»** включает, без ограничений, госпитализацию по поводу сердечно-сосудистых явлений, несмертельный инфаркт миокарда, несмертельную ишемию или инсульт и смертность из-за сердечно-сосудистого явления.

При использовании в настоящем документе, если не указано иное, термин **«уменьшение риска сердечно-сосудистого явления»** включает один или более из следующих результатов: уменьшение риска несмертельного инфаркта миокарда, уменьшение риска несмертельного ишемического явления или инсульта, уменьшение риска госпитализации вследствие одного или более кардиальных симптомов или явлений; или уменьшение риска смертности из-за сердечно-сосудистого явления.

Термин **«госпитализация по поводу сердечно-сосудистых явлений»** означает госпитализацию, причиной которой стала по меньшей мере одна из следующих патологий (Hohnloser et al., Journal of cardiovascular electrophysiology, January 2008, vol. 19, No. 1, pages 69–73):

атеросклероз, инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия, стабильная стенокардия или нетипичная боль в грудной клетке, обморок, транзиторное ишемическое явление или мозговой инсульт (кроме внутримозгового кровоизлияния), мерцание предсердий и другие суправентрикулярные расстройства ритма, несмертельная остановка сердца, желудочковая аритмия, сердечно-сосудистая хирургия кроме пересадки сердца, пересадка сердца, имплантация кардиостимулятора (водителя ритма), имплантируемого дефибриллятора (ICD) или другого кардиологического устройства, чрескожное коронарное вмешательство, цереброваскулярное или периферическое вмешательство, изменения артериального давления (гипотензия, гипертензия, кроме обморока), сердечно-сосудистая инфекция, обширное кровотечение/кровоизлияние (требующее двух или более конгломератов клеток крови, или любое внутримозговое кровоизлияние), легочная эмболия или тромбоз глубоких вен, ухудшение застойной сердечной недостаточности, в том числе острый отек легких или диспноэ, вызванные кардиологическими причинами. Предотвращение госпитализации по поводу сердечно-сосудистых явлений дополнительно включает предотвращение случаев госпитализации при транзиторном ишемическом явлении, сердечно-сосудистой ишемии или мозговом инсульте.

В способах настоящего изобретения предотвращение госпитализации по поводу сердечно-сосудистых явлений можно понимать как предотвращение госпитализации по поводу сердечно-сосудистых явлений из-за какой-либо одной или более из упомянутых выше патологий.

При использовании в настоящем документе, если не указано иное, термины

«**смертность**» или «**смерть**» эквивалентны и включают смертность по любой причине, связанной или не связанной с сердечно–сосудистой патологией, или по неизвестной причине.

При использовании в настоящем документе, если не указано иное, термин «**смертность из–за сердечно–сосудистого явления**» включает смертность из–за любой сердечно–сосудистой патологии (любые смерти, за исключением смертей, не спровоцированных сердечно–сосудистой патологией), включая смертность вследствие, например:

- a) расслоения/аневризмы аорты;
- b) тампонады сердца;
- c) кардиогенного шока;
- d) застойной сердечной недостаточности;
- e) смерти во время процедуры чрескожного вмешательства или хирургического вмешательства в сердечно–сосудистую систему;
- f) инфаркта миокарда или неустойчивой стенокардии (включая явления инфаркта миокарда, кроме аритмий);
- g) легочной или периферической эмболии;
- h) инсульта (ишемии);
- i) внезапной сердечной смерти (например, смерть без свидетелей или документально подтвержденная асистолия);
- j) желудочковой аритмии, дополнительно классифицируемой как пируэтная желудочковая тахикардия, желудочковой экстрасистолии, мерцания желудочков, желудочковой тахикардии (неустойчивая и устойчивая желудочковая тахикардия) или другие желудочковые аритмии; и
- k) неизвестной причины.

При использовании в настоящем документе, если не указано иное, термин «**внезапная смерть**» в общем относится к смерти, наступающей в течение часа или менее одного часа после появления новых симптомов, либо к неожиданной смерти, не имевшей предпосылок.

При использовании в настоящем документе, если не указано иное, термин «**коронарная болезнь**» или «**коронарная болезнь сердца**» означает:

- a) болезнь коронарных артерий: документально подтвержденный анамнез острого инфаркта миокарда и/или значительного (~ 70%) стеноза коронарных артерий и/или анамнез процедуры реваскуляризации (чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики, имплантации стента в коронарной артерии, аортокоронарного шунтирования и т. д.) и/или положительный результат теста с физической нагрузкой, и/или положительный результат ядерного сканирования перфузии миокарда; и
- b) ишемическую дилатационную кардиомиопатию: клинически значимую дилатацию левого желудочка, обусловленную болезнью коронарных артерий.

Специалисту в данной области будет понятно, что «**предотвращение**

госпитализации по поводу сердечно–сосудистых явлений и/или смертности» приводит к снижению риска госпитализации по поводу сердечно–сосудистых явлений и/или смертности или к уменьшению потребности в госпитализации по поводу сердечно–сосудистых явлений и/или смертности.

При использовании в настоящем документе, если не указано иное, термин **«структурное заболевание сердца»** включает коронарную болезнь сердца и/или ишемическую дилатационную кардиомиопатию, и/или неишемическую дилатационную кардиомиопатию, и/или ревматический порок клапанов сердца, и/или неревматический порок клапанов сердца, и/или гипертрофическую кардиомиопатию, и/или ФВЛЖ < 45%, и/или застойную сердечную недостаточность в анамнезе, причем сердечную недостаточность можно определить, например, как сердечную недостаточность класса III по классификации Нью–Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) либо по уменьшению фракции выброса левого желудочка ниже 0,35.

В настоящем документе, если не указано иное, термин **«заболевания почек»** будет означать любое расстройство, относящееся к функции почек или оказывающее влияние на нее, и/или почечную гиперфильтрацию. Заболевания почек включают, без ограничений, повышенный уровень альбумина в моче, повышенное отношение альбумин/креатинин в сыворотке, микроальбуминурию, макроальбуминурию, гиперфильтрационное поражение почек, диабетическую нефропатию (включая, без ограничений гиперфильтрационную диабетическую нефропатию), почечную гиперфильтрацию, гломерулярную гиперфильтрацию, гиперфильтрацию в почечном аллотрансплантате, компенсаторную гиперфильтрацию, гиперфильтрационное хроническое заболевание почек, гиперфильтрационную острую почечную недостаточность и ожирение.

В соответствии с инструкциями по скринингу и диагностике диабетических заболеваний почек, выпущенных в рамках Инициативы по улучшению качества лечения заболеваний почек (KDOQI) Национального нефрологического фонда (NKF), микроальбуминурию диагностируют у субъекта (пациента), у которого отношение альбумин/креатинин (ACR) составляет от 30 мг/г до 300 мг/г; а макроальбуминурию диагностируют у субъекта (пациента), у которого отношение альбумин/креатинин (ACR) составляет более 300 мг/г.

Термин **«гиперфильтрация»** определяется как увеличение скорости фильтрации в почечных клубочках. В одном аспекте гиперфильтрация определяется как скорость фильтрации целой почки, равная около 125 мл/мин/1,73 м² или более, в особенности равная около 140 мл/мин/1,73 м² или более по данным измерения способом, описанным ниже в настоящем документе. Гиперфильтрация может также быть определена как относящаяся к абсолютной GFR, превышающей около 90–й или около 95–й перцентиль в исследуемой популяции после корректировки по полу, возрасту, массе, росту и применению ингибиторов ACE или ARB (Melsom et al. Diabetes Care 2011; DOI: 10.2337/dc11-0235).

Термин **«скорость гломерулярной фильтрации (GFR)»** определяется как объем

жидкости, отфильтрованной из почечных клубочковых капилляров в капсулу Боумена за единицу времени. Она является показателем общей функции почек. Скорость гломерулярной фильтрации (GFR) можно вычислить, измеряя любое химическое вещество с устойчивым уровнем в крови и свободной фильтрации, но не реабсорбируемое и не секретируемое почками. Следовательно, скорость измеряют как количество этого соединения в моче на основании вычисляемого объема крови. GFR обычно регистрируют в единицах объема за время, например в миллилитрах в минуту, и для вычисления можно использовать приведенную ниже формулу:

$$\text{GFR} = \frac{(\text{Концентрация в моче} \times \text{Концентрация в крови})}{\text{Концентрация в плазме}}$$

GFR можно определить путем введения в плазму инулина. Поскольку почки не реабсорбируют и не секретируют инулин после гломерулярной фильтрации, его скорость экскреции прямо пропорциональна скорости фильтрации воды и растворенных веществ через гломерулярный фильтр. Нормальное значение составляет: GFR=90–125 мл/мин/1,73 м², в частности GFR=100–125 мл/мин/1,73 м². Другие принципы определения GFR связаны с измерением ⁵¹Cr–EDTA, йоталамата или йогексила, меченого [¹²⁵I].

«Оценочная скорость гломерулярной фильтрации (eGFR)» определяется как полученное при скрининге производное от значений сывороточного креатинина, например, на основе уравнения Ассоциации эпидемиологии хронических заболеваний почек (CKD–EPI), формуле Кокрофта–Голта или формуле проекта Модификация рациона питания при заболевании почек (MDRD), которые хорошо известны специалистам. Субъекты с нормальной почечной функцией определяются как имеющие eGFR, равную 90 мл/мин или более. Субъекты с незначительным нарушением почечной функции определяются как имеющие eGFR, равную 60 мл/мин или более и менее 90 мл/мин. Субъекты с умеренным нарушением определяются как имеющие eGFR, равную 30 мл/мин или более и менее 60 мл/мин. Субъекты с сильным нарушением определяются как имеющие eGFR, равную 15 мл/мин или более и менее 30 мл/мин.

Термин **«гиперфильтрационное поражение почек»** определяется как проявление поражения почек, обусловленное преимущественно почечной гиперфильтрацией, которое часто является ранним звеном в цепи явлений, ведущих к дальнейшему поражению почек, учитывая, что гиперфильтрация часто действует совместно с другими факторами риска хронического заболевания почек в патогенезе поражения почек.

Для обеспечения большей краткости описания для уточнения некоторых количественных выражений, приведенных в настоящем документе, не используют термин **«около»**. Подразумевается, что независимо от того, применяется ли термин «около» явным образом или нет, предполагается, что каждое приведенное в настоящем документе численное значение относится к фактическому данному значению, а также предполагается, что оно относится к приближению к такому данному значению, которое может в разумной мере оценивать на основании знаний среднего специалиста в данной области, включая приближения, связанные с условиями проведения эксперимента и/или

измерения для такого данного значения. Для обеспечения большей краткости описания некоторые количественные выражения в настоящем документе указаны как диапазон от около количества X до около количества Y. Понятно, что при указании диапазона отсутствуют ограничения указанными верхней и нижней границами, но включен полный диапазон значений от некоторого количества X до некоторого количества Y либо любое значение или диапазон между ними.

Канаглифлозин в качестве активного ингредиента в фармацевтических композициях можно получать посредством тщательного смешивания соединения или соединений с фармацевтическим носителем в соответствии со стандартными методиками получения фармацевтических препаратов. Носитель может иметь широкое разнообразие форм в зависимости от желаемого способа введения (например, перорального, парентерального). Так, для жидких пероральных препаратов, таких как суспензии, эликсиры и растворы, приемлемые носители и добавки включают воду, гликоли, масла, спирты, ароматизаторы, консерванты, стабилизаторы, красители и т. п.; для твердых пероральных препаратов, таких как порошки, капсулы и таблетки, приемлемые носители и добавки включают крахмалы, сахара, разбавители, гранулообразующие агенты, смазывающие вещества, связующие вещества, агенты для улучшения распадаемости таблеток и т. п. Твердые пероральные препараты также могут быть покрыты оболочками из таких веществ, как сахара, или иметь кишечнорастворимое покрытие так, чтобы модулировать основное место всасывания. Для парентерального введения носитель, как правило, состоит из стерильной воды, а для улучшения растворимости или консервации можно добавлять другие ингредиенты. Суспензии или растворы для введения путем инъекции можно также получать с использованием водных носителей вместе с соответствующими добавками.

Для получения таких фармацевтических композиций канаглифлозин в качестве активного ингредиента тщательно смешивают с фармацевтическим носителем в соответствии со стандартными методиками получения фармацевтических препаратов, причем носитель может иметь широкое разнообразие форм в зависимости от формы препарата, требуемой для способа введения, например перорального или парентерального введения, такого как внутримышечное введение. При получении композиций в пероральной дозированной форме можно использовать любые из обычных фармацевтических сред. Так, для жидких пероральных препаратов, таких как, например, суспензии, эликсиры и растворы, приемлемые носители и добавки включают воду, гликоли, масла, спирты, ароматизаторы, консерванты, красители и т. п.; для твердых пероральных препаратов, таких как, например, порошки, капсулы, капсуловидные таблетки, желатиновые капсулы и таблетки, приемлемые носители и добавки включают крахмалы, сахара, разбавители, гранулообразующие агенты, смазывающие вещества, связующие вещества, агенты для улучшения распадаемости таблеток и т. п. Благодаря легкому введению таблетки и капсулы представляют собой пероральную дозированную стандартную форму, обладающую наибольшими преимуществами, и в этом случае в них,

очевидно, используют твердые фармацевтические носители. При необходимости таблетки можно покрывать сахарной оболочкой или кишечнорастворимой оболочкой с помощью стандартных методик. Для парентеральных препаратов носитель обычно содержит стерильную воду, хотя может также включать другие ингредиенты, например, для улучшения растворимости или для консервации. Кроме того, можно получать суспензии для инъекций, и в этом случае можно использовать соответствующие жидкие носители, суспендирующие агенты и т. п. Описанные в настоящем документе фармацевтические композиции содержат, в расчете на единицу дозы, например на таблетку, капсулу, порошок, инъекцию, чайную ложку и т. п., количество активного ингредиента, необходимое для доставки эффективной дозы, как описано выше. Фармацевтические композиции в настоящем документе будут содержать на единицу дозирования, например таблетку, капсулу, порошок, инъекцию, суппозиторий, чайную ложку и т. п., от около 25 мг до около 500 мг канаглифлозина или любое количество или диапазон в этих пределах (предпочтительно выбранное из группы, состоящей из около 50 мг, около 75 мг, около 100 мг, около 150 мг, около 200 мг и около 300 мг канаглифлозина). Однако дозы могут варьироваться в зависимости от потребности пациентов, тяжести патологического состояния, подлежащего лечению, и используемого соединения. Можно применять ежедневное введение или периодическую ревизию дозы.

Предпочтительно использование фармацевтических композиций в виде дозированных стандартных форм, например в виде таблеток, пилюль, капсул, порошков, гранул, стерильных растворов или суспензий для парентерального введения, дозируемых аэрозолей или жидкостей для распыления, капель, ампул, устройств–автоматических инжекторов или суппозиториев; для перорального, парентерального, интраназального, сублингвального или ректального введения, либо для введения при помощи ингаляции или инсуффляции. Для получения твердых композиций, таких как таблетки, основной активный ингредиент (например, канаглифлозин) смешивают с фармацевтическим носителем, например со стандартными компонентами для получения таблеток, такими как кукурузный крахмал, лактоза, сахароза, сорбит, тальк, стеариновая кислота, стеарат магния, гидрофосфат кальция или камеди, и с другими фармацевтическими разбавителями, например с водой, с образованием твердой композиции, еще не имеющей лекарственной формы, содержащей однородную смесь соединения настоящего изобретения или его фармацевтически приемлемой соли. В определенных вариантах осуществления можно объединять вместе два активных компонента, например, в двухслойном таблетированном составе. Однородная характеристика таких еще не имеющих лекарственной формы композиций означает, что активные компоненты равномерно диспергированы во всей композиции так, что композицию можно легко разделить на дозированные формы равной эффективности, такие как таблетки, пилюли и капсулы. Такую твердую еще не имеющую лекарственную форму композицию затем делят на единичные дозированные формы указанных выше типов, содержащие от около 25 мг до около 500 мг канаглифлозина или любое количество или диапазон в этих

пределах. Таблетки или пилюли композиции могут быть покрыты оболочкой или составлены иным образом с образованием дозированной формы, обладающей преимуществом пролонгированного действия. Например, таблетка или пилюля может содержать внутренний дозированный компонент и внешний дозированный компонент, причем последний компонент находится в форме оболочки для первого компонента.

Жидкие формы, в которые можно включать композиции настоящего изобретения для перорального или инъекционного введения, включают водные растворы, сиропы с приемлемым ароматизатором, водные или масляные суспензии и ароматизированные эмульсии в пищевых маслах, таких как хлопковое масло, кунжутное масло, кокосовое масло или арахисовое масло, а также эликсиры и аналогичные фармацевтические носители. Приемлемые диспергирующие или суспендирующие агенты для водных суспензий включают синтетические и природные камеди, такие как трагакант, гуммиарабик, альгинат, декстран, карбоксиметилцеллюлоза натрия, метилцеллюлоза, поливинилпирролидон или желатин.

Способы, описанные в настоящем документе, могут также быть осуществлены с использованием фармацевтической композиции, содержащей канаглифлозин и фармацевтически приемлемый носитель. Носители включают необходимые и инертные фармацевтические эксципиенты, включая, без ограничений, связующие вещества, суспендирующие агенты, смазывающие вещества, ароматизаторы, подсластители, консерванты, красители и покрытия. Соединения, приемлемые для перорального введения, включают твердые формы, такие как пилюли, таблетки, таблетки в форме капсулы, капсулы (причем каждая включает составы с немедленным высвобождением, с регулируемым по времени высвобождением и с замедленным высвобождением), гранулы и порошки, и жидкие формы, такие как растворы, сиропы, эликсиры, эмульсии и суспензии. Формы, используемые для парентерального введения, включают стерильные растворы, эмульсии и суспензии.

Преимуществом канаглифлозина является то, что можно вводить за один раз всю суточную дозу, либо разделять суточную дозу на два, три или четыре приема в течение дня.

Например, для перорального введения в форме таблетки или капсулы активный компонент лекарственного средства (например, канаглифлозин) можно комбинировать с пероральным нетоксичным фармацевтически приемлемым инертным носителем, таким как этанол, глицерин, вода и т. п. Кроме того, при необходимости или при желании в смесь можно вводить приемлемые связующие вещества, смазывающие вещества, агенты для улучшения распадаемости таблеток и красители. Приемлемые связующие вещества включают, без ограничений, крахмал, желатин, природные сахара, такие как глюкоза или бета-лактоза, кукурузные подсластители, природные и синтетические камеди, такие как гуммиарабик, трагакант, или олеат натрия, стеарат натрия, стеарат магния, бензоат натрия, ацетат натрия, хлорид натрия и т. п. Агенты для улучшения распадаемости включают, без ограничений, крахмал, метилцеллюлозу, агар, бентонит, ксантановую камедь и т. п.

Жидкие формы в приемлемым образом ароматизированных суспендирующих или диспергирующих агентах, таких как синтетические и природные камеди, содержат, например, трагакант, гуммиарабик, метилцеллюлозу и т. п. Для парентерального введения желательны стерильные суспензии и растворы. Изотонические препараты, по существу содержащие приемлемые консерванты, применяют, когда требуется внутривенное введение.

Для получения фармацевтической композиции настоящего изобретения канаглифлозин в качестве активного компонента можно тщательно смешивать с фармацевтическим носителем в соответствии со стандартными фармацевтическими методиками получения смесей, и этот носитель может иметь широкое разнообразие форм в зависимости от формы препарата, требуемой для способа введения (например, перорального или парентерального введения). Приемлемые фармацевтически приемлемые носители хорошо известны в данной области. Описания некоторых из этих фармацевтически приемлемых носителей можно найти в The Handbook of Pharmaceutical Excipients, опубликованной Американской фармацевтической ассоциацией и Фармацевтическим обществом Великобритании, описание которой включено в настоящий документ путем ссылки.

Способы составления фармацевтических композиций описаны в многочисленных публикациях, таких как Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Second Edition, Revised and Expanded, Volumes 1–3, edited by Lieberman et al; Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, Volumes 1–2, edited by Avis et al; и Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, Volumes 1–2, edited by Lieberman et al; опубликованных компанией Marcel Dekker, Inc., описание которых включено в настоящий документ путем ссылки.

Представленные ниже примеры помогают понять настоящее изобретение и никоим образом не подразумевают ограничения и не должны рассматриваться как ограничивающие изобретение, представленное в приведенной ниже формуле изобретения.

В контексте клинических исследований, подробно описанных ниже, в определенных случаях (например, в первичной конечной точке) предотвращение «сердечно-сосудистых явлений или смертности из-за сердечно-сосудистого явления» представляет собой то, что называют составными критериями или комбинированной конечной точкой.

Пример 1

Клинические исследования CANVAS и CANVAS-R

Для оценки безопасности и эффективности канаглифлозина при лечении сердечно-сосудистых патологий и возможности уравнивания известных рисков любыми потенциальными преимуществами было проведено два клинических исследования. Полные протоколы для указанных исследований, а именно CANVAS и CANVAS-R, каждый из которых включен в настоящий документ во всей своей полноте, можно найти на сайте www.clinicaltrials.gov (в частности, по следующим ссылкам URLs: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01032629?term=canvas&rank=1> и

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01989754?term=canvas-r&rank=1> соответственно).

Участники

Участниками исследований были мужчины и женщины с диабетом 2-го типа (уровень гликозилированного гемоглобина $\geq 7,0\%$ и $\leq 10,5\%$) либо в возрасте 30 лет или старше с атеросклеротическими заболеваниями сердечно-сосудистой системы с клиническими проявлениями в анамнезе, либо в возрасте 50 лет или старше с двумя или более из следующих факторов риска сердечно-сосудистого заболевания: продолжительность диабета ≥ 10 лет, систолическое артериальное давление > 140 мм рт. ст., несмотря на прием одного или более антигипертензивных средств, курение в настоящее время, микроальбуминурия или макроальбуминурия, или уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) < 1 ммоль/л. Участники должны были иметь оценочную скорость клубочковой фильтрации до начала исследования > 30 мл/мин/1,73 м² и соответствовать критериям, приведенным в таблице 1 ниже.

Таблица 1. Критерии включения и исключения для участия пациентов

КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ	
CANVAS	CANVAS-R
Мужчина или женщина с диагнозом диабета 2-го типа с уровнем гликозилированного гемоглобина от $\geq 7,0\%$ до $\leq 10,5\%$ при скрининге и либо (1) в настоящее время не проходит терапию антигипергликемическими агентами (АНА), либо (2) проходит монотерапию или комбинированную терапию АНА с применением средств утвержденного класса: например, производное сульфонилмочевины, агонист гамма-рецептора, активируемого пролифератором пероксисом (PPAR γ), ингибитор альфа-глюкозидазы, аналог глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1), ингибитор дипептидилпептидазы-4 (DPP-4), или инсулин.	Совпадает
Анамнез или высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), определяемый на основании одного из следующих факторов: – возраст ≥ 30 лет с документально подтвержденными атеросклеротическими ССЗ с клиническими проявлениями: в том числе инсульт; инфаркт миокарда; госпитализация из-за нестабильной стенокардии; аортокоронарное шунтирование; чрескожное коронарное вмешательство (со стентированием или без него); периферическая ревазуляризация (ангиопластика или хирургия); симптоматика с документально подтвержденными гемодинамически значимыми заболеваниями сонной артерии или периферических сосудов; или ампутация, обусловленная сосудистым заболеванием;	Совпадает

– возраст ≥ 50 лет с 2 или более из следующих факторов риска, определенных при скрининге: продолжительность диабета 2-го типа 10 лет или более, систолическое артериальное давление > 140 мм рт. ст. (среднее из 3 показаний), зарегистрированное при скрининге, при этом субъект находится по меньшей мере на одном лечении для понижения артериального давления, ежедневное курение сигарет, документально подтвержденная микроальбуминурия или макроальбуминурия, или документально подтвержденный уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) < 1 ммоль/л (< 39 мг/дл).	
Женщина должна быть: – после менопаузы, что определяется как возраст > 45 лет с аменореей в течение по меньшей мере 18 месяцев, или возраст > 45 лет с аменореей в течение по меньшей мере 6 месяцев и менее 18 месяцев, и с уровнем фолликулостимулирующего гормона в сыворотке > 40 МЕ/мл, или – хирургически стерильной (имела гистерэктомию или двустороннюю овариэктомию, перевязку маточных труб) или иным образом неспособной забеременеть, или – гетеросексуально активной и практикующей высокоэффективный способ контрацепции, включая гормональные рецептурные пероральные контрацептивы, контрацептивные инъекции, противозачаточные пластыри, внутриматочные устройства, двойной барьерный метод (например, презервативы, диафрагма или шейные колпачки со спермицидной пенкой, кремом или гелем), стерилизацию полового партнера, в соответствии с местными нормами и правилами в отношении использования методов контрацепции для субъектов, участвующих в клинических исследованиях, на протяжении их участия в исследовании, или – не гетеросексуально активной. Примечание. Субъекты, не проявляющие гетеросексуальную активность при скрининге, должны согласиться на использование высокоэффективного способа контрацепции, если они становятся гетеросексуально активными при участии в исследовании.	Совпадает
Женщины с репродуктивным потенциалом должны иметь отрицательный результат теста на беременность с определением β-хорионического гонадотропина человека (β-hCG) в моче при скрининге и на исходном уровне (до приема препарата, день 1).	Совпадает

Готовность и возможность соблюдать указанные в настоящем протоколе запреты и ограничения.	Совпадает
Субъекты должны подписать документ в виде формы информированного согласия с указанием, что они понимают цели и процедуры, необходимые для исследования, и добровольно участвуют в исследовании.	
Для участия в необязательном фармакогеномном компоненте данного исследования субъекты должны подписать форму информированного согласия для фармакогеномных исследований с указанием готовности добровольно участвовать в фармакогеномном компоненте исследования (если это разрешается местными правилами). Отказ от данного компонента не исключает возможности участия субъекта в клиническом исследовании.	Н/П
Субъекты должны принять $\geq 80\%$ капсул с плацебо с использованием одностороннего слепого метода в течение 2-недельного вводного периода на день 1 для соответствия критериям рандомизации.	Совпадает
КРИТЕРИИ ИСКЛЮЧЕНИЯ	
CANVAS	CANVAS-R
Анамнез диабетического кетоацидоза, диабета 1-го типа, трансплантации поджелудочной железы или бета-клеток, или диабета, обусловленного панкреатитом или удалением поджелудочной железы.	Совпадает
На терапии АНА и не на стабильном режиме (т. е. средства и дозы) в течение по меньшей мере 8 недель до скрининга и на протяжении скрининга/вводного периода. Примечание. Стабильная доза инсулина определяется как отсутствие изменений в режиме введения инсулина (т. е. тип (-ы) инсулина) и $\leq 15\%$ изменения общей суточной дозы инсулина (усредненной на протяжении 1 недели для учета суточных колебаний).	Н/П
Уровень глюкозы в капиллярной крови натощак на месте > 270 мг/дл (> 15 ммоль/л) на исходном уровне/день 1 • Для пациентов, находящихся на производном сульфонилмочевины или на инсулине: уровень глюкозы в капиллярной крови натощак на месте < 110 мг/дл (< 6 ммоль/л) на исходном уровне/день 1 Примечание. По усмотрению исследователя, на основании оценки недавних значений самоконтроля уровня глюкозы в крови (SMBG), субъекты, соответствующие любому из этих	Не включено

критериев исключения по уровню глюкозы в капиллярной крови, могут продолжить прием плацебо с использованием одностороннего слепого метода и вернуться на место проведения исследования в течение 14 дней и могут быть подвергнуты рандомизации, если повторное значение уровня глюкозы в капиллярной крови натошак больше не соответствует критерию исключения. Для субъектов с уровнем глюкозы в капиллярной крови >270 мг/дл (>15 ммоль/л) можно скорректировать режим приема АНА, и их можно повторно подвергнуть скринингу после стабильного режима в течение по меньшей мере 8 недель.	
Один или более серьезных гипогликемических эпизодов в анамнезе в течение 6 месяцев до скрининга. Примечание. Серьезный гипогликемический эпизод определяется как явление, при котором требуется помощь другого лица.	Совпадает
Наследственная глюкозо–галактозная мальабсорбция или первичная почечная глюкозурия в анамнезе.	Совпадает
Продолжающееся, недостаточно контролируемое расстройство щитовидной железы. Примечание. Субъекты на гормонозаместительной терапии щитовидной железы должны получать стабильную дозу в течение по меньшей мере 6 недель до дня 1.	Совпадает
Заболевание почек, требующее лечения иммуносупрессорными средствами либо диализ или пересадка почек в анамнезе. Примечание. Субъекты с излеченным детским заболеванием почек без осложнений в анамнезе могут участвовать в исследовании.	Совпадает
Инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, процедура реваскуляризации или кровоизлияние в мозг в течение 3 месяцев до скрининга, или плановая процедура реваскуляризации, или заболевание сердца класса IV по классификации Нью–Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) в анамнезе.	Совпадает
Результаты электрокардиограммы (ЭКГ) в 12 отведениях, которые требуют срочной диагностической оценки или вмешательства (например, новая клинически значимая аритмия или нарушение проводимости).	Известные результаты ЭКГ в течение 3 месяцев до скрининга, которые требуют срочной диагностической оценки или вмешательства (например, новая клинически значимая аритмия или нарушение проводимости).
Положительный результат анализа на поверхностный антиген вируса гепатита В или антитела к вирусу гепатита С (за исключением случаев, связанных с документально	Совпадает

подтвержденным устойчиво стабильным/нормальным диапазоном уровней аспартатаминотрансферазы [АСТ] и аланинаминотрансферазы [АЛТ]) в анамнезе, или другие клинически активные заболеваний печени.	
Любая бариатрическая хирургия в анамнезе, либо запланированная бариатрическая хирургия.	Совпадает
Оценочная скорость клубочковой фильтрации (eGFR) < 30 мл/мин/1,73 м ² при скрининге (предоставляется центральной лабораторией): • Для субъектов, принимающих метформин: при скрининге, сывороточный креатинин $\geq 1,4$ мг/дл (124 мкмоль/л) для мужчин или $\geq 1,3$ мг/дл (115 мкмоль/л) для женщин; отсутствие противопоказаний к использованию метформина (включая eGFR) на основании этикетки страны, где находится место проведения исследования	eGFR < 30 мл/мин/1,73 м ² при скрининге.
Уровни АЛТ > в 2,0 раза превышают верхнюю границу нормы (ВГН), или общего билирубина > в 1,5 раза превышают ВГН при скрининге, если, по мнению исследователя и по согласованию с медицинским работником спонсора исследования, полученные результаты согласуются с болезнью Жильбера–Мейленграхта.	Совпадает
Злокачественные новообразования в анамнезе в течение 5 лет до скрининга (исключения: плоскоклеточная карцинома и базально-клеточная карцинома кожи и карцинома шейки матки in situ, или злокачественное новообразование, которое, по мнению исследователя и по согласованию с медицинским наблюдателем спонсора исследования, считается излеченным с минимальным риском рецидива).	Совпадает
Положительный результат анализа на антитела к вирусу иммунодефицита человека (ВИЧ) в анамнезе.	Совпадает
У субъекта в настоящее время имеется клинически значимое гематологическое расстройство (например, анемия с клиническими проявлениями, пролиферативное расстройство костного мозга, тромбоцитопения).	Совпадает
Заключение исследователя об ожидаемой продолжительности жизни субъекта менее 1 года, или любом состоянии, при котором, по мнению исследователя, участие в исследовании может не полностью отвечать интересам данного субъекта, или может предотвратить, ограничить или нарушить определенные протоколом показатели безопасности или эффективности.	Совпадает
Обширное хирургическое вмешательство (т. е.	Совпадает

требующее общей анестезии) в течение 3 месяцев до скрининга или любая хирургическая операция, запланированная во время предполагаемого участия субъекта в исследовании (за исключением малых операций; т. е. амбулаторных операций под местной анестезией)	
Любое состояние, которое, по мнению исследователя, может поставить под угрозу благополучие субъекта или помешать субъекту удовлетворить или выполнить требования исследования	Совпадает
Н/П	Участие в другом исследовании канаглифлозина ранее или в настоящее время.
Применение в настоящее время другого ингибитора натрий–глюкозного котранспортера 2 (SGLT2).	Применение ингибитора SGLT2 ранее или в настоящее время.
Известные аллергические реакции, гиперчувствительность или непереносимость канаглифлозина или его эксципиентов.	Совпадает
Применение в настоящее время кортикостероидного лекарственного средства или иммуносупрессорного агента, либо вероятная необходимость лечения кортикостероидным лекарственным средством (в течение более 2 недель) или иммуносупрессорным агентом. Примечание. Субъекты, использующие кортикостероиды для ингаляционного, интраназального, внутрисуставного или местного применения, либо кортикостероиды в дозировках терапевтической замены, могут участвовать в исследовании.	Совпадает
Прием активного исследуемого лекарственного препарата (включая вакцины) или применение исследуемого медицинского устройства в течение 3 месяцев до дня 1/исходного уровня, либо прием по меньшей мере одной дозы канаглифлозина в предшествующем исследовании.	Совпадает
В анамнезе злоупотребление наркотиками или алкоголем в течение 3 лет до скрининга.	Совпадает
Беременные или вскармливающие грудью, либо планирующие забеременеть или вскармливать грудью во время исследования.	Совпадает
Сотрудники исследователя или исследовательского центра, непосредственно участвующие в предполагаемом исследовании или в других исследованиях под руководством исследователя или исследовательского центра, а также члены семей сотрудников или исследователя.	Совпадает

Все потенциальные участники прошли 2-недельный вводный период с приемом плацебо на основе одностороннего слепого метода. Рандомизацию осуществляли централизованно с помощью интерактивной системы веб-ответа с использованием генерируемого компьютером графика рандомизации, подготовленного спонсором исследования с использованием блоков, перемещенных случайным образом. Участников исследования CANVAS случайным образом распределяли в соотношении 1 : 1 : 1 для приема 300 мг канаглифлозина, 100 мг канаглифлозина или соответствующего плацебо, а участников исследования CANVAS-R случайным образом распределяли в соотношении 1 : 1 для приема канаглифлозина или соответствующего плацебо с начальной дозой 100 мг в сутки с необязательным повышением дозы до 300 мг с недели 13. Распределение по отдельным группам лечения скрывали от участников и всего исследовательского персонала до завершения исследования. Использование другой фоновой терапии для контроля гликемических показателей и других факторов риска проводили в соответствии с передовыми практиками, введенными в соответствии с местными руководящими указаниями, включая блокаду ренин-ангиотензиновой системы (RAS).

После рандомизации планировали последующее наблюдение участников при личном посещении 3 раза в течение первого года, затем с промежутками 6 месяцев, а также связь время от времени с ними по телефону в период между личными посещениями для последующей оценки. Каждая последующая оценка включала опрос участников о явлениях, относящихся к первичному и вторичному результату, и серьезных нежелательных явлениях. В исследовании CANVAS-R отношение альбумин/креатинин в моче измеряли каждые 26 недель, а в исследовании CANVAS – на 12-й неделе и затем раз в год. В обоих исследованиях измерение уровня креатинина в сыворотке с оценкой скорости клубочковой фильтрации (eGFR) проводили по меньшей мере каждые 26 недель. Субъекты, которые досрочно прекратили прием исследуемых препаратов, по возможности продолжали проходить запланированное последующее наблюдение, при этом прилагали значительные усилия для получения полных итоговых данных для всех на заключительном этапе последующего наблюдения, охватывающем период с ноября 2016 г. по февраль 2017 г.

Клинические результаты

Первичным результатом был комбинированный показатель смертности из-за сердечно-сосудистого явления, несмертельного инфаркта миокарда или несмертельного инсульта. Вторичными результатами были общая смертность; смертность из-за сердечно-сосудистого явления; прогрессирование альбуминурии; и комбинированный показатель смертности из-за сердечно-сосудистого явления и госпитализации по поводу сердечной недостаточности. Степень прогрессирования альбуминурии определяли как увеличение альбуминурии более чем на 30% и переход либо от нормоальбуминурии к микроальбуминурии или макроальбуминурии, либо от микроальбуминурии к макроальбуминурии. В том случае если последовательная проверка не была значимой для всех, планировали оценивание остальных результатов в качестве эксплораторных

переменных в интегрированном наборе данных.

Эксплораторными результатами для сердечно-сосудистой системы, заранее определенными для оценки, были несмертельный инфаркт миокарда, несмертельный инсульт и госпитализация по поводу сердечной недостаточности, а ключевыми заранее заданными эксплораторными конечными точками для почек были регрессирование альбуминурии (с использованием критериев, сопоставимых с критериями для прогрессирования) и комбинированный показатель для почек, проявляющий снижение eGFR на 40%, сохраняющееся по данным по меньшей мере двух последовательных измерений, потребность в заместительной почечной терапии (диализ или трансплантация) или гибель почки (определяемую как смерть с непосредственной почечной причиной). Кроме того, была заранее задана оценка общего числа случаев госпитализации.

Все тяжелые сердечно-сосудистые явления, исходы и смертельные случаи для почек, а также отдельные показатели безопасности были утверждены комиссиями по подтверждению конечных точек. Промежуточные маркеры сердечно-сосудистого риска и потребность в антигипергликемических средствах оценивали для лучшего понимания наблюдаемого влияния на исходы для сердечно-сосудистой системы и почек. Анализы безопасности проводили в отношении неблагоприятных явлений, кодифицированных с использованием последней версии словаря MedDRA. Для перелома костей первичный заранее определенный анализ проводили в отношении низкотравматичных переломов, а также проводили вторичный анализ всех переломов. Ампутации оценивали в целом, а также сообщали о количестве случаев выше и ниже лодыжки.

Критерии, связанные с сердечно-сосудистой системой, почками и причинами смерти, которые применяли в клинических исследованиях (включая критерии MACE), соответствовали критериям, подробно описанным в протоколах клинических испытаний, доступных на сайте www.clinicaltrials.gov, которые в полном объеме включены в настоящий документ.

Статистический анализ

Первичная проверка гипотезы заключалась в проверке не меньшей эффективности отношения рисков (HR) для первичного результата с пределом 1,3 для всех случаев канаглифлозина по сравнению с плацебо с использованием полного интегрированного набора данных и подхода «согласно назначенному лечению». Была продемонстрирована безопасность для сердечно-сосудистой системы, если, по сравнению с плацебо, верхняя граница 95%-го доверительного интервала (CI) отношения рисков HR была меньше 1,3, и превосходство, если верхняя граница также была меньше 1,0. Была запланирована последовательная проверка гипотезы при условии прохождения первичной проверки гипотезы безопасности и каждой последующей проверки на превосходство, как показано на блок-схеме, представленной на Фиг. 1, и на основании значений, приведенных в таблице 2 ниже.

Таблица 2. Отношение рисков, доверительный интервал 95% и значения P для заранее определенного плана последовательной проверки гипотезы

	Канаглифлози н на 1000 пациенто–лет	Плацебо на 1000 пациенто– лет	Отношение рисков (доверительны й интервал 95%)	Значени е Р
На основании интегрированной базы данных CANVAS и CANVAS-R				
Первичный результат	26,93	31,48	0,86 (0,75–0,97)	< 0,0001 * 0,0158 [†]
На основании интегрированной базы данных CANVAS и CANVAS-R, но с удалением всех данных о времени исследования и смертности, накопленных до 20 ноября 2012 г				
Смертность по всем причинам	19,05	20,12	0,90 (0,76–1,07)	0,2452
Смерть из-за сердечно– сосудистого явления	12,82	12,74	0,96 (0,77–1,18)	Н/П
На основании CANVAS-R				
Прогрессирование отношения альбумин/креатинин	99,80	153,01	0,64 (0,57–0,73)	Н/П
Смерть из-за сердечно– сосудистого явления или госпитализация при сердечной недостаточности	15,85	21,91	0,72 (0,55–0,94)	Н/П
Смерть из-за сердечно– сосудистого явления	10,06	11,60	0,86 (0,61–1,22)	Н/П

*Значение Р для не меньшей эффективности. [†]Значение Р для превосходства. Н/П=не применимо, поскольку Р > 0,05

В дополнение к формальной проверке гипотезы на основе полного интегрированного набора данных, охватывающего всех рандомизированных участников, был заранее определен дополнительный набор эксплораторных анализов исходов для сердечно–сосудистой системы, исходов для почек, случаев смерти и госпитализации. Значения отношения рисков, доверительного интервала 95% и Р оценивали с помощью регрессионных моделей Кокса, со стратификацией по исследованиям и предшествующему анамнезу сердечно–сосудистого заболевания у всех групп приема канаглифлозина по сравнению с плацебо.

Значения Р для эффективности сообщали, только если гипотеза была доказана. Для первичного результата был проведен дополнительный анализ с использованием подстановки для отсутствующих данных путем множественного восстановления. Проверку гипотезы по другим исходам в последовательности не проводили после первого незначимого результата. Для всех последующих и эксплораторных результатов отчетность ограничивалась оценками отношения рисков (HR) и номинальными значениями доверительного интервала 95%. Среднегодовые коэффициенты частоты

заболеваний на 1000 пациенто–лет последующих наблюдений рассчитывали и оценивали повышенные пользу или риск для исходов с полученными результатами, указывающими на пользу или вред. Анализы альбуминурии были основаны на субъектах с прогрессированием или регрессированием по меньшей мере в одном случае с анализом чувствительности, выполненным для субъектов с подтверждением устойчивого прогрессирования или обратного развития. Если не указано иное, основным подходом, использованным для оценок безопасности, был анализ в процессе лечения (основанный на пациентах, у которых был безопасный исход во время приема исследуемого препарата или в течение 30 дней после прекращения приема исследуемого препарата). Исключение было сделано для случаев перелома, ампутации, злокачественного новообразования и диабетического кетоацидоза, при которых анализы включали все явления в любой момент времени у всех пациентов, принимающих препарат. Влияние канаглифлозина на непрерывные результаты оценивали с использованием смешанных моделей, в которых используют все наблюдаемые данные продольных исследований и предполагают случайные пропуски. Для всех анализов исходов проверяли однородность эффектов лечения по двум исследованиям, дополняющим друг друга.

Сводные результаты

Всего было 10 142 участника исследования (4330 в CANVAS и 5812 в CANVAS–R). 9734/10 142 участников (96,0%) завершили исследование (т. е. были живы и их данные были оценены на предмет эффективности и безопасности в период последнего обследования, либо умерли до окончания исследования). Сведения о жизнеспособности участников были получены для 10 100/10 142 участников (99,6%). Средняя (медианная) продолжительность последующего наблюдения составила 188,2 (126,1) недели с сопоставимой средней продолжительностью наблюдения за пациентами в рандомизированных группах, однако средняя продолжительность наблюдения в исследовании CANVAS (295,9 недели) была больше по сравнению с CANVAS–R (108,0 недель). 29,2% субъектов, принимавших канаглифлозин и 29,9%, принимавших плацебо, преждевременно прекратили рандомизированное лечение.

Средний возраст участников составлял 63,3 года, 35,8% были женщинами, средняя продолжительность диабета составляла 13,5 года, среднее значение eGFR составляло 76,5 мл/мин/1,73 м², и среднее значение UACR – 13,0 мг/ммоль. На исходном уровне было 22,6% субъектов с микроальбуминурией, 7,5% – с макроальбуминурией и 65,6% – с атеросклеротическим сердечно–сосудистым заболеванием в анамнезе. У 77% участников исследования CANVAS–R доза была повышена до 300 мг к моменту последнего посещения. Пациенты также получали другие виды терапии для контроля гликемии и сердечно–сосудистых рисков. Исходные характеристики в группах приема канаглифлозина и группах плацебо существенно не отличались и были непосредственно сопоставимы в исследованиях CANVAS и CANVAS–R, как показано в таблице 3 ниже.

Таблица 3. Исходные характеристики в активных группах по сравнению с группами плацебо

	Канаглифлоз ин (n=5795)	Плацебо (n=4347)	Итого (N=10 142)*
Возраст, лет, среднее (СО)	63,2 (8,3)	63,4 (8,2)	63,3 (8,3)
Женский пол, n (%)	2036 (35,1)	1597 (36,7)	3633 (35,8)
Расовая принадлежность, n (%)			
Белые	4508 (77,8)	3436 (79,0)	7944 (78,3)
Азиаты	777 (13,4)	507 (11,7)	1284 (12,7)
Черные или афроамериканцы	176 (3,0)	160 (3,7)	336 (3,3)
Другие [†]	334 (5,8)	244 (5,6)	578 (5,7)
Курят в настоящее время, n (%)	1020 (17,6)	786 (18,1)	1806 (17,8)
Гипертензия в анамнезе, n (%)	5188 (89,5)	3937 (90,6)	9125 (90,0)
Сердечная недостаточность в анамнезе, n (%)	803 (13,9)	658 (15,1)	1461 (14,4)
Продолжительность диабета, годы, среднее (СО)	13,5 (7,7)	13,7 (7,8)	13,5 (7,8)
Лекарственная терапия, n (%)			
Инсулин	2890 (49,9)	2205 (50,7)	5095 (50,2)
Производное сульфонилмочевины	2528 (43,6)	1833 (42,2)	4361 (43,0)
Метформин	4447 (76,7)	3378 (77,7)	7825 (77,2)
Агонист рецептора GLP-1	222 (3,8)	185 (4,3)	407 (4,0)
Ингибитор DPP-4	697 (12,0)	564 (13,0)	1261 (12,4)
Статин	4329 (74,7)	3270 (75,2)	7599 (74,9)
Антитромботическое средство	4233 (73,0)	3233 (74,4)	7466 (73,6)
Ингибитор RAAS	4645 (80,2)	3471 (79,8)	8116 (80,0)
Бета-блокатор	3039 (52,4)	2382 (54,8)	5421 (53,5)
Диуретик	2536 (43,8)	1954 (45,0)	4490 (44,3)
Микрососудистое заболевание в анамнезе, n (%)			
Ретинопатия	1203 (20,8)	926 (21,3)	2129 (21,0)
Нефропатия	994 (17,2)	780 (17,9)	1774 (17,5)
Нейропатия	1787 (30,8)	1323 (30,4)	3110 (30,7)
Атеросклеротическое заболевание сосудов, n (%)[‡]			
Коронарное	3019 (52,1)	2261 (52,0)	5280 (52,1)
Цереброваскулярное	1113 (19,2)	844 (19,4)	1957 (19,3)
Периферическое	1176 (20,3)	937 (21,6)	2113 (20,8)
Любое	3976 (68,6)	3050 (70,2)	7026 (69,3)
ССЗ в анамнезе, n (%) [§]	3756 (64,8)	2900 (66,7)	6656 (65,6)
Ампутация в анамнезе, n (%)	136 (2,3)	102 (2,3)	238 (2,3)
Индекс массы тела, кг/м ² , среднее (СО)	31,9 (5,9)	32,0 (6,0)	32,0 (5,9)
Систолическое АД, мм рт. ст., среднее (СО)	136,4 (15,8)	136,9 (15,8)	136,6 (15,8)
Диастолическое АД, мм рт. ст., среднее (СО)	77,6 (9,6)	77,8 (9,7)	77,7 (9,7)
Гликозилированный гемоглобин, %, среднее (СО)	8,2 (0,9)	8,2 (0,9)	8,2 (0,9)
Общий холестерин, ммоль/л, среднее (СО)	4,4 (1,1)	4,4 (1,2)	4,4 (1,2)
Триглицериды, ммоль/л, среднее (СО)	2,0 (1,3)	2,0 (1,5)	2,0 (1,4)
Холестерин ЛПВП, ммоль/л, среднее (СО)	1,2 (0,3)	1,2 (0,3)	1,2 (0,3)
Холестерин ЛПНП, ммоль/л, среднее (СО)	2,3 (0,9)	2,3 (0,9)	2,3 (0,9)
Отношение холестерина ЛПНП/ЛПВП, среднее (СО)	2,0 (0,9)	2,0 (0,9)	2,0 (0,9)
eGFR, мл/мин/1,73 м ² , среднее (СО)	76,7 (20,3)	76,2 (20,8)	76,5 (20,5)
Отношение альбумин/креатинин, мг/ммоль, среднее (СО)	12,3 (49,0)	14,0 (51,0)	13,0 (49,9)

Нормоальбуминурия, n (%)	4012 (69,9)	2995 (69,8)	7007 (69,8)
Микроальбуминурия, n (%)	1322 (23,0)	944 (22,0)	2266 (22,6)
Макроальбуминурия, n (%)**	406 (7,1)	354 (8,3)	760 (7,6)

СО – среднееквадратичное отклонение; GLP-1 – глюкагоноподобный пептид-1; DPP-4 – дипептидилпептидаза-4; RAAS – ренин-ангиотензин-альдостероновая система; АД – артериальное давление; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; eGFR – оценочная скорость клубочковой фильтрации.

*Один участник был рандомизирован в 2 разных местах, и в совокупность, подлежащую ИТТ-анализу, включена только первая рандомизация.

†Включает американских индейцев или коренных жителей Аляски, коренных гавайцев или других жителей тихоокеанских островов, множественного, другого и неизвестного происхождения.

‡Некоторые участники имели ≥ 1 типа атеросклеротического заболевания.

§Как определено в протоколе.

||Значения для категорий eGFR, рассчитанные на основе N из 5794 для группы канаглифлозина, 4346 для группы плацебо и 10 140 для общей популяции.

¶Значения для категорий альбуминурии, рассчитанные на основе N из 5740 для группы канаглифлозина, 4293 для группы плацебо и 10 033 для общей популяции.

Промежуточные маркеры сердечно-сосудистого риска

Влияние канаглифлозина на показатели гликозилированного гемоглобина, массы тела, систолического и диастолического артериального давления в клинических исследованиях CANVAS и CANVAS-R в совокупности (n=10142) показано на Фиг. 2а)–2д).

Для канаглифлозина по сравнению с плацебо среднее различие показателя гликозилированного гемоглобина составило $-0,58\%$ (доверительный интервал 95% от $-0,61$ до $-0,56\%$), среднее различие массы тела составило $-1,60$ кг (доверительный интервал 95% от $-1,70$ до $-1,51$ кг), и среднее различие систолического артериального давления составило $-3,93$ мм рт. ст. (доверительный интервал 95% от $-4,30$ до $-3,56$ мм рт. ст.), при этом все $P < 0,001$. Применение других антигипергликемических средств во время последующего наблюдения было на $9,3\%$ ниже (доверительный интервал 95% от $-11,0\%$ до $-7,6\%$) в группе приема канаглифлозина по сравнению с группой плацебо.

Исходы для сердечно-сосудистой системы, смерть и госпитализация

В группе приема канаглифлозина наблюдалось значительно меньше явлений, относящихся к первичному результату (комбинированный показатель смертности из-за сердечно-сосудистого явления, несмертельного инфаркта миокарда или несмертельного инсульта), чем в группе приема плацебо ($26,9$ по сравнению с $31,5/1000$ пациенто-лет, HR (отношение рисков) $0,86$, доверительный интервал 95% от $0,75$ до $0,97$; $P < 0,0001$ для не меньшей эффективности; $P=0,0158$ для превосходства). Влияние на первичный результат было одинаковым при подстановке для отсутствующих явлений (HR $0,85$, доверительный интервал 95% от $0,75$ до $0,97$). Наблюдали в общем последовательные эффекты в широком диапазоне заранее определенных подгрупп, за исключением подгрупп, определяемых по

использованию или неиспользованию диуретиков на исходном уровне ($P=0,0001$ для однородности). Превосходство не было продемонстрировано для первого вторичного результата в последовательности проверки (смертность по всем причинам, $P=0,245$), и проверка гипотезы была прекращена. Оценки номинального влияния для смертельных вторичных исходов составляют HR 0,87 (доверительный интервал 95% от 0,74 до 1,01) для смертности по всем причинам и HR 0,87 (доверительный интервал 95% от 0,72 до 1,06) для смерти из-за сердечно-сосудистого явления. Отсутствовали доказательства различий в эффектах между испытаниями CANVAS и CANVAS-R для первичных, смертельных или эксплораторных исходов для сердечно-сосудистой системы. Влияние канаглифлозина по сравнению с плацебо на исходы для сердечно-сосудистой системы показано на Фиг. 3, Фиг. 4a) – 4h) (в зависимости от времени) и в таблице 4 ниже.

Таблица 4. Влияние на исходы для сердечно-сосудистой системы

	Канаглифлозин кол-во/всего	Плацебо кол-во/всего	HR=отношение рисков (доверительный интервал 95%)	Значение $P^{\dagger}$
Смертность из-за сердечно-сосудистого явления, несмертельный инфаркт миокарда или несмертельный инсульт				
CANVAS	425/2888	233/1442	0,88 (0,75–1,03)	
CANVAS-R	160/2907	193/2905	0,82 (0,66–1,01)	
Программа CANVAS	585/5795	426/4347	0,86 (0,75–0,97)	0,5980
Общая смертность				
CANVAS	301/2888	175/1442	0,84 (0,70–1,01)	
CANVAS-R	99/2907	106/2905	0,92 (0,70–1,21)	
Программа CANVAS	400/5795	281/4347	0,87 (0,74–1,01)	0,5675
Смертность из-за сердечно-сосудистого явления				
CANVAS	207/2888	115/1442	0,88 (0,70–1,10)	
CANVAS-R	61/2907	70/2905	0,86 (0,61–1,22)	
Программа CANVAS	268/5795	185/4347	0,87 (0,72–1,06)	0,9387
Смертность из-за сердечно-сосудистого явления или госпитализация при сердечной недостаточности				
CANVAS	269/2888	158/1442	0,82 (0,67–0,99)	
CANVAS-R	95/2907	130/2905	0,72 (0,55–0,94)	
Программа CANVAS	364/5795	288/4347	0,78 (0,67–0,91)	0,4584
Несмертельный инфаркта миокарда				
CANVAS	152/2888	86/1442	0,85 (0,65–1,11)	
CANVAS-R	63/2907	73/2905	0,85 (0,61–1,19)	
Программа CANVAS	215/5795	159/4347	0,85 (0,69–1,05)	0,9777
Несмертельный инсульт				
CANVAS	106/2888	53/1442	0,97 (0,70–1,35)	
CANVAS-R	52/2907	63/2905	0,82 (0,57–1,18)	
Программа CANVAS	158/5795	116/4347	0,90 (0,71–1,15)	0,4978

Госпитализация при сердечной недостаточности				
CANVAS	85/2888	53/1442	0,77 (0,55–1,08)	
CANVAS–R	38/2907	67/2905	0,56 (0,38–0,83)	
Программа CANVAS	123/5795	120/4347	0,67 (0,52–0,87)	0,2359

[‡]Значение P для однородности CANVAS и CANVAS–R.

Исходы для почек

Прогрессирование степени альбуминурии наблюдали реже у участников, распределенных на прием канаглифлозина, чем на прием плацебо (89,4 по сравнению с 128,7/1000 пациенто–лет), что соответствует HR 0,73 (доверительный интервал 95% от 0,67 до 0,79) с большими эффектами в исследовании CANVAS–R (HR 0,64, доверительный интервал 95% от 0,57 до 0,73) по сравнению с CANVAS (HR 0,80, доверительный интервал 95% от 0,72 до 0,90) (однородность P=0,02). Комбинированный клинический результат – устойчивое 40%–е снижение eGFR, терминальную стадию почечной недостаточности или гибель почки наблюдали реже у участников, рандомизированных на прием канаглифлозина, по сравнению с плацебо (5,5 по сравнению с 9,0/1000 пациенто–лет), что соответствует HR 0,60 (доверительный интервал 95% от 0,47 до 0,77). Влияние канаглифлозина по сравнению с плацебо на исходы для почек показано в таблице 5 ниже.

Таблица 5. Влияние на исходы для почек

	Канаглифлозин кол–во/всего	Плацебо кол– во/всего	Отношение рисков (доверительный интервал 95%)	Значение P[‡]
Прогрессирование альбуминурии				
CANVAS	895/2655	479/1301	0,80 (0,72–0,90)	
CANVAS–R	446/2541	635/2518	0,64 (0,57–0,73)	
Программа CANVAS	1341/5196	1114/3819	0,73 (0,67–0,79)	0,0184 0,8750 [§]
Регрессирование альбуминурии				
CANVAS	434/786	162/400	1,56 (1,30–1,87)	
CANVAS–R	451/893	283/857	1,80 (1,55–2,09)	
Программа CANVAS	885/1679	445/1257	1,70 (1,51–1,91)	0,4587
40%–е уменьшение eGFR,* RRT или гибели почки**				
CANVAS	91/2888	78/1442	0,56 (0,41–0,75)	
CANVAS–R	33/2907	47/2905	0,71 (0,45–1,11)	
Программа CANVAS	124/5795	125/4347	0,60 (0,47–0,77)	0,3868
40%–е уменьшение eGFR,* RRT, гибели почки** или макроальбуминурии				
CANVAS	292/2888	214/1442	0,64 (0,54–0,76)	

CANVAS-R	112/2907	229/2905	0,48 (0,38–0,60)	
Программа CANVAS	404/5795	443/4347	0,57 (0,50–0,66)	0,0500
40%-е уменьшение eGFR,* RRT, гибели почки или смертности из-за сердечно-сосудистого явления**				
CANVAS	286/2888	186/1442	0,74 (0,62–0,89)	
CANVAS-R	93/2907	114/2905	0,82 (0,62–1,08)	
Программа CANVAS	379/5795	300/4347	0,77 (0,66–0,89)	0,5503

*–требовалась устойчивая поддержка 40%-го снижения eGFR и удвоения креатинина, что определяли по наличию данных показателей по меньшей мере в 2 последовательных измерениях с интервалом более 30 дней.

**– RRT – потребность в заместительной почечной терапии из-за терминальной стадии почечной недостаточности, определяемая как потребность в диализе или трансплантации в течение по меньшей мере 30 дней, и подтверждаемая экспертной комиссией. Гибель почки определяется как смерть, при которой непосредственная причина связана с почками, что определяет экспертная комиссия по подтверждению конечных точек. Было всего 3 случая гибели почек, причем все в группе плацебо.

Результаты, в которых 40%-е снижение eGFR было заменено путем удвоения сывороточного креатинина, по существу не отличались.

‡Значение P для однородности CANVAS и CANVAS-R.

§Значение P Gail-Simon.

Хотя приведенное выше описание содержит сведения о принципах настоящего изобретения с примерами, приведенными для иллюстрации, следует понимать, что практическое применение изобретения охватывает все обычные вариации, адаптации и/или модификации, входящие в объем приведенной ниже формулы изобретения и ее эквивалентов.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ уменьшения или предотвращения одного или более сердечно-сосудистых явлений, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества канаглифлозина;

причем нуждающийся в этом пациент является пациентом, у которого диагностировали сахарный диабет II типа; и при этом у пациента дополнительно проявляются симптомы или диагностированы один или более сопутствующих или коморбидных факторов сердечно-сосудистого риска или сердечно-сосудистое заболевание.

2. Способ уменьшения или предотвращения одного или более тяжелых нежелательных сердечно-сосудистых явлений (MACE), включающий введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества канаглифлозина;

причем нуждающийся в этом пациент является пациентом, у которого диагностировали сахарный диабет II типа; и при этом у пациента дополнительно проявляются симптомы или диагностированы один или более сопутствующих или коморбидных факторов сердечно-сосудистого риска или сердечно-сосудистое заболевание.

3. Способ по п. 1 или 2, в котором пациент, у которого диагностирован сахарный диабет II типа, имеет измеренное значение HbA1c в диапазоне от $\geq 7,0\%$ до $\leq 10,5\%$.

4. Способ по любому из пп. 1–3, в котором у пациента дополнительно диагностирована микроальбуминурия или макроальбуминурия.

5. Способ по любому из пп. 1–3, в котором один или более факторов сердечно-сосудистого риска выбран из группы, состоящей из ожирения, гипертензии, гиперлипидемии, повышенного уровня триглицеридов, микроальбуминурии и макроальбуминурии.

6. Способ по любому из пп. 1–4, в котором один или более факторов сердечно-сосудистого риска выбран из группы, состоящей из ожирения, гипертензии, гиперлипидемии и повышенного уровня триглицеридов.

7. Способ по любому из пп. 1–6, в котором сердечно-сосудистое заболевание выбрано из группы, состоящей из несмертельного инфаркта миокарда в анамнезе, несмертельного инсульта в анамнезе, болезни периферических артерий, гипертензивной болезни сердца, ишемической болезни сердца, болезни коронарных сосудов, болезни периферических сосудов, болезни сосудов головного мозга, сердечной аритмии (кроме синусовой тахикардии), кардиомиопатии, стенокардии, сердечной недостаточности и болезни коронарного клапана.

8. Способ по любому из пп. 1–6, в котором сердечно-сосудистый риск или сердечно-сосудистое заболевание представляет собой одно или более состояний, выбранных из группы, состоящей из сердечной недостаточности, болезни коронарных сосудов, болезни сосудов головного мозга, болезни периферических сосудов и

гипертензии.

9. Способ по любому из пп. 1–7, в котором сердечно–сосудистое явление выбрано из группы, состоящей из госпитализации по поводу сердечно–сосудистых явлений, несмертельного инфаркта миокарда, несмертельной ишемии или инсульта и смертности из–за сердечно–сосудистого явления.

10. Способ по любому из пп. 1–9, в котором канаглифлозин вводят в количестве в диапазоне от около 50 до около 500 мг.

11. Способ по любому из пп. 1–9, в котором канаглифлозин вводят в количестве в диапазоне от около 100 до около 300 мг.

12. Способ по любому из пп. 1–2, который является безопасным и эффективным.

13. Способ по любому из пп. 1–9, приводящий к уменьшению у пациента отношения рисков (HR) в отношении сердечно–сосудистого явления, выбранного из группы, состоящей из госпитализации по поводу сердечно–сосудистых явлений, несмертельного инфаркта миокарда, несмертельного инсульта и смерти из–за сердечно–сосудистого явления, до значения в диапазоне от около 0,95 до около 0,60.

14. Способ по любому из пп. 1–9, приводящий к уменьшению прогнозируемой тяжести нежелательного сердечно–сосудистого явления, или к снижению прогнозируемой смертности от нежелательного сердечно–сосудистого явления, или к уменьшению прогрессирования сердечно–сосудистого заболевания.

15. Способ по любому из пп. 1–9, приводящий к увеличению прогнозируемой ожидаемой продолжительности жизни субъекта, прогнозируемого периода времени между нежелательными сердечно–сосудистыми явлениями или эффективности сердечно–сосудистого вмешательства у пациента.

16. Способ по любому из пп. 1–9, приводящий к увеличению времени до первого наступления одного или более явлений, выбранных из группы, состоящей из смерти из–за сердечно–сосудистого явления, несмертельного инфаркта миокарда, инсульта, несмертельного инсульта, несмертельной госпитализации и смертности из–за сердечно–сосудистого явления.

17. Способ по любому из пп. 1–2, в котором пациент имеет одну или более из следующих характеристик на момент лечения: а) существующее сердечно–сосудистое заболевание или высокая вероятность сердечно–сосудистых заболеваний; б) застойная сердечная недостаточность; в) сердечно–сосудистое заболевание в семейном анамнезе; г) курение в настоящее время; е) генетическая предрасположенность к сердечно–сосудистым заболеваниям; ф) наличие сердечной аритмии сейчас или в прошлом; г) наличие мерцания предсердий, мерцания желудочков или тахиаритмии сейчас или в прошлом; h) отсутствие синусовой тахикардии; I) наличие нестабильной стенокардии; J) наличие гипертензии; k) наличие инсульта или повышенного риска инсульта в прошлом; l) наличие аневризмы; и/или m) наличие повышенного уровня триглицеридов, повышенного уровня ЛПНП и/или низкого уровня ЛПВП.

18. Способ по любому из пп. 1–2, в котором пациент имеет либо подтвержденный

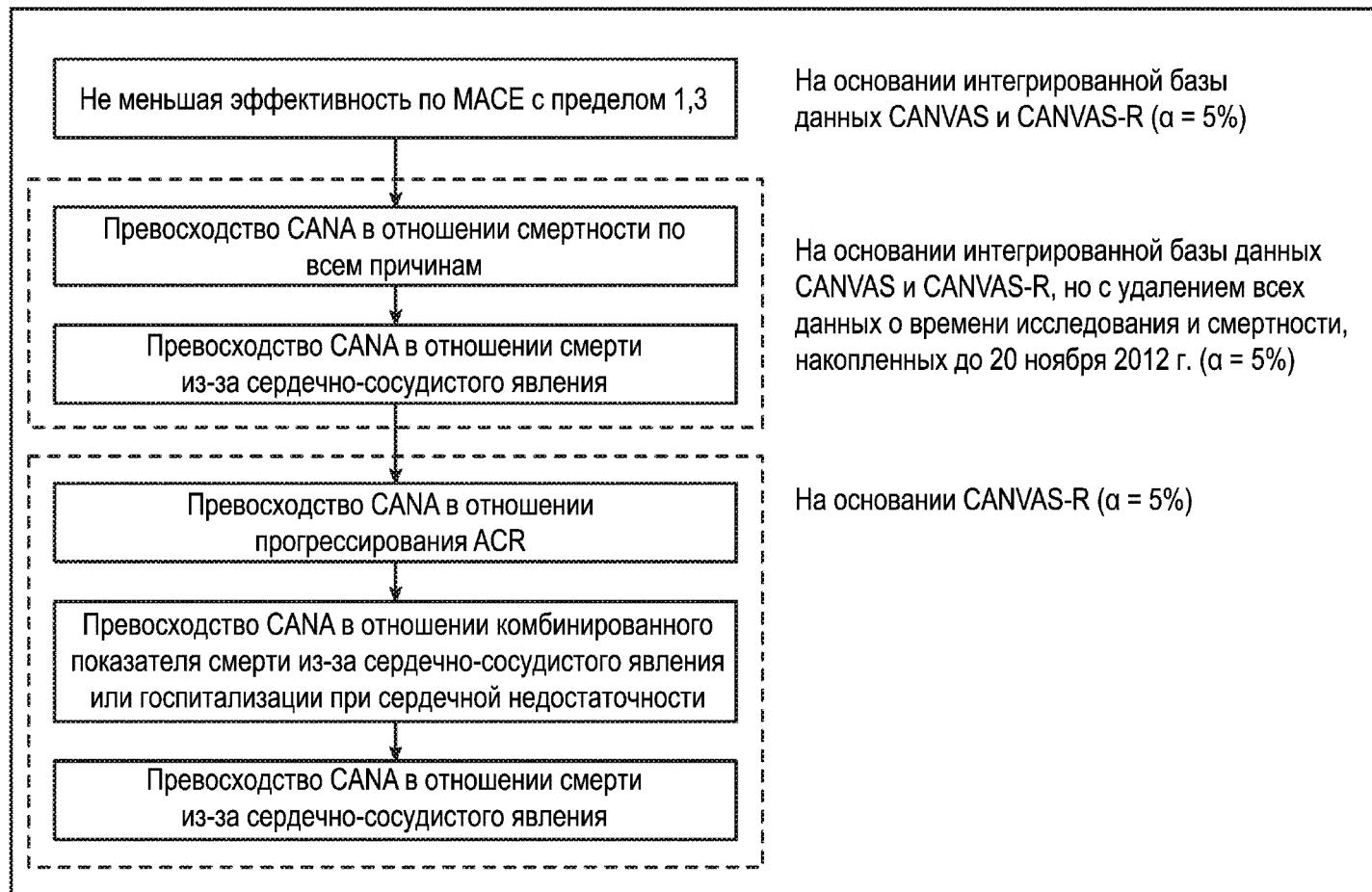
диагноз сердечно–сосудистого заболевания, либо высокую вероятность сердечно–сосудистого заболевания, и дополнительно указанный пациент имеет по меньшей мере одно из: а) документально подтвержденного инфаркта миокарда в анамнезе; b) коронарной реваскуляризации в анамнезе; с) каротидной или периферической реваскуляризации в анамнезе; d) стенокардии с ишемическими изменениями; e) изменений ЭКГ при тестировании с возрастающей нагрузкой; f) положительных результатов исследования с визуализацией сердца; g) лодыечно–плечевого индекса $< 0,9$; и/или h) $> 50\%$ стеноза коронарной артерии, сонной артерии или артерии нижних конечностей.

19. Способ по любому из пп. 1–2, в котором пациент имеет одно или более из следующих состояний: (a) инфаркт миокарда; (b) стенокардия в анамнезе; (c) болезнь сосудов головного мозга в анамнезе; (d) инсульт в анамнезе; (e) тахикардия в анамнезе, кроме синусовой тахикардии; или (f) плановая бариатрическая операция, операция на сердце или коронарная ангиопластика.

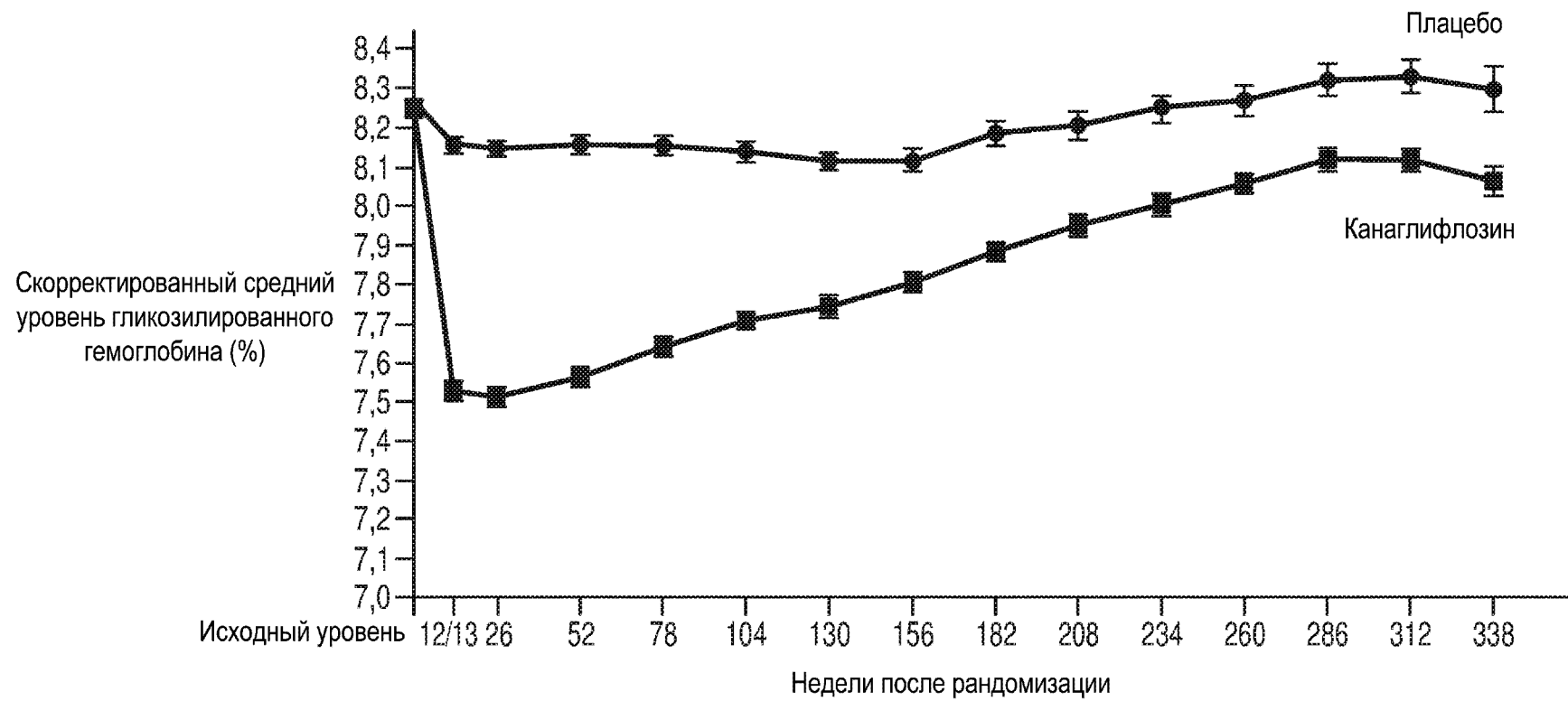
20. Способ лечения в соответствии с описанием в настоящем документе.

По доверенности

ФИГ. 1

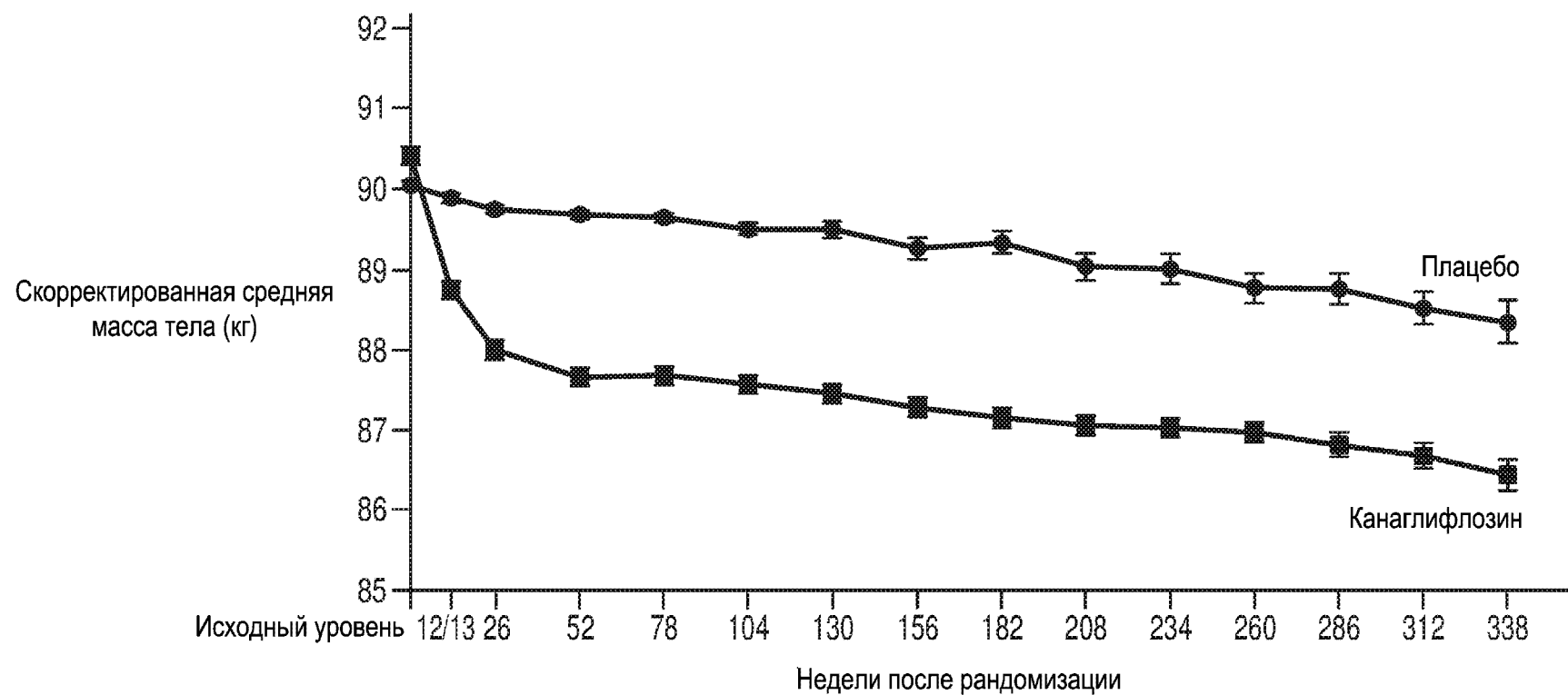


ФИГ. 2а



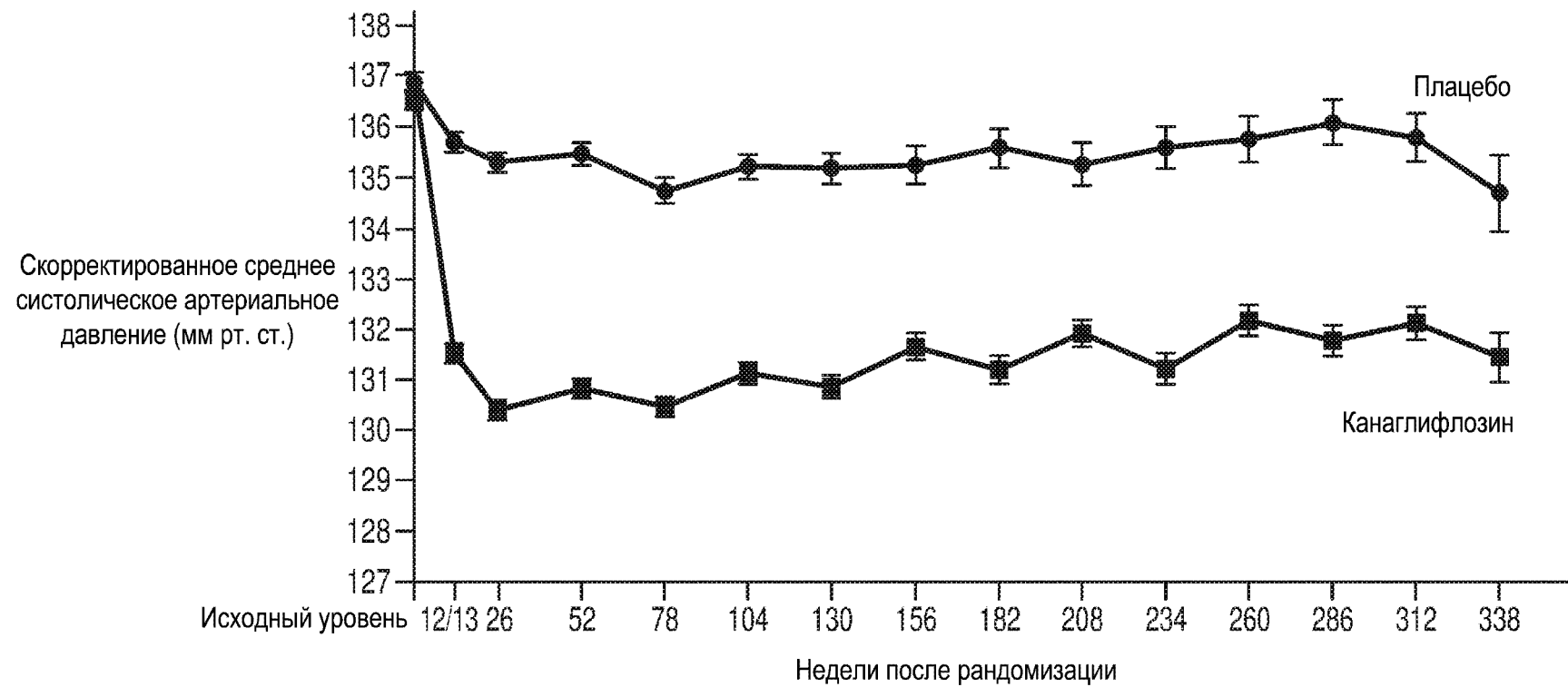
Кол-во пациентов														
Плацебо	4231	3987	3854	3539	2891	1561	1014	878	899	783	805	726	695	245
Канаглифлозин	5644	5329	5211	4864	4228	2778	2206	1965	2042	1797	1889	1690	1661	556

ФИГ. 2b



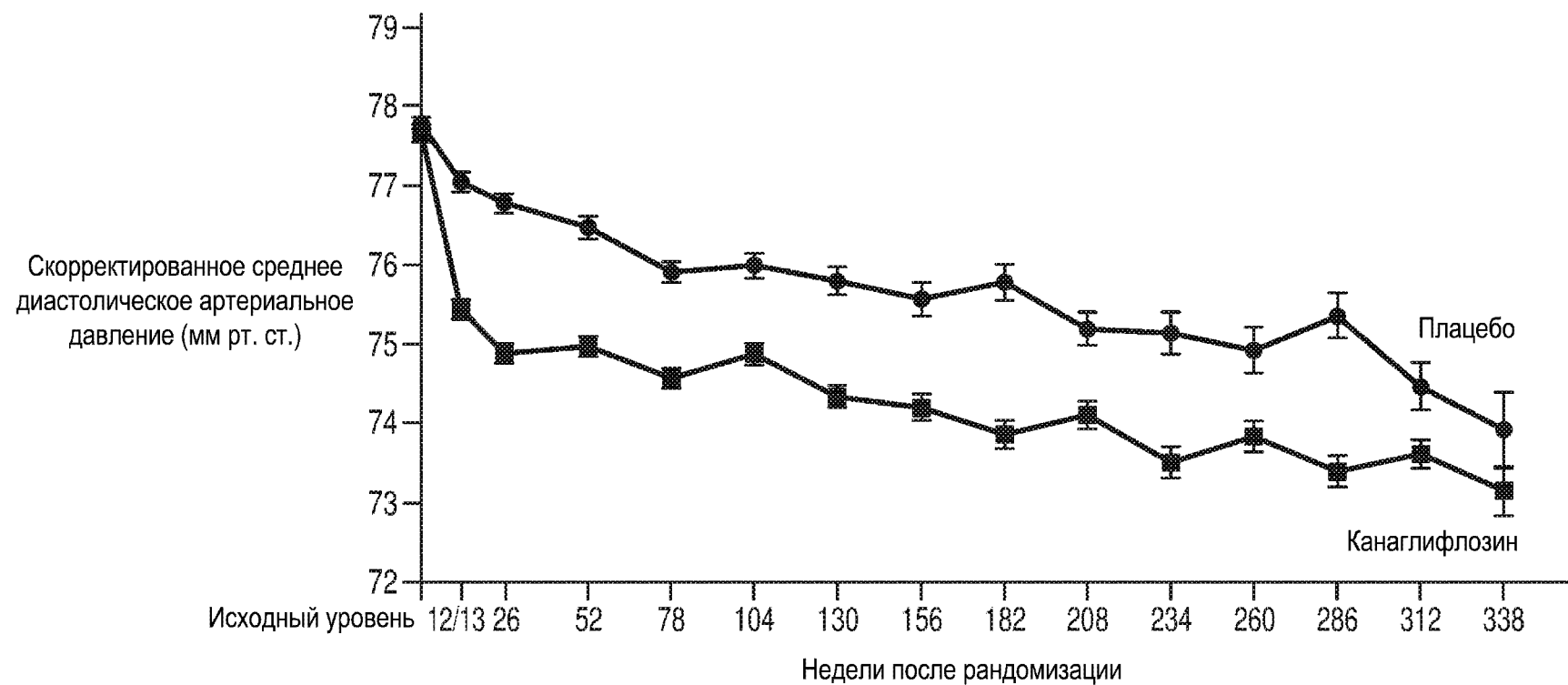
Кол-во пациентов														
Плацебо	4245	4024	3931	3692	2977	1623	1036	935	920	834	826	761	714	252
Канаглифлозин	5651	5344	5277	5044	4331	2877	2247	2041	2086	1902	1928	1775	1669	567

ФИГ. 2с

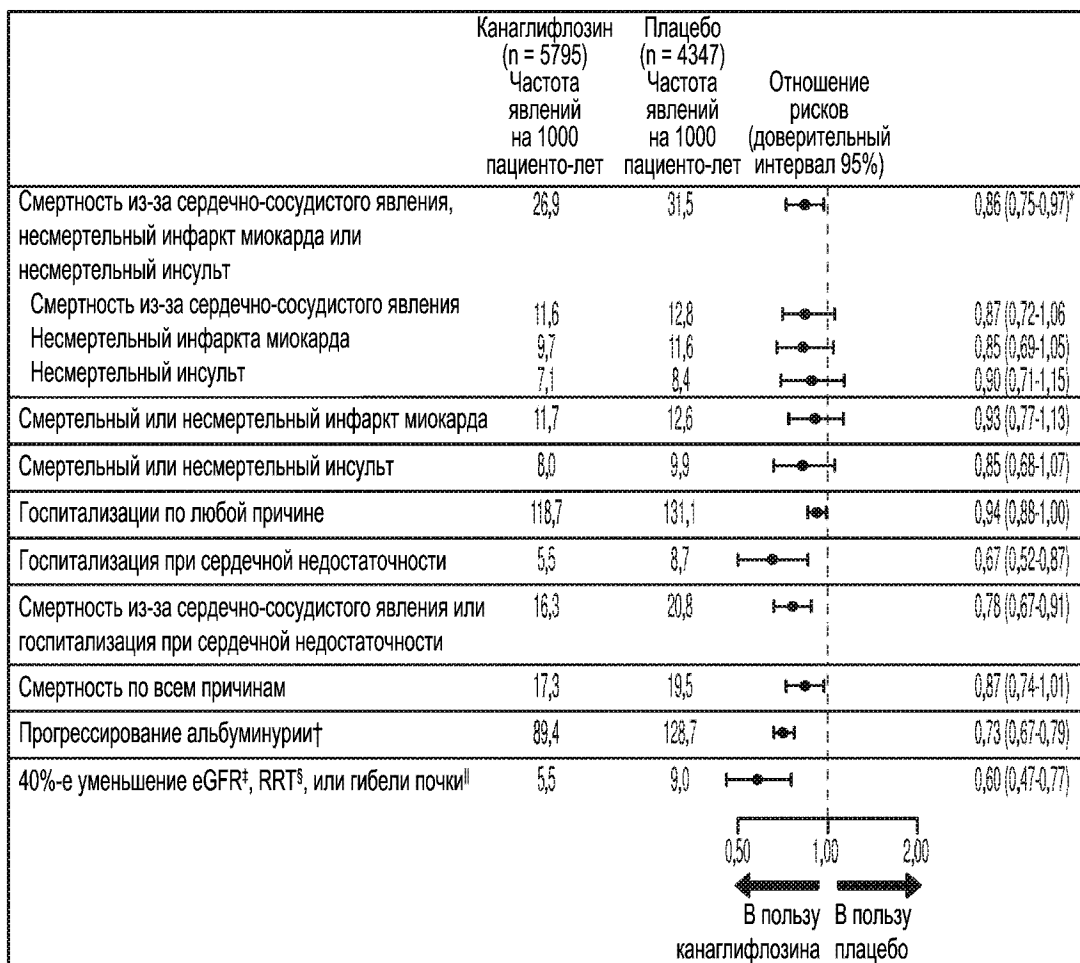


Кол-во пациентов														
Плацебо	4247	4032	3945	3707	2979	1629	1038	939	922	836	828	763	713	257
Канаглифлозин	5652	5355	5293	5049	4338	2883	2255	2049	2092	1908	1936	1782	1675	567

ФИГ. 2d



Кол-во пациентов														
Плацебо	4247	4032	3945	3707	2979	1629	1038	939	922	836	828	763	713	252
Канаглифлозин	5652	5355	5293	5049	4338	2883	2255	2049	2092	1908	1936	1782	1675	567

ФИГ. 3

Значения отношения рисков и доверительного интервала 95% оценивали с помощью регрессионных моделей Кокса, со стратификацией по исследованиям и предшествующему анамнезу сердечно-сосудистого заболевания у всех групп приема канаглифлозина по сравнению с плацебо.

P < 0,001 для превосходства; P = 0,0158 для превосходства

У 9273 участников с нормоальбуминурией или микроальбуминурией на исходном уровне.

† требовалась устойчивая поддержка 40%-го снижения eGFR, что определяли по наличию данного показателя в по меньшей мере 2 последовательных измерениях с интервалом более 30 дней.

§RRT — потребность в заместительной почечной терапии из-за терминальной стадии почечной недостаточности, определяемая как потребность в диализе или трансплантации в течение по меньшей мере 30 дней, и корректируемая экспертной комиссией.

||Гибель почки определяется как смерть, при которой непосредственная причина связана с почками, что определяет экспертная комиссия по подтверждению конечных точек. Было всего 3 случая гибели почек, причем все в группе плацебо.

RRT = потребность в заместительной почечной терапии (терминальная стадия почечной недостаточности), eGFR= оценочная скорость гломерулярной фильтрации

ФИГ. 4а



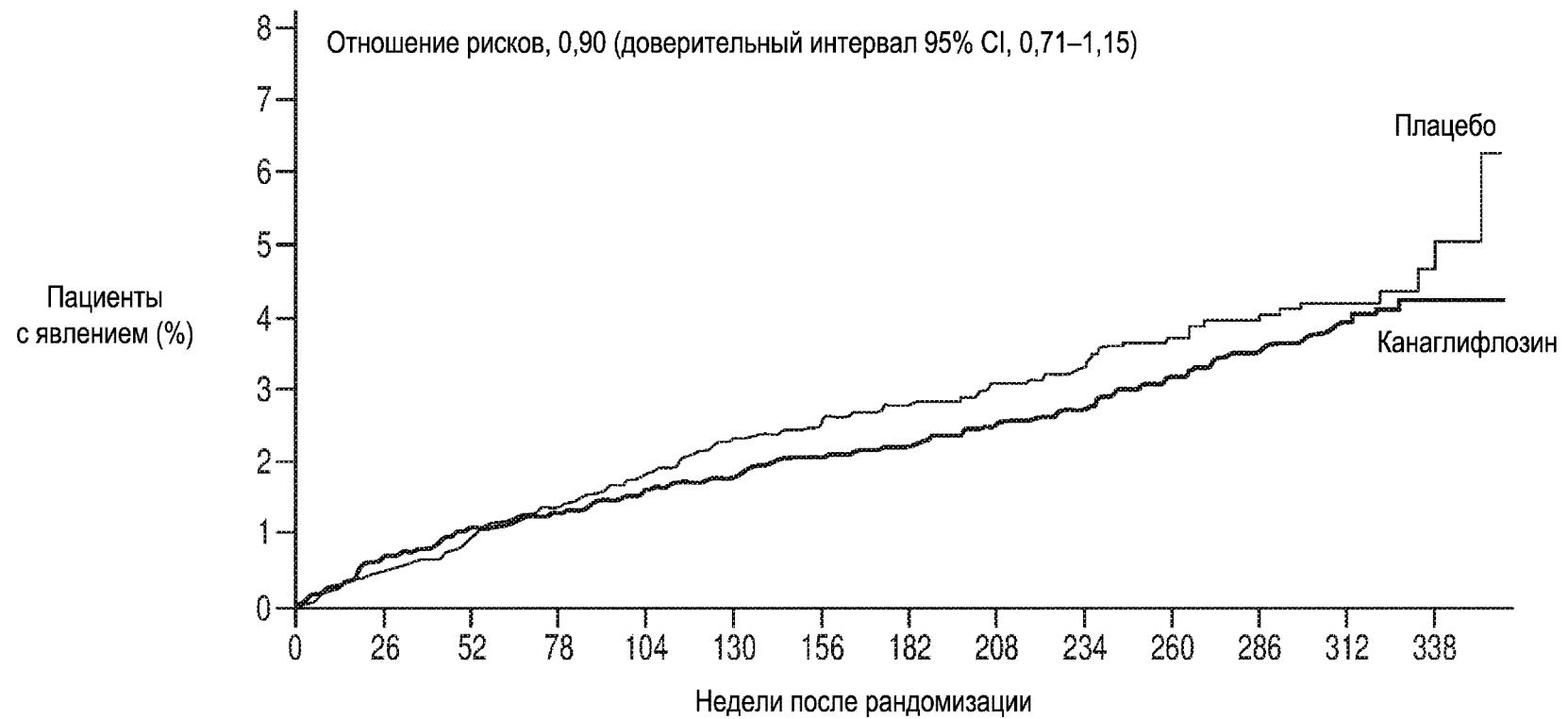
Кол-во пациентов														
Плацебо	4347	4239	4153	4061	2942	1626	1240	1217	1187	1156	1120	1095	789	216
Канаглифлозин	5795	5672	5566	5447	4343	2984	2555	2513	2460	2419	2363	2311	1661	448

ФИГ. 4b

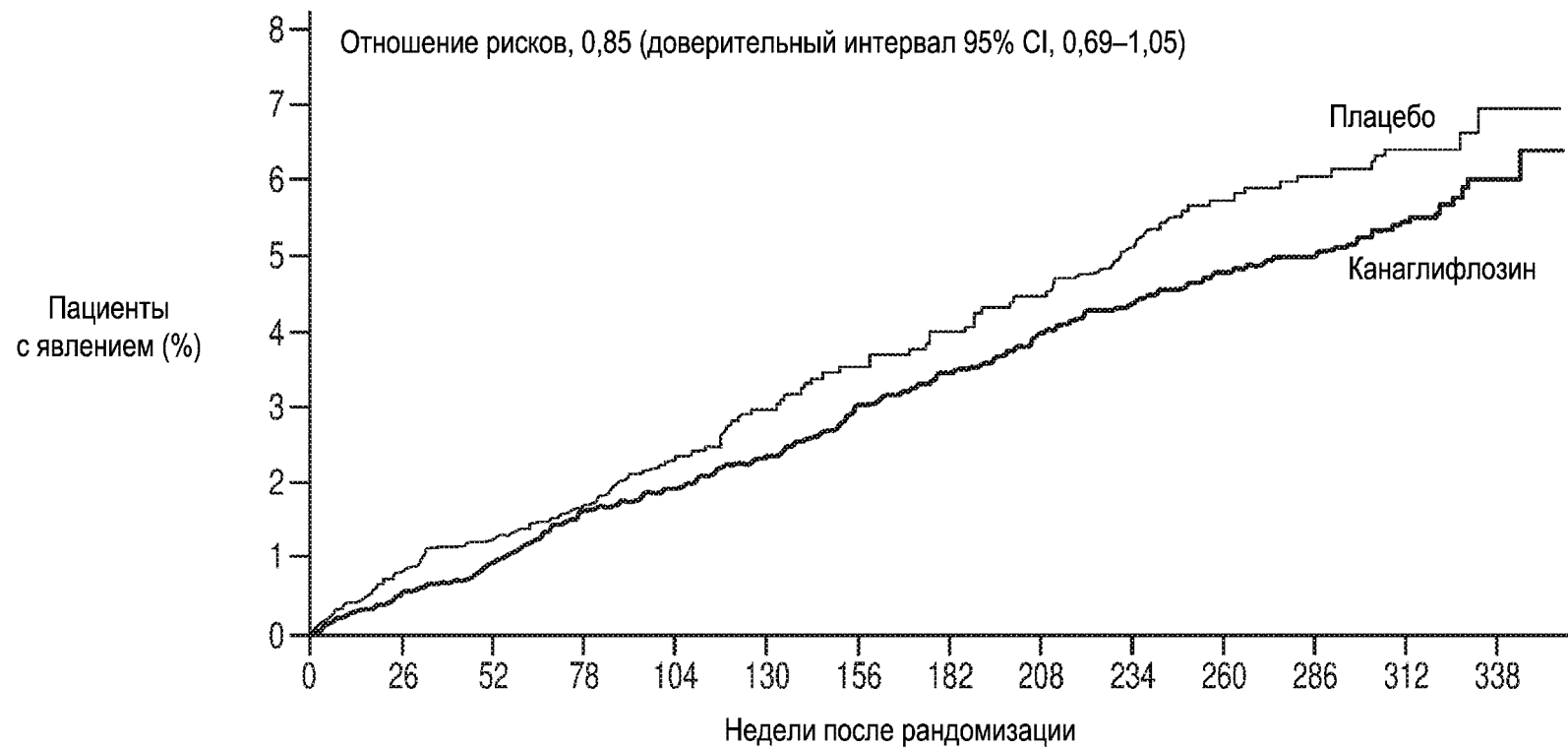


Кол-во пациентов														
Плацебо	4347	4316	4279	4236	3119	1759	1356	1344	1328	1310	1292	1280	924	258
Канаглифлозин	5795	5768	5723	5679	4576	3182	2761	2736	2710	2687	2651	2615	1904	532

ФИГ. 4с



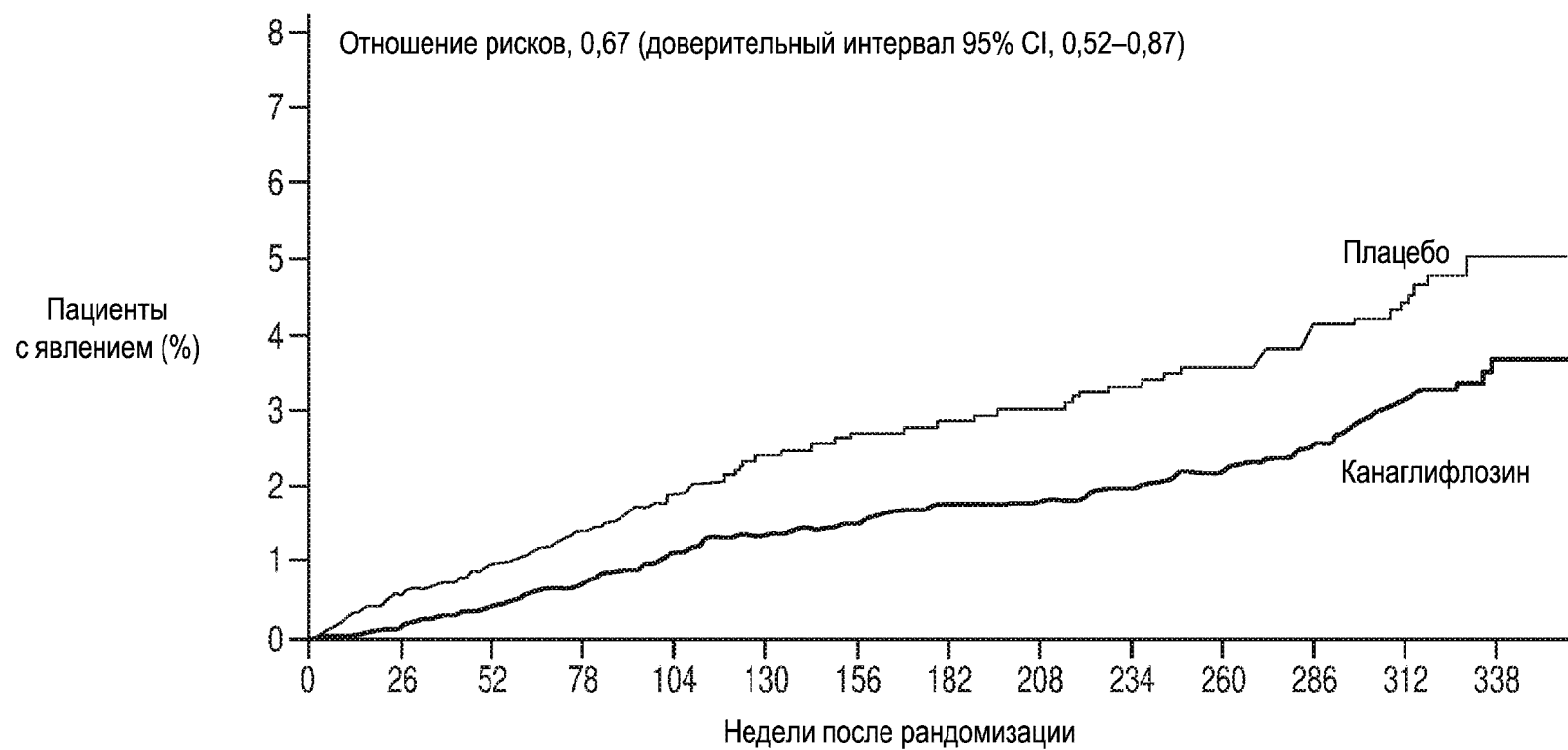
ФИГ. 4d



Кол-во пациентов

Плацебо	4347	4256	4187	4109	2986	1647	1255	1233	1207	1179	1146	1126	812	223
Канаглифлозин	5795	5711	5625	5513	4405	3029	2602	2565	2516	2476	2425	2382	1728	468

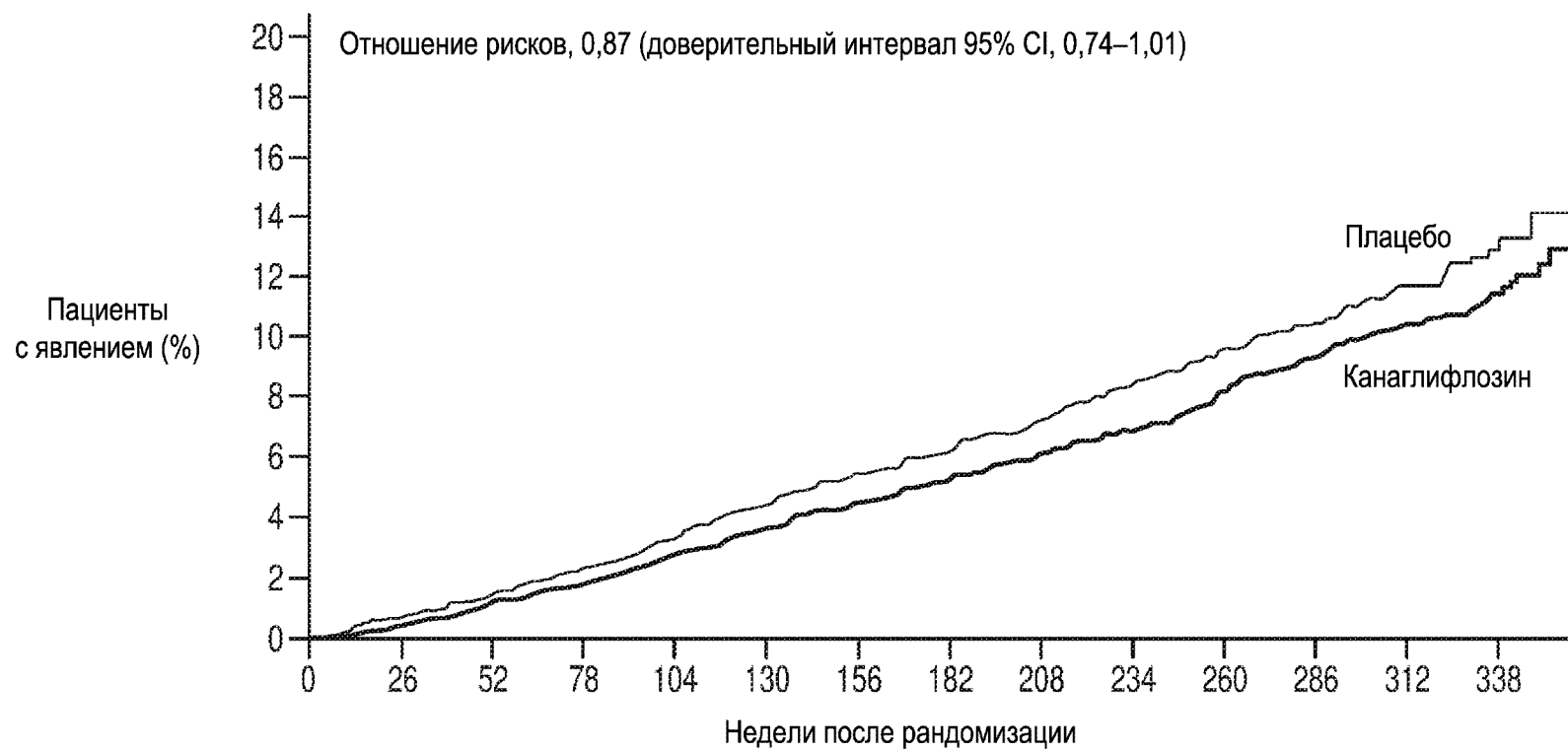
ФИГ. 4е



Кол-во пациентов

Плацебо	4347	4267	4198	4123	3011	1667	1274	1256	1236	1210	1180	1158	829	233
Канаглифлозин	5795	5732	5653	5564	4437	3059	2643	2610	2572	2540	2498	2451	1782	490

ФИГ. 4f



Кол-во пациентов
Плацебо
Канаглифлозин

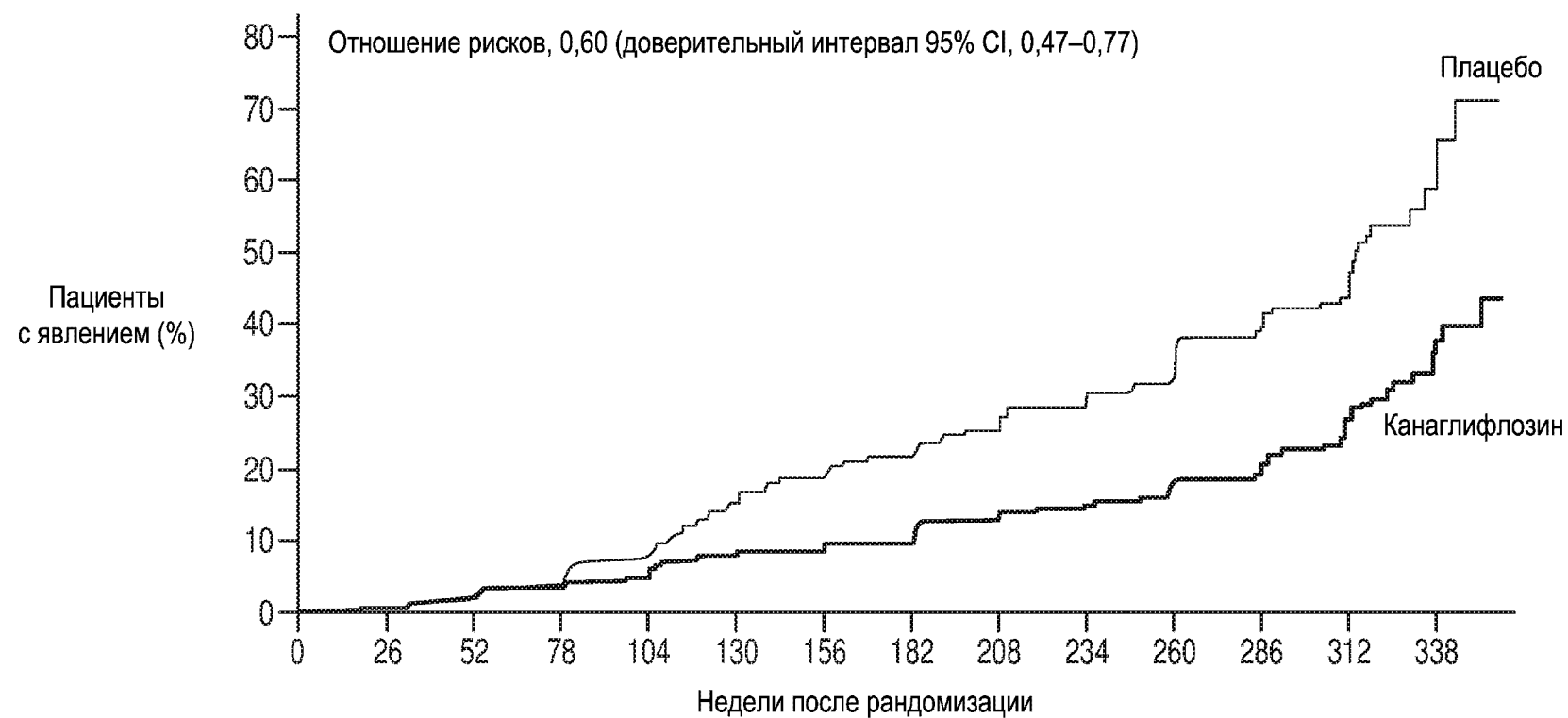
4347	4316	4279	4236	3119	1759	1356	1344	1328	1310	1292	1280	924	258
5795	5768	5723	5679	4576	3182	2761	2736	2710	2687	2651	2615	1904	532

13/14



Кол-во пациентов														
Плацебо	3819	3473	3096	2700	1690	877	724	652	626	565	548	485	303	67
Канаглифлозин	5196	4791	4475	4027	2968	1951	1730	1593	1528	1408	1354	1213	775	185

ФИГ. 4h



Кол-во пациентов

Плацебо	4347	4287	4227	4151	3029	1674	1274	1253	1229	1202	1173	1148	819	229
Канаглифлозин	5795	5737	5664	5578	4454	3071	2654	2623	2576	2542	2495	2450	1781	493