

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202090165 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2020.07.10

(51) Int. Cl. A61K 31/4422 (2006.01)  
A61K 31/4178 (2006.01)  
A61K 31/505 (2006.01)  
A61K 9/20 (2006.01)  
A61K 9/48 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2018.10.17

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ ИЛИ ЛЕЧЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, СОПРОВОЖДАЮЩИХСЯ ДИАБЕТОМ, СОДЕРЖАЩАЯ АМЛОДИПИН, ЛОЗАРТАН И РОЗУВАСТАТИН, И КОМБИНИРОВАННЫЙ ПРЕПАРАТ, СОДЕРЖАЩИЙ ЕЕ

(31) 10-2017-0134809; 10-2018-0112376

(72) Изобретатель:

(32) 2017.10.17; 2018.09.19

Чон Чжин А, Бэ Хе Юн (KR)

(33) KR

(74) Представитель:

(86) PCT/KR2018/012213

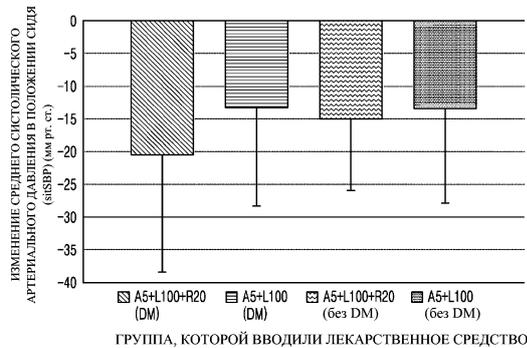
Поликарпов А.В., Соколова М.В.,  
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатъев  
А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В. (RU)

(87) WO 2019/078592 2019.04.25

(71) Заявитель:

ХАНМИ ФАРМ. КО., ЛТД. (KR)

(57) В изобретении предусмотрены фармацевтическая композиция для предупреждения или лечения сердечно-сосудистого заболевания, сопровождающегося диабетом, и комбинированный препарат, содержащий фармацевтическую композицию. Фармацевтическая композиция содержит амлодипин или его фармацевтически приемлемую соль, лозартан или его фармацевтически приемлемую соль и розувастатин или его фармацевтически приемлемую соль.



A1

202090165

202090165

A1

**ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ ИЛИ  
ЛЕЧЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ,  
СОПРОВОЖДАЮЩИХСЯ ДИАБЕТОМ, СОДЕРЖАЩАЯ АМЛОДИПИН,  
ЛОЗАРТАН И РОЗУВАСТАТИН, И КОМБИНИРОВАННЫЙ ПРЕПАРАТ,  
СОДЕРЖАЩИЙ ЕЕ**

**Область техники изобретения**

Настоящая заявка испрашивает приоритет по заявкам на патент Кореи №№ 10-2017-0134809 и 10-2018-0112376, поданным, соответственно, 17 октября 2017 г. и 19 сентября 2018 г., в Корейское ведомство интеллектуальной собственности, раскрытие которых включено в данный документ во всей полноте посредством ссылки.

Один или несколько вариантов осуществления относятся к предупреждению или лечению сердечно-сосудистых заболеваний и, более конкретно, к фармацевтической композиции для предупреждения или лечения сердечно-сосудистого заболевания, сопровождающегося диабетом, которая содержит амлодипин, лозартан и розувастатин, и комбинированному препарату, содержащему фармацевтическую композицию.

**Предпосылки создания изобретения**

Сердечно-сосудистые заболевания являются одной из основных причин смерти и представляют собой многофакторные заболевания, вызванные сложными взаимодействиями хронических состояний, таких как гипертензия, дислипидемия, диабет и т. п., и различными факторами риска, такими как курение, ожирение и т. п., и существует множество случаев, когда два или более сердечно-сосудистых заболевания возникают одновременно. Согласно совместному отчету о распространенности заболеваний и статусе лечения Корейского общества гипертензии, Корейской ассоциации диабета и Корейского общества липидов и атеросклероза, число пациентов с одновременно гипертензией, диабетом и дислипидемией резко возросло с 340 тысяч до 1,41 миллиона за последний десятилетний период (с 2006 по 2016 год).

В частности, распространенность диабета и других сердечно-сосудистых заболеваний, таких как гипертензия, дислипидемия и т. п., продолжала увеличиваться, и, например, известно, что у пациентов с диабетом риск развития гипертензии в приблизительно два раза выше, чем у пациентов без диабета, гипертензия легко вызывается или усугубляется микрососудистыми (нефропатия и ретинопатия) и макрососудистыми осложнениями вследствие диабета, и от 60% до 70% пациентов с

диабетом имеют гипертензию. Кроме того, также известно, что в противоположном случае пациенты с гипертензией имеют высокий риск развития диабета. Также известно, что пациенты с диабетом классифицируются как группа с очень высоким риском развития дислипидемии, приблизительно 30% пациентов с диабетом имеют повышенную концентрацию триглицеридов (TG) в плазме, а смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с диабетом в приблизительно два - четыре раза выше, чем у пациентов без диабета. Кроме того, у пациентов с диабетом обнаруживается аномальная толерантность к глюкозе, постепенное повышение уровня триглицеридов и постепенное снижение уровня HDL-холестерина. Наиболее распространенными типами нарушений липидного обмена, возникающих как осложнения диабета 2 типа, являются гипертриглицеридемия и холестеринемия с низким уровнем HDL, и согласно третьему исследованию в рамках Национальной программы проверки здоровья и питания (NHANES III), приблизительно 85% пациентов с диабетом 2 типа имеют 100 мг/дл или более холестерина LDL, 42% имеют 200 мг/дл или более триглицеридов, и 62% имеют менее 45 мг/дл HDL-холестерина. Такое увеличение случаев сердечно-сосудистых заболеваний происходит как при диабете 1 типа, так и при диабете 2 типа.

Таким образом, существует много случаев, когда пациенты с диабетом имеют сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, и, в результате коморбидности с диабетом, даже если пациенты имеют такие же или схожие заболевания, их патофизиологические реакции или реакции на лечение с помощью лекарственного средства, вероятно, будут отличаться от таковых у пациента без диабета, и существует много случаев, в которых артериальное давление или концентрация липидов не контролируются или плохо контролируются с помощью существующих лекарственных средств терапии. Кроме того, пациенты с сердечно-сосудистым заболеванием, сопровождающимся диабетом, должны принимать большие дозы различных лекарственных средств, что вызывает неудобство и дискомфорт, и часто забывают принимать свои лекарственные препараты. В результате целевой терапевтический эффект не может быть достигнут, и, соответственно, бремя социального обеспечения и медицинские расходы являются огромными. Следовательно, для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, сопровождающихся диабетом, существует необходимость в разработке терапевтического средства и комбинированного препарата для лечения сердечно-сосудистого заболевания, адаптированных с учетом характеристик сопутствующих заболеваний и группы пациентов.

В публикации патента Кореи № 10-2007-0068658 раскрывается препарат,

содержащий амлодипин и симвастатин, но не раскрывается препарат, способный эффективно контролировать артериальное давление и концентрацию липидов в группе пациентов с диабетом. Таким образом, в результате многократного проведения исследований и клинических испытаний авторы настоящего изобретения разработали фармацевтическую композицию, проявляющую превосходный терапевтический и профилактический эффект в отношении сердечно-сосудистых заболеваний, сопровождающихся диабетом, и комбинированный препарат, содержащий фармацевтическую композицию.

## **Раскрытие изобретения**

### **Техническая задача**

Один или несколько вариантов осуществления включают фармацевтическую композицию для предупреждения или лечения сердечно-сосудистого заболевания, сопровождающегося диабетом.

Один или несколько вариантов осуществления включают комбинированный препарат для предупреждения или лечения сердечно-сосудистого заболевания, сопровождающегося диабетом.

Один или несколько вариантов осуществления включают способ предупреждения или лечения сердечно-сосудистого заболевания, сопровождающегося диабетом.

Дополнительные аспекты будут частично изложены в последующем описании и частично будут очевидны из настоящего описания, или их можно будет установить при практическом осуществлении представленных вариантов осуществления.

### **Решение технической задачи**

Согласно одному или нескольким вариантам осуществления фармацевтическая композиция для предупреждения или лечения сердечно-сосудистого заболевания, сопровождающегося диабетом, содержит амлодипин или его фармацевтически приемлемую соль, лозартан или его фармацевтически приемлемую соль и розувастатин или его фармацевтически приемлемую соль.

Согласно одному или нескольким вариантам осуществления комбинированный препарат для предупреждения или лечения сердечно-сосудистого заболевания, сопровождающегося диабетом, содержит амлодипин или его фармацевтически приемлемую соль, лозартан или его фармацевтически приемлемую соль и розувастатин или его фармацевтически приемлемую соль.

Согласно одному или нескольким вариантам осуществления предусматривается способ лечения сердечно-сосудистого заболевания, сопровождающегося диабетом

посредством применения композиции, содержащей амлодипин или его фармацевтически приемлемую соль, лозартан или его фармацевтически приемлемую соль и розувастатин или его фармацевтически приемлемую соль.

### **Полезные эффекты изобретения**

Как очевидно из вышеприведенного описания, фармацевтическая композиция, содержащая амлодипин, лозартан и розувастатин, в соответствии с вариантом осуществления обладает превосходным эффектом контроля артериального давления и улучшения уровней липидов при сердечно-сосудистом заболевании, сопровождающемся диабетом, и особенно у пациентов одновременно с гипертензией и дислипидемией, сопровождающимися диабетом, оказывает превосходный эффект улучшения артериального давления и уровня липидов. Фармацевтическая композиция обладает превосходными эффектами в отношении лечения или предупреждения гипертензии и дислипидемии, сопровождающихся диабетом, когда амлодипин или его фармацевтически приемлемая соль, лозартан или его фармацевтически приемлемая соль и розувастатин или его фармацевтически приемлемая соль вводятся одновременно, по сравнению с тем, когда каждый ингредиент вводится по отдельности, или когда вводится любой из них или только комбинация двух из них. Кроме того, фармацевтическая композиция эффективно снижает среднее систолическое артериальное давление в положении сидя и среднее диастолическое артериальное давление в группе пациентов с DM, эффективно снижает повышенный уровень TG и демонстрирует превосходные уровни нормализации артериального давления и достижения целевого для лечения уровня LDL-C.

Комбинированный препарат в соответствии с вариантом осуществления может повысить удобство медикаментозного лечения и приверженность пациентов к медикаментозному лечению и может снизить затраты на лекарственные препараты. Кроме того, комбинированный препарат является эффективным для предупреждения или лечения сердечно-сосудистого заболевания у пациента с диабетом, который должен принимать как терапевтическое средство для лечения гипертензии, так и терапевтическое средство для лечения дислипидемии.

### **Краткое описание графических материалов**

Эти и/или другие аспекты станут очевидными и более понятными из последующего описания вариантов осуществления, взятых вместе с прилагаемыми графическими материалами, где

ФИГ. 1 иллюстрирует результаты измерений изменений среднего систолического артериального давления в положении сидя (sitSBP) (мм рт. ст.) в зависимости от

лекарственных средств, вводимых группе пациентов с сахарным диабетом (DM) и группе пациентов без DM; и

ФИГ. 2 иллюстрирует результаты измерений изменений среднего диастолического артериального давления в положении сидя (sitDBP) (мм рт. ст.) в зависимости от лекарственных средств, вводимых группе пациентов с DM и группе пациентов без DM.

### **Принцип изобретения**

Будет сделана ссылка на подробное описание вариантов осуществления, примеры которых проиллюстрированы в прилагаемых графических материалах, где одинаковые ссылочные позиции относятся к одинаковым элементам во всем настоящем описании. В этом отношении данные варианты осуществления могут иметь различные формы и не должны рассматриваться как ограниченные описаниями, изложенными в данном документе. Соответственно, варианты осуществления просто описаны ниже со ссылкой на графические материалы, чтобы объяснить аспекты настоящего описания. Используемый в данном документе термин "и/или" включает все возможные комбинации одного или нескольких связанных перечисленных элементов. Выражения, такие как "по меньшей мере одно из", изменяют весь список элементов и не изменяют отдельные элементы списка, когда предшествуют списку элементов.

Настоящее изобретение будет описано более подробно далее в данном документе.

Все технические термины, используемые в данном документе, имеют такое же значение, которое обычно понятно специалисту в данной области техники, если не указано иное. Кроме того, в данном документе описаны подходящие способы или примеры, но аналогичные или эквивалентные также входят в объем настоящего описания. Кроме того, считается, что числовые значения, излагаемые в данном документе, включают значение "приблизительно", если иное не указано в данном документе. Содержание всех публикаций, упомянутых в данном документе, включено в данный документ посредством ссылки в полном объеме. Используемый в данном документе термин "приблизительно" означает, что упомянутое значение может изменяться до некоторой степени. Например, значение может изменяться на 10%, 5%, 2% или 1%. Например, выражение "приблизительно 5" рассматривается как включающее определенное значение от 4,5 до 5,5, от 4,75 до 5,25, от 4,9 до 5,1 или от 4,95 до 5,05. Используемые в данном документе выражения "имеет" или "может иметь" и "включает" или "может включать" и т. п. указывают на наличие соответствующей характеристики (например, значения или компонента, такого как ингредиент и т. п.), и не предназначены для исключения наличия дополнительных характеристик.

Вариант осуществления настоящего изобретения предусматривает фармацевтическую композицию для предупреждения или лечения сердечно-сосудистого заболевания, сопровождающегося диабетом, которая содержит амлодипин или его фармацевтически приемлемую соль, лозартан или его фармацевтически приемлемую соль и розувастатин или его фармацевтически приемлемую соль.

Используемый в данном документе термин "сердечно-сосудистое заболевание" предназначен не только для того, чтобы включать заболевания, непосредственно возникающие по различным причинам, таким как аномалия и дисфункция системы кровообращения в организме, ее повреждение и т. п., но также чтобы включать вторичные заболевания, вызванные этими первичными заболеваниями. Например, сердечно-сосудистое заболевание может включать гипертензию, дислипидемию, стенокардию, артериоспазм, сердечную аритмию, кардиомегалию, инфаркт головного мозга, застойную сердечную недостаточность, артериосклероз, ишемическую болезнь сердца или инфаркт миокарда.

Используемый в данном документе термин "артериальное давление" относится к давлению крови, текущей по кровеносным сосудам, на стенки кровеносных сосудов. Артериальное давление суммируется как два измерения систолического (максимального) артериального давления и диастолического (минимального) артериального давления, и обычно нормальное артериальное давление во время отдыха составляет от 100 мм рт. ст. до 140 мм рт. ст., когда сердце сокращается, и от 60 мм рт. ст. до 90 мм рт. ст., когда сердце расширяется, и случай, когда артериальное давление постоянно составляет 140/90 мм рт. ст. или выше, называется гипертензией.

Используемый в данном документе термин "гипертензия" относится к хроническому заболеванию, при котором артериальное давление выше нормального диапазона. Гипертензию можно разделить на эссенциальную гипертензию (первичную гипертензию) и вторичную гипертензию. Согласно Корейской стандартной классификации заболеваний (KCD), эссенциальная гипертензия и вторичная гипертензия различаются по различным кодам классификации заболеваний. Известно, что приблизительно от 90% до 95% случаев классифицируются как эссенциальная гипертензия без четких фундаментальных медицинских причин, а оставшиеся от 5% до 10% (вторичная гипертензия) обусловлены другими заболеваниями, поражающими почки, артерии, сердце или эндокринную систему. Например, сочетание ожирения, гиперлипидемии, диабета и гипертензии может быть названо "метаболическим синдромом" или "синдромом инсулинорезистентности". Гипертензия может

сопровождаться такими симптомами, как головокружение, головные боли, учащенное сердцебиение, одышка и т. п., и если организм человека находится в состоянии длительного гипертонического состояния, это может привести ко многим осложнениям, таким как инсульт, ишемическая болезнь сердца, почечная недостаточность и т. п. Используемый в данном документе термин "осложнение" относится к наличию других симптомов при определенном заболевании.

Используемый в данном документе термин "эссенциальная (первичная) гипертензия (классификационный код КСД: I10)" относится к наиболее распространенному типу гипертензии, которая возникает из-за сложного взаимодействия генетических факторов и факторов окружающей среды. Кроме того, эссенциальная гипертензия является распространенным симптомом диабета, а инсулинорезистентность, которая является элементом метаболического дефицита стероидов (или метаболического синдрома), также может вызывать гипертензию. Используемый в данном документе термин "вторичная гипертензия (классификационный код КСД: I15)" происходит от узнаваемой причины, и заболевание почек является одной из распространенных вторичных причин, и примеры причин могут включать синдром Кушинга, гипертиреоз, гипотиреоз, акромегалию, синдром Конна, гиперальдостеронизм, гиперпаратиреоз, феохромоцитому, диабет, апноэ во сне, беременность, сужение аорты, солодку или стероидные лекарственные средства, а также запрещенные наркотики. Вторичная гипертензия может быть снова классифицирована в соответствии с ее причиной и классификационным кодом КСД на вазоренальную гипертензию (I15.0), вторичную гипертензию, вызванную другими заболеваниями почек (I15.1), вторичную гипертензию, вызванную эндокринными нарушениями (I15.2), другие вторичные гипертензии (I15.8), неуточненную вторичную гипертензию (I15.9) и т. п.

Диагностическими критериями гипертензии могут быть систолическое артериальное давление в положении сидя (sitSBP) выше 140 мм рт. ст. или диастолическое артериальное давление в положении сидя (sitDBP) выше 90 мм рт. ст. В соответствии с пересмотренными руководствами JNC VIII (2014 г.) критерии нормализации артериального давления для обычных пациентов (пациентов, не страдающих диабетом или хроническим заболеванием почек) составляют менее 150/90 мм рт. ст. для индивидуумов в возрасте 60 лет или старше и менее 140/90 мм рт. ст. для индивидуумов в возрасте до 60 лет, а критерии нормализации артериального давления для пациентов с диабетом или пациентов с хроническим заболеванием почек ниже 140/90 мм рт. ст. во всех возрастах.

Используемый в данном документе термин "гиперлипидемия" относится к состоянию, при котором чрезмерно большое количество липидных веществ присутствует в крови и накапливается в стенках кровеносных сосудов, вызывая тем самым воспаление, приводящее к возникновению сердечно-сосудистого заболевания, и также обозначается термином дислипидемия, который указывает на аномальное состояние липидов крови. Для лечения гиперлипидемии в основном используется лечение с помощью лекарственного средства вместе с улучшением образа жизни с помощью контроля рациона, физических упражнений и поддержания надлежащего веса тела, а для лечения с помощью лекарственного средства широко используются лекарственные средства на основе статинов, и эти лекарственные средства действуют как ингибиторы HMG-CoA-редуктазы, и, таким образом, имеют эффект ингибирования синтеза холестерина. Кроме того, эти лекарственные средства интенсивно снижают уровень LDL-холестерина и частично снижают уровень триглицеридов.

Что касается диагностических критериев дислипидемии, случай, соответствующий любому из следующих пунктов, может быть диагностирован как дислипидемия (концентрация LDL-холестерина в крови (HDL-C)  $\geq$  130 мг/дл, концентрация HDL-холестерина в крови (HDL-C)  $<$  60 мг/дл, концентрация триглицеридов в крови  $\geq$  150 мг/дл и концентрация общего холестерина  $>$  200 мг/дл). Для диагностических критериев дислипидемии, в соответствии с включением факторов риска, например, диабета, курения, гипертензии, возраста, наличия в семейном анамнезе ранней ишемической болезни сердца и т. п., риск дислипидемии, подлежащей лечению, можно классифицировать на группу сверхвысокого риска, группу высокого риска, группу среднего риска и группу низкого риска, и в соответствии с группами могут быть установлены цели лечения.

Сердечно-сосудистое заболевание может сопровождаться диабетом. Сердечно-сосудистое заболевание, сопровождающееся диабетом, относится к одному из симптомов диабета, который возникает одновременно с диабетом или возникает как первичное заболевание, или к сердечно-сосудистому заболеванию, сопровождающемуся диабетом, в виде последствия или осложнения, возникающего после него. Например, заболевание может включать сердечно-сосудистое заболевание, возникающее вследствие диабета, или приема лекарственного средства для лечения диабета, и может представлять собой остаточное явление или осложнение, вызванные диабетом. Кроме того, например, заболевание представляет собой одно из остаточных явлений или осложнений, возникающих после сердечно-сосудистого заболевания, и включает случай, в котором

дополнительно возникает диабет.

Используемый в данном документе термин "сахарный диабет (DM) или диабет" относится к группе метаболических заболеваний с высокими уровнями глюкозы в крови, сохраняющимися в течение длительного времени. Диабет может возникать из-за того, что поджелудочная железа не способна вырабатывать инсулин в достаточной степени, или клетки организма не могут адекватно реагировать на выработанный инсулин. Острые осложнения, связанные с диабетом, включают диабетический кетоацидоз, гипергликемическую гиперосмолярную некетотическую кому и т. п. Кроме того, серьезные долговременные осложнения вследствие диабета включают сердечно-сосудистые заболевания, инсульт, хроническую почечную недостаточность, диабетические язвы, диабетическую ретинопатию и т. п.

Используемый в данном документе термин "токсичность глюкозы или глюкозотоксичность" относится к повреждению клеток организма, вырабатывающих и использующих инсулин, из-за высокого уровня глюкозы в крови. Токсичность глюкозы, возникающая в результате длительной гипергликемии, может вызывать тканезависимую инсулинорезистентность и, таким образом, усугублять нефропатию, ретинопатию, дислипидемию, гипертензию, гипертриглицеридемию, ожирение и сердечно-сосудистые заболевания, называемые метаболическими синдромами, или может вызывать вторичные осложнения при этих заболеваниях. Болезни сердца, вызванные диабетом, могут возникать из-за токсичности глюкозы.

Используемый в данном документе термин "инсулинорезистентность (IR)" относится к неспособности клеток эффективно использовать глюкозу в качестве энергетического ресурса из-за сниженной способности инсулина снижать уровень глюкозы в крови. Когда инсулинорезистентность высока, организм человека вырабатывает избыточное количество инсулина, и в результате может возникнуть гипертензия, гиперлипидемия или диабет. Например, при диабете 2 типа организм не распознает увеличение уровня инсулина в мышечной и жировой тканях, и, следовательно, действие инсулина не происходит. Такая инсулинорезистентность является патофизиологическим явлением, обычно присутствующим при диабете 2 типа и эссенциальной гипертензии по неустановленной причине, и в случае пациентов с высокими концентрациями инсулина в плазме крови вероятность развития гипертензии значительно увеличивается по сравнению с людьми с низкими концентрациями инсулина и длительное лечение инсулином вызывает увеличение веса тела и т. п., и, таким образом, может действовать как фактор риска развития гипертензии. Болезни сердца, вызванные

диабетом, могут возникать из-за инсулинорезистентности.

Были предложены различные механизмы того, как инсулинорезистентность у пациентов с диабетом повышает артериальное давление. Например, инсулин продуцирует оксид азота (NO), который является релаксантом для кровеносных сосудов, посредством пути с участием оксида азота для расслабления кровеносных сосудов, и расслабление кровеносных сосудов не происходит должным образом из-за резистентности в такой реакции инсулина, что приводит к увеличению артериального давления. Кроме того, артериальное давление повышается в результате возбуждения симпатической нервной системы, гипертрофии гладких мышц сосудов и задержки натрия и жидкости в организме из-за высокой концентрации инсулина в крови. Высокий уровень глюкозы в крови пациентов с диабетом стимулирует ренин-ангиотензиновую систему (РАС), способствуя тем самым повышению артериального давления. Кроме того, известно, что инсулин прямо или косвенно влияет на артериальное давление за счет увеличения секреции эндотелина-1 и ингибитора активатора плазминогена-1 (РАI-1), увеличения продукции активных форм кислорода, ингибирования ядерного фактора каппа В (NF-κB), ингибирования агрегации тромбоцитов и т. п. Кроме того, инсулинорезистентность и гиперинсулинемия способствуют атеросклерозу и, следовательно, также участвуют во вторичном повышении артериального давления.

Сердечно-сосудистое заболевание, сопровождающееся диабетом, включает случай развития диабета в виде остаточного явления или осложнения сердечно-сосудистого заболевания, вызванного прямыми или косвенными причинами, вызванными аномалией и дисфункцией системы кровообращения организма, ее повреждением и т. п.

Кроме того, сердечно-сосудистое заболевание, сопровождающееся диабетом, может включать сердечно-сосудистое заболевание, вызванное диабетом, токсичностью глюкозы или инсулинорезистентностью, или случай развития диабета из-за эндокринных нарушений, вызванных сердечно-сосудистым заболеванием. Сердечно-сосудистым заболеванием, сопровождающимся диабетом, может быть, например, гипертензия, дислипидемия (гиперлипидемия), стенокардия, артериоспазм, сердечная аритмия, кардиомегалия, инфаркт головного мозга, застойная сердечная недостаточность или инфаркт миокарда. Сердечно-сосудистое заболевание, сопровождающееся диабетом, может патофизиологически и клинически отличаться от заболеваний, возникающих отдельно, не сопровождающихся диабетом. В одном варианте осуществления сердечно-сосудистое заболевание, сопровождающееся диабетом, может проявлять иную реакцию на лекарственное средство, при введении того же лекарственного средства в той же

дозировке, как и при сердечно-сосудистом заболевании, не сопровождающемся диабетом, и, например, в то время как группа пациентов без диабета демонстрирует соответствующие результаты лечения, в группе пациентов с диабетом может наблюдаться неспособность достичь нормального артериального давления или нормолипидемии (нормального уровня липидов).

В одном варианте осуществления сердечно-сосудистое заболевание, сопровождающееся диабетом, может указывать на случай, в котором по меньшей мере одно сердечно-сосудистое заболевание, выбранное из гипертензии, дислипидемии, стенокардии, артериоспазма, сердечной аритмии, кардиомегалии, инфаркта головного мозга, застойной сердечной недостаточности и инфаркта миокарда, возникает одновременно с диабетом. Согласно одному варианту осуществления сердечно-сосудистое заболевание, сопровождающееся диабетом, может указывать на случай, когда гипертензия и дислипидемия возникают одновременно с диабетом.

В одном варианте осуществления сердечно-сосудистое заболевание, сопровождающееся диабетом, может представлять собой заболевание, удовлетворяющее по меньшей мере одному из следующих условий:

(1) уровень глюкозы в плазме крови  $\geq 126$  мг/дл после воздержания от приема пищи в течение 8 часов или больше,

(2) уровень глюкозы в плазме крови в случайный момент времени  $\geq 200$  мг/дл в дополнение к по меньшей мере одному симптому, выбранному из полиурии, полидипсии, полифагии, чувства голода и потери веса тела по неустановленной причине,

(3) уровень глюкозы в плазме крови  $\geq 200$  мг/дл через 2 часа после перорального приема 75 г глюкозы в ходе теста на толерантность к ней и

(4) уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c)  $\geq 6,5\%$ ,  
при одновременном удовлетворении по меньшей мере одного из следующих условий:

(a) систолическое артериальное давление в положении сидя (sitSBP)  $\geq 140$  мм рт. ст.,

(b) диастолическое артериальное давление в положении сидя (sitDBP)  $\geq 90$  мм рт. ст.,

(c) концентрация LDL-холестерина в крови (LDL-C)  $\geq 130$  мг/дл,

(d) концентрация HDL-холестерина (HDL-C) в крови  $< 60$  мг/дл,

(e) концентрация триглицеридов в крови  $\geq 150$  мг/дл, и

(f) концентрация общего холестерина  $> 200$  мг/дл.

Условия (а) - (f) могут быть изменены в соответствии с пересмотром руководств по диагностике гипертензии или дислипидемии.

Уровень глюкозы в плазме после воздержания от приема пищи в течение 8 часов или больше (FPG) в условии (1) относится к уровню глюкозы в крови, измеренному в состоянии натощак по меньшей мере через 8 часов после приема пищи.

В условии (2) полиурия, полидипсия, полифагия, чувство голода и потеря веса тела по неустановленной причине (причины неизвестны) относятся к типичным симптомам диабета. Кроме того, эти симптомы могут также включать усталость, нечеткое зрение и медленное заживление ран. Уровень глюкозы в плазме крови в случайный момент времени относится к уровню глюкозы в крови, измеренному независимо от времени последнего приема пищи.

Пероральный тест на толерантность к глюкозе (OGTT) из условия (3) проводят в условиях воздержания от приема пищи в течение по меньшей мере 8 часов до теста, и измеряют уровень глюкозы в крови через 2 часа после приема раствора 75 г глюкозы натощак.

Уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c) из условия (4) относится к значению, указывающему концентрацию гликированного гемоглобина, полученного вследствие связывания глюкозы с гемоглобином крови пациента путем реакции с ним, и является мерой среднего значения уровня глюкозы в крови за последние три месяца. В 2010 году Американская диабетическая ассоциация (ADA) приняла значение 6,5% или более гликированного гемоглобина в качестве диагностического критерия диабета. Способ маркировки гликированного гемоглобина можно широко классифицировать как стандартизацию с помощью американского способа сравнения NGSP и стандартизацию с помощью европейского эталонного способа IFCC. Согласно способу NGSP, Hb разделяется на подтипы (HbA1a, HbA1b и HbA1c) с помощью хроматографии, а HbA1c выражается в процентах (%). Согласно способу IFCC, HbA1c, в котором глюкоза связывается с валином N-конца Hb, измеряется и выражается в ммоль/моль. Например, 6,5% гликированного гемоглобина, измеренного способом NGSP, соответствует 48 ммоль/моль гликированного гемоглобина, измеренного способом IFCC. Условия (1) - (4) могут быть изменены в соответствии с пересмотром руководств по диагностике диабета.

Например, поскольку пациенты с диабетом относятся к категории риска С, фармацевтическую композицию в соответствии с вариантом осуществления можно вводить пациентам с диабетом, характеризующимся концентрацией холестерина

липопротеинов низкой плотности (HDL-C) в крови от 100 мг/дл или больше до 250 мг/дл или меньше и концентрацией триглицеридов в крови менее 400 мг/дл.

Диабет можно разделить на сахарный диабет 1 типа или диабет 1 типа (T1DM); сахарный диабет 2 типа или диабет 2 типа (T2DM) и гестационный диабет. Сахарный диабет 1 типа или диабет 1 типа (T1DM) вызван неспособностью вырабатывать достаточное количество инсулина и также называется "инсулинозависимым сахарным диабетом (IDDM)" или "ювенильным диабетом" и конкретная причина его развития еще не найдена. Сахарный диабет 2 типа или диабет 2 типа (T2DM) начинается с инсулинорезистентности, при которой клетки не могут должным образом реагировать на инсулин, а также может проявляться дефицитом инсулина по мере прогрессирования заболевания и может также называться "инсулиннезависимым сахарным диабетом (NIDDM)" или "диабетом взрослых". Известно, что это заболевание возникает в основном из-за избыточного веса и недостаточной физической активности. Гестационный диабет является третьим типом диабета, который встречается у беременных женщин без диабета в анамнезе и переходит в гипергликемию. У пациентов с диабетом гипертензия может выступать в качестве фактора риска развития нефропатии, а с увеличением периода распространенности диабета риск развития гипертензии может возрасти. Согласно одному варианту осуществления при сердечно-сосудистом заболевании, сопровождающемся диабетом, диабет может представлять собой диабет 2 типа.

В группе пациентов с диабетом риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, таких как гипертензия, дислипидемия, стенокардия, артериоспазм, сердечная аритмия, кардиомегалия, инфаркт головного мозга, застойная сердечная недостаточность, инфаркт миокарда и т. п., или других метаболических заболеваний может быть увеличен. Кроме того, в группе пациентов с сердечно-сосудистым заболеванием может быть повышен риск развития диабета или других метаболических заболеваний.

Сердечно-сосудистое заболевание, сопровождающееся диабетом, может представлять собой заболевание, при котором диабет и по меньшей мере одно сердечно-сосудистое заболевание, выбранные из гипертензии и дислипидемии, возникают одновременно. В одном варианте осуществления сердечно-сосудистое заболевание, сопровождающееся диабетом, может представлять собой гипертензию или дислипидемию, сопровождающуюся диабетом. В одном варианте осуществления сердечно-сосудистое заболевание, сопровождающееся диабетом, может представлять собой диабетическую гипертензию или диабетическую дислипидемию.

Независимо от нормальной гипертензии, диабет может изменить сердечно-

сосудистую или миокардиальную функцию, структуру и т. п. Используемый в данном документе термин "диабетическая гипертензия" относится к гипертензии, сопровождающейся диабетом, и предназначен для включения случая одновременного развития гипертензии и диабета, случая развития диабета до гипертензии или случая развития диабета после гипертензии во время лечения с помощью лекарственного средства. При диабетической гипертензии механизм возникновения или изменения артериальной гипертензии вследствие диабета может быть вызван, например, инсулинорезистентностью. Инсулинорезистентность может вызывать потерю инсулин-индуцированной вазодилатации и может вызывать увеличение содержания натрия и влаги в организме из-за гиперинсулинемии, активации симпатической нервной системы и т. п. Кроме того, почечная функция ухудшается вследствие диабета, что вызывает увеличение количества жидкости в организме, что может быть причиной повышения артериального давления. Диабет усугубляет атеросклероз в крупных кровеносных сосудах или коронарных артериях и, таким образом, может привести к аномальным физиологическим состояниям, приводящим к снижению чувствительности. Соответственно, это может вызвать новое возникновение гипертензии, ухудшение симптомов гипертензии или снижение терапевтического эффекта существующих лекарственных средств от гипертензии.

Согласно клиническим результатам предыдущих исследований по диабетической гипертензии, периндоприл, который является ингибитором АСЕ, и индапамид, который является тиазидным диуретиком, снижают смертность и частоту возникновения макрососудистых и микрососудистых заболеваний. Однако ингибиторы АСЕ противопоказаны пациентам с ангионевротическим отеком и двусторонним стенозом почечной артерии, их введение следует уменьшать или прекращать при снижении скорости клубочковой фильтрации (GFR) на 30% и больше, повышении уровня креатинина и развитии гиперкалиемии, что требует пристального внимания так как электролиты и функция почек должны периодически контролироваться. Кроме того, когда тиазидный диуретик используется в высокой дозе, уровень глюкозы в крови может увеличиться, секреция инсулина может быть подавлена, инсулинорезистентность может увеличиться, и контроль уровня глюкозы в крови может ухудшиться.

Фармацевтическая композиция, содержащая амлодипин или его фармацевтически приемлемую соль, в соответствии с вариантом осуществления подавляет прогрессирование гипертензии, подавляет микрососудистые/макрососудистые осложнения у пациентов с диабетом, защищает сердечно-сосудистую систему, подавляет

ухудшение функции почек у пациентов с диабетической нефропатией, расширяет периферические кровеносные сосуды и улучшает кровоток для повышения чувствительности к инсулину. Кроме того, фармацевтическая композиция, содержащая лозартан или его фармацевтически приемлемую соль, в соответствии с вариантом осуществления расширяет периферические кровеносные сосуды и улучшает кровоток для повышения чувствительности к инсулину.

Термин "диабетическая дислипидемия" относится к дислипидемии, возникающей как осложнение диабета. Диабетическая дислипидемия может быть вызвана инсулинорезистентностью вследствие диабета. Инсулинорезистентность обычно сопровождается дислипидемией, и ее механизм неясен, но хорошо известно, что он связан с нарушениями метаболизма липопротеинов. Например, гипертриглицеридемия, наблюдаемая при относительно хорошо контролируемом диабете 2 типа, может объясняться увеличением концентрации свободных жирных кислот в печеночной воротной вене в результате накопления внутрибрюшинного жира, что считается одной из причин диабета. Свободные жирные кислоты, введенные в печень, этерифицируются в печени, превращаясь в триглицериды и увеличивая выработку липопротеинов очень низкой плотности. У пациентов с плохо контролируемым диабетом часто наблюдается гиперхолестеринемия типа 2b, при которой уровень LDL-холестерина увеличивается вместе с липопротеинами очень низкой плотности, и в этом случае, когда уровень глюкозы в крови контролируется с помощью инсулина и т. п., уровень LDL-холестерина также уменьшается вместе с уменьшением концентрации липопротеинов очень низкой плотности.

Свойства диабетической дислипидемии можно обобщить как 1) увеличение уровня триглицеридов в крови, 2) снижение уровня HDL-холестерина и 3) химическая денатурация LDL. В частности, что касается 1), гипертриглицеридемия обычно наблюдается при диабете и может быть обусловлена главным образом избыточной продукцией VLDL-триглицеридов (VLDL-TG) в печени и уменьшением их удаления в периферических тканях. При диабете дефицит инсулина или инсулинорезистентность увеличивает высвобождение свободных жирных кислот в жировой ткани, что приводит к увеличению поглощения свободных жирных кислот и, соответственно, увеличивается синтез VLDL в печени. Между тем, в жировой ткани и мышцах активность липопротеинлипазы, участвующей в разложении VLDL-TG, снижается из-за дефицита инсулина и инсулинорезистентности, и, таким образом, удаление VLDL-TG снижается, увеличивая тем самым уровень триглицеридов в крови. Что касается 2), концентрация

HDL обычно снижается при диабете, и, в частности, для диабета характерно снижение HDL2, но точный механизм этого явления еще не был раскрыт. Предполагаемые в настоящее время механизмы включают возможность возникновения метаболических нарушений VLDL и хиломикронов из-за снижения активности липопротеинлипазы, из-за чего, следовательно, должным образом не происходит превращение HDL3 в HDL2, увеличение метаболизма HDL из-за увеличения активности печеночной липазы, участвующей в метаболизме HDL в печени и т. п. Что касается 3), в то время как исследователи сообщают различные результаты о том, увеличивается ли концентрация LDL при диабете, и, таким образом, не смогли сделать однозначный вывод, сообщалось, что существует структурное изменение LDL, связанное с возникновением атеросклероза, и примеры хорошо известных результатов могут включать гликозилирование LDL из-за гипергликемии и окисление LDL из-за снижения антиоксидантной способности в крови.

В качестве терапии с помощью лекарственного средства для лечения дислипидемии существует способ введения ниацина, препарата на основе никотиновой кислоты, производного фибрата или эстрогена. Ниацин представляет собой лекарственное средство, которое ингибирует липолиз в жировых тканях, но продолжительность его действия коротка, что вызывает рикошетные увеличение уровня свободных жирных кислот и гипергликемию, так что использование ниацина для лечения диабетической дислипидемии ограничено. Препараты на основе никотиновой кислоты имеют длительное действие, проявляют сильный ингибирующий эффект в отношении липолиза и имеют меньше побочных эффектов, таких как рикошетные увеличения уровня свободных жирных кислот и гипергликемия, и, таким образом, их часто выбирают, особенно при значительном повышении уровней TG, но эти препараты могут иметь побочные эффекты, такие как сильная гиперемия и т. п. Для случая, когда уровень триглицеридов увеличивается отдельно или вместе с уровнем холестерина, сначала могут быть выбраны производные фибрата, но в 2005 году департамент фармаконадзора Комитета по лекарственным препаратам для медицинского применения (СНМР) настаивал на том, что лекарственное средство не имело доказательств долгосрочного риска сердечно-сосудистых заболеваний, и пересмотрел это лекарственное средство, и в результате объявил о своем заключении, что производные фибрата не могут быть первым выбором для лечения дислипидемии. Фармацевтическая композиция, содержащая розувастатин или его фармацевтически приемлемую соль, в соответствии с вариантом осуществления включает высокоинтенсивное статиновое лекарственное средство и обладает

превосходным эффектом контроля артериального давления и концентрации липидов при артериосклеротических сердечно-сосудистых заболеваниях и сердечно-сосудистых заболеваниях, сопровождающихся диабетом.

В соответствии с одним вариантом осуществления фармацевтическая композиция, содержащая амлодипин или его фармацевтически приемлемую соль, лозартан или его фармацевтически приемлемую соль и розувастатин или его фармацевтически приемлемую соль, предусматривается в качестве индивидуального терапевтического средства для пациентов с диабетом при этих сердечно-сосудистых заболеваниях, сопровождающихся диабетом.

Термин "амлодипин" является международным непатентованным названием лекарственного средства [3-этил-5-метил-2-[(2-аминоэтокси)метил]-4-(2-хлорфенил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилата], и амлодипин является блокатором кальциевых каналов, который блокирует кальциевые ионные каналы на поверхностях гладких мышц миокарда и сосудов для расслабления гладких мышц сосудов и увеличивает скорость клубочковой фильтрации, расслабляя афферентные артериолы почек, вызывая тем самым мочегонное действие, и тем самым демонстрирует эффект снижения артериального давления. В частности, амлодипин, который является блокатором кальциевых каналов (CCB) третьего поколения, проявляет длительный, медленный эффект снижения артериального давления из-за медленного всасывания при пероральном введении и длительного периода полувыведения от приблизительно 35 часов до приблизительно 40 часов, смягчает побочные эффекты, такие как ортостатическая гипотензия и т. п., эффективен в предупреждении систолической гипертензии и инсульта и пригоден при лечении стенокардии, поскольку вызывает дилатацию коронарных артерий.

Термин "лозартан" является международным непатентованным названием лекарственного средства 2-бутил-4-хлор-1-[[2'-(1H-тетразол-5-ил)[1,1'-бифенил]-4-ил]метил]-1H-имидазол-5-метанола, и лозартан был первым разработанным ингредиентом на основе антагониста рецептора ангиотензина. Лозартан обладает эффектом снижения артериального давления, выступая в качестве селективного и конкурентного антагониста рецептора ангиотензина II, который является мощным вазоконстриктором, и эффективен при лечении гипертензии, сердечной недостаточности, ишемического нарушения периферического кровообращения, ишемии миокарда (стенокардии) и т. п., или для предотвращения прогрессирования сердечной недостаточности после инфаркта миокарда.

Термин "розувастатин" является международным непатентованным названием

лекарственного средства [(E)-7-[4-(4-фторфенил)-6-изопропил-2-метил(метилсульфонил)амино]пиримидин-5-ил]-(3R,5S)-3,5-дигидроксигепт-6-еновая кислота] и является статиновым лекарственным средством, которое ингибирует синтез холестерина в печени, действуя как ингибитор HMG-CoA-редуктазы, увеличивает количество рецепторов липопротеинов низкой плотности (LDL) на поверхности клеток печени, и снижает уровень холестерина и липопротеинов в плазме крови, способствуя поглощению и разложению LDL. Кроме того, розувастатин благотворно изменяет качество циркулирующих частиц LDL, а также снижает выработку LDL и количество частиц LDL и используется не только для лечения гиперхолестеринемии, гиперлиппротеинемии или атеросклероза, но также для предупреждения сердечно-сосудистых заболеваний, таких как инсульт, инфаркт миокарда и т. п.

Фармацевтическая композиция в соответствии с вариантом осуществления обладает превосходным эффектом контроля артериального давления и улучшения профиля липидов, особенно у пациентов с диабетом, и, в частности, обладает превосходным эффектом снижения систолического артериального давления в положении сидя и превосходным эффектом улучшения профиля липидов в группе пациентов с диабетом. Превосходный эффект снижения артериального давления и превосходный эффект улучшения профиля липидов, полученный при применении фармацевтической композиции, содержащей амлодипин, лозартан и розувастатин, особенно в группе пациентов с диабетом, по сравнению с группой пациентов без диабета, являются непредсказуемо новыми эффектами в данной области, относящейся к терапевтическим средствам для лечения гипертензии или дислипидемии.

В одном варианте осуществления, когда группу пациентов с диабетом наблюдали в течение 8 недель после введения композиции, содержащей амлодипин, лозартан и розувастатин, в группе пациентов с диабетом наблюдалось снижение среднего систолического артериального давления в положении сидя (среднее sitSBP) в приблизительно 1,4 раза (в приблизительно 1,36 раза) больше по сравнению с группой пациентов без диабета (см. экспериментальный пример 1). Из этого результата было подтверждено, что композиция, содержащая амлодипин, лозартан и розувастатин, эффективно снижала среднее значение sitSBP в группе пациентов с диабетом.

В одном варианте осуществления, когда группу пациентов с диабетом наблюдали в течение 8 недель после введения композиции, содержащей амлодипин, лозартан и розувастатин, группа пациентов с диабетом демонстрировала снижение среднего диастолического артериального давления в положении сидя (среднее sitDBP) в

приблизительно 1,2 раза (в приблизительно 1,18 раза) больше по сравнению с группой пациентов без диабета (см. экспериментальный пример 2). Из этого результата было подтверждено, что композиция, содержащая амлодипин, лозартан и розувастатин, эффективно снижала среднее значение sitDBP в группе пациентов с диабетом.

В одном варианте осуществления было подтверждено, что композиция, содержащая амлодипин, лозартан и розувастатин, эффективно снижала уровень триглицеридов (TG) через 8 недель после введения по сравнению со случаем введения композиции, содержащей только амлодипин и лозартан или только лозартан и розувастатин (см. экспериментальные примеры 3(1) и 3(2)).

В одном варианте осуществления композиция, содержащая амлодипин, лозартан и розувастатин, проявляла усиленный эффект регуляции триглицеридов (TG), особенно через 8 недель после введения группе пациентов с диабетом. В частности, когда проводили сравнение между случаем, в котором вводили только лозартан и розувастатин, и случаем, в котором вводили амлодипин, лозартан и розувастатин, путем изменения состава вводимых лекарственных средств и групп, которым вводили лекарственные средства, не наблюдалось большее снижение уровня триглицеридов (TG) в группе пациентов без диабета, несмотря на дальнейшее добавление амлодипина, и уровни TG были, наоборот, неудовлетворительно регулируемыми из-за добавления амлодипина по сравнению со случаем, когда вводили только лозартан и розувастатин. Напротив, в группе пациентов с диабетом наблюдалось снижение уровня триглицеридов (TG) в приблизительно 1,9 раза (в приблизительно 1,93 раза) больше вследствие введения композиции, содержащей амлодипин, лозартан и розувастатин, по сравнению с композицией, содержащей только лозартан и розувастатин. На основании этих результатов было подтверждено, что группа пациентов с диабетом демонстрировала усиленный эффект регуляции TG вследствие большего снижения TG в соответствии с введением композиции, содержащей амлодипин, лозартан и розувастатин (см. экспериментальный пример 3(3)).

В одном варианте осуществления через 4 или 8 недель после введения композиции, содержащей амлодипин, лозартан и розувастатин, наблюдался высокий уровень нормализации артериального давления по сравнению со случаем, в котором вводили только амлодипин и лозартан, или случаем, в котором вводили только лозартан и розувастатин (см. экспериментальный пример 4(1)). Кроме того, композиция, содержащая амлодипин, лозартан и розувастатин, также показала высокий уровень нормализации артериального давления для группы С классификации риска возникновения сердечно-

сосудистого заболевания и продемонстрировала превосходный уровень нормализации артериального давления в группах А, В и С классификации риска возникновения сердечно-сосудистого заболевания (см. экспериментальный пример 4(2)). Кроме того, композиция, содержащая амлодипин, лозартан и розувастатин, показала более высокий уровень нормализации артериального давления в группе пациентов с сопутствующим диабетом, чем в случае, когда вводили только амлодипин и лозартан, или в случае, когда вводили только лозартан и розувастатин (см. экспериментальный пример 4(3)). На основании этих результатов было подтверждено, что композиция, содержащая амлодипин, лозартан и розувастатин, демонстрировала превосходный уровень нормализации артериального давления, а также демонстрировала высокий уровень нормализации артериального давления в группе пациентов с сопутствующим диабетом.

В одном варианте осуществления через 4 или 8 недель после введения композиции, содержащей амлодипин, лозартан и розувастатин, наблюдаемые достижение целевого для лечения уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (HDL-C) и нормализация артериального давления были выше по сравнению со случаем, в котором вводили только амлодипин и лозартан, или случаем, в котором вводили только лозартан и розувастатин (см. экспериментальный пример 5(1)). Кроме того, композиция, содержащая амлодипин, лозартан и розувастатин, показала более высокую степень достижения целевого для лечения уровня HDL-C и более высокую степень нормализации артериального давления по сравнению со случаем, когда вводили только амлодипин и лозартан, или в случае, когда вводили только лозартан и розувастатин (см. экспериментальный пример 5(2)). На основании этих результатов было подтверждено, что композиция, содержащая амлодипин, лозартан и розувастатин, демонстрировала превосходную степень достижения целевого для лечения уровня HDL-C и превосходный уровень нормализации артериального давления, а также демонстрировала высокую степень достижения целевого для лечения уровня HDL-C и высокий уровень нормализации артериального давления в группе пациентов с сопутствующим диабетом.

В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция может быть применена для предупреждения или лечения пациентов, которые имеют как гипертензию, так и дислипидемию одновременно с диабетом. Фармацевтическая композиция может представлять собой композицию для предупреждения или лечения диабетической гипертензии или диабетической дислипидемии. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция может представлять собой композицию для предупреждения или лечения диабетической гипертензии.

Согласно руководству по клиническим испытаниям терапевтических средств для лечения гипертензии, при оценке эффектов снижения артериального давления, эффективность терапевтических средств для лечения гипертензии обычно оценивается сначала с использованием изменения систолического артериального давления в положении сидя до и после лечения в качестве основного элемента оценки и с использованием изменения диастолического артериального давления в положении сидя до и после лечения в качестве вторичного элемента оценки. Кроме того, степень ответа на лечение при гипертензии относится к уровню нормализации артериального давления (процент пациентов, удовлетворяющих следующим условиям: систолическое артериальное давление < 140 мм рт. ст., и диастолическое артериальное давление < 90 мм рт. ст. после завершения лечения) и уровню ответа артериального давления (процент пациентов, удовлетворяющих следующим условиям: снижение систолического артериального давления на 20 мм рт. ст. или больше и снижение диастолического артериального давления на 10 мм рт. ст. или больше по сравнению с исходными значениями после завершения лечения) (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств Кореи, Национальный институт оценки безопасности пищевых продуктов и лекарственных средств, 2015 г. 12).

В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция может снижать систолическое артериальное давление в положении сидя в приблизительно 1,3 раза или больше, например, в приблизительно 1,36 раза или больше или в приблизительно 1,4 раза или больше, по сравнению со случаем сердечно-сосудистых заболеваний, не сопровождающихся диабетом. В группе пациентов с диабетом фармацевтическая композиция может значительно снижать систолическое артериальное давление в положении сидя в приблизительно 1,3 раза или больше, например, в приблизительно 1,36 раза или больше или в приблизительно 1,4 раза или больше, например, в приблизительно 1,36 раза, в приблизительно 1,36 раза, в приблизительно 1,4 раза, в приблизительно 1,45 раза или в приблизительно 1,5 раза больше по сравнению с группой пациентов без диабета. В одном варианте осуществления изменение систолического артериального давления в положении сидя посредством фармацевтической композиции в группе пациентов с диабетом по сравнению с группой пациентов без диабета может различаться в приблизительно 1,3 раза или больше или в диапазоне от приблизительно 1,2 раза до приблизительно 2,5 раза, от приблизительно 1,3 раза до приблизительно 2,5 раза, от приблизительно 1,3 раза до приблизительно 2,0 раза, от приблизительно 1,35 раза до приблизительно 1,5 раза или от приблизительно 1,3 раза до приблизительно 1,5 раза.

В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция может представлять собой фармацевтическую композицию для снижения систолического артериального давления в положении сидя у пациента с диабетом.

В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция может демонстрировать снижение (среднее значение  $\pm$  SD) систолического артериального давления в положении сидя на  $20,48 \pm 17,95$  мм рт. ст. и  $15,04 \pm 10,86$  мм рт. ст. по сравнению с исходным значением через 8 недель после введения группе пациентов с диабетом и группе пациентов без диабета, соответственно. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция может демонстрировать максимальные значения снижения систолического артериального давления в положении сидя  $52,00$  мм рт. ст. и  $38,30$  мм рт. ст. по сравнению с исходным значением через 8 недель после введения группе пациентов с диабетом и группе пациентов без диабета, соответственно.

В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция может снижать диастолическое артериальное давление в положении сидя в приблизительно 1,2 раза или больше, например, в приблизительно 1,10 раза или больше или в приблизительно 1,18 раза или больше, по сравнению со случаем сердечно-сосудистых заболеваний, не сопровождающихся диабетом. В группе пациентов с диабетом фармацевтическая композиция может значительно снижать диастолическое артериальное давление в положении сидя в приблизительно 1,2 раза или больше, например, в приблизительно 1,10 раза или больше или в приблизительно 1,18 раза или больше, например, в приблизительно 1,10 раза, в приблизительно 1,15 раза или в приблизительно 1,20 раза больше по сравнению с группой пациентов без диабета.

В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция может представлять собой композицию для предупреждения или лечения диабетической гипертензии или диабетической дислипидемии. В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция может представлять собой композицию для предупреждения или лечения диабетической гипертензии.

Сердечно-сосудистые заболевания, которые можно предотвратить или лечить с помощью фармацевтической композиции, могут удовлетворять по меньшей мере одному из следующих критериев. Следующие критерии могут быть изменены в соответствии с пересмотром руководств по диагностике гипертензии или дислипидемии (Руководства по лечению Корейского общества гипертонии, отчет JNC 8 и J Lipid Atheroscler 2015;4(1):61-92):

(a) систолическое артериальное давление в положении сидя (sitSBP)  $\geq$  140 мм рт. ст.,

(b) диастолическое артериальное давление в положении сидя (sitDBP)  $\geq$  90 мм рт. ст.,

(c) концентрация LDL-холестерина в крови (LDL-C)  $\geq$  130 мг/дл,

(d) концентрация HDL-холестерина (HDL-C) в крови  $<$  60 мг/дл,

(e) концентрация триглицеридов в крови  $\geq$  150 мг/дл,

(f) концентрация общего холестерина  $>$  200 мг/дл.

В соответствии с руководствами по клинической практике нормальные уровни глюкозы в крови являются следующими: уровень глюкозы в плазме крови натощак менее 100 мг/дл и уровень глюкозы в плазме крови менее 140 мг/дл через 2 часа после перорального приема 75 г глюкозы в ходе теста на толерантность к ней, и на нарушение уровня глюкозы в крови натощак указывает тот случай, когда уровень глюкозы в плазме натощак составляет от 100 мг/дл до 125 мг/дл, а на нарушение толерантности к глюкозе указывает тот случай, когда уровень глюкозы в плазме крови составляет от 140 мг/дл до 199 мг/дл через 2 часа после перорального приема 75 г глюкозы в ходе теста на толерантность к ней.

Субъектом, к которому применима фармацевтическая композиция, проявляющая эффекты контроля артериального давления и улучшения липидного обмена, может быть группа пациентов с диабетом, например, субъект, имеющий по меньшей мере одно из следующих состояний. Кроме того, следующие критерии могут соответствовать диагностическим критериям диабета, известным в данной области техники, к которой относится настоящее раскрытие, например, руководствам Американской диабетической ассоциации (ADA) 2016 года, и могут быть изменены в соответствии с пересмотром руководств в этом отношении:

(1) уровень глюкозы в плазме крови  $\geq$  126 мг/дл после воздержания от приема пищи в течение 8 часов или больше,

(2) уровень глюкозы в плазме крови в случайный момент времени  $\geq$  200 мг/дл в дополнение к по меньшей мере одному симптому, выбранному из полиурии, полидипсии, полифагии, чувства голода и потери веса тела по неустановленной причине,

(3) уровень глюкозы в плазме крови  $\geq$  200 мг/дл через 2 часа после перорального приема 75 г глюкозы в ходе теста на толерантность к ней и

(4) уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c)  $\geq$  6,5%.

В одном варианте осуществления по отношению к общему количеству

фармацевтической композиции количество амлодипина или его фармацевтически приемлемой соли может составлять от приблизительно 5 мг до приблизительно 10 мг в пересчете на форму свободного основания амлодипина, количество лозартана или его фармацевтически приемлемой соли может составлять от приблизительно 45 мг до приблизительно 100 мг в пересчете на форму свободной кислоты лозартана, а количество розувастатина или его фармацевтически приемлемой соли может составлять от приблизительно 5 мг до приблизительно 20 мг в пересчете на форму свободной кислоты розувастатина. В одном варианте осуществления фармацевтическую композицию можно вводить один раз в день.

В одном варианте амлодипин или его фармацевтически приемлемая соль могут быть включены в фармацевтическую композицию в форме амлодипина в количестве от приблизительно 5 мг до приблизительно 10 мг, например, 5 мг. Лозартан или его фармацевтически приемлемая соль могут быть включены в фармацевтическую композицию в форме лозартана в количестве от приблизительно 45 мг до приблизительно 100 мг, например, 50 мг или 100 мг. Розувастатин или его фармацевтически приемлемая соль могут быть включены в фармацевтическую композицию в форме розувастатина в количестве от приблизительно 5 мг до приблизительно 20 мг, например, 5 мг, 10 мг или 20 мг. Дозы могут быть соответствующим образом скорректированы с учетом симптомов, возраста, расы и пола.

В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция может содержать амлодипин или его фармацевтически приемлемую соль, лозартан или его фармацевтически приемлемую соль и розувастатин или его фармацевтически приемлемую соль в соотношении от 1: 10 до 20: 1-4.

В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция может быть составлена в виде комбинированного состава с фиксированной дозой, содержащего в вышеупомянутых дозах амлодипин или его фармацевтически приемлемую соль, лозартан или его фармацевтически приемлемую соль и розувастатин или его фармацевтически приемлемую соль.

В одном варианте осуществления фармацевтическую композицию можно вводить от одного до нескольких раз в день, например, один или три раза в день, в соответствии с введенным количеством. Например, фармацевтическую композицию, содержащую 5 мг амлодипина, 100 мг лозартана и 20 мг розувастатина, можно вводить один раз в день.

При введении фармацевтической композиции, содержащей 5 мг амлодипина, 100 мг лозартана и 20 мг розувастатина один раз в день, можно повысить удобство для

пациента и приверженность к медикаментозному лечению, а также можно получить оптимальный фармакологический клинический эффект с точки зрения эффекта снижения артериального давления.

В одном варианте осуществления фармацевтическую композицию можно вводить в течение 4 недель, или больше, или меньше, или 8 недель, или больше, или меньше с учетом патологических состояний, их тяжести и т. п. субъекта, которому вводят фармацевтическую композицию. Когда фармацевтическая композиция вводится в том же составе и количестве, например, когда фармацевтическая композиция содержит амлодипин или его фармацевтически приемлемую соль в количестве 5 мг в пересчете на форму свободного основания амлодипина, лозартан или его фармацевтически приемлемую соль в количестве 100 мг в пересчете на форму свободной кислоты лозартана и розувастатин или его фармацевтически приемлемую соль в количестве 20 мг в пересчете на форму свободной кислоты розувастатина и вводится на основе ежесуточной дозы, систолическое артериальное давление в положении сидя может быть более значительно снижено в группе пациентов с диабетом, чем в группе пациентов без диабета.

В фармацевтической композиции фармацевтически приемлемая соль амлодипина, лозартана или розувастатина означает соль, полученную в соответствии со способом, общеизвестным из уровня техники, и способ получения известен специалистам в данной области техники. В частности, примеры фармацевтически приемлемой соли включают без ограничения следующие неорганические кислоты, органические кислоты и соли на основе оснований, которые являются фармакологически или физиологически приемлемыми. Неограничивающие примеры подходящих кислот могут включать хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, хлорную кислоту, фумаровую кислоту, малеиновую кислоту, фосфорную кислоту, гликолевую кислоту, молочную кислоту, салициловую кислоту, янтарную кислоту, толуол-п-сульфоновую кислоту, винную кислоту, уксусную кислоту, лимонную кислоту, метансульфоновую кислоту, муравьиную кислоту, бензойную кислоту, малоновую кислоту, нафталин-2-сульфоновую кислоту, бензолсульфоновую кислоту, бесиловую кислоту и камсилловую кислоту. Примеры подходящих солей на основе оснований могут включать без ограничения соли щелочных металлов, таких как натрий или калий, и соли щелочноземельных металлов, таких как кальций или магний.

Фармацевтически приемлемая соль амлодипина образуется из кислоты, образующей нетоксичную соль присоединения кислоты, содержащую фармацевтически приемлемый анион, и ее примеры могут включать без ограничения гидрохлорид,

гидробромид, сульфат, фосфат, ацетат, малеат, фумарат, лактат, тартрат, цитрат, глюконат, бесилат и камсилат. Например, можно использовать амлодипина бесилат или амлодипина камсилат. Кроме того, амлодипин включает амлодипина рацемат и (S)-амлодипин. Фармацевтически приемлемой солью лозартана может быть, например, лозартан калия, но настоящее изобретение не ограничено им. Кроме того, фармацевтически приемлемой солью розувастатина может быть, например, розувастатин кальция или розувастатин магния, но настоящее изобретение не ограничено ими.

В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция может содержать амлодипина камсилат, лозартан калия и розувастатин кальция.

В одном варианте осуществления амлодипин или его фармацевтически приемлемая соль, лозартан или его фармацевтически приемлемая соль и розувастатин или его фармацевтически приемлемая соль могут совместно вводиться одновременно или последовательно.

В одном варианте осуществления амлодипин или его фармацевтически приемлемую соль, лозартан или его фармацевтически приемлемую соль и розувастатин или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить в единичной лекарственной форме, содержащей все вышеуказанные ингредиенты, или вводить по отдельности в нескольких лекарственных формах, содержащих соответствующие ингредиенты. Амлодипин или его фармацевтически приемлемую соль, лозартан или его фармацевтически приемлемую соль и розувастатин или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить совместно в единичной лекарственной форме или в отдельных лекарственных формах. Единичная лекарственная форма или отдельные лекарственные формы могут быть в форме таблеток или капсул. Например, когда вышеуказанные ингредиенты присутствуют в отдельных лекарственных формах, ингредиенты могут вводиться различными путями. Когда активные ингредиенты вводятся последовательно или независимо, задержка при введении второго ингредиента не должна препятствовать, например, положительным эффектам терапии с совместным введением. В этом контексте последовательное введение может также включать без ограничения, например, альтернативные пути введения активных ингредиентов.

Доза фармацевтической композиции в соответствии с вариантом осуществления может изменяться в зависимости от возраста, пола, веса тела, патологических состояний и их тяжести у субъектов, которым фармацевтическая композиция подлежит введению, путей введения или решения медицинских сотрудников, назначающих препарат. Подходящая доза, основанная на этих факторах, определяется специалистом в данной

области техники.

Фармацевтическая композиция может существовать в форме, например, таблеток, капсул, водной или масляной суспензии, эмульсии или диспергируемого порошка или гранул, подходящих для перорального введения; в форме водного или масляного стерилизованного раствора или суспензии, подходящих для парентерального введения, например, внутривенного введения, подкожного введения, внутримышечного введения или внутрисосудистого введения; в форме, например, крема, геля или мази, подходящих для местного введения; или в форме суппозиториев, подходящих для ректального введения. В одном варианте осуществления композиция существует в форме, например, таблеток или капсул, подходящих для перорального введения.

В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция может дополнительно содержать одно или несколько других лекарственных средств для предупреждения или лечения сердечно-сосудистого заболевания, выбранных из блокатора кальциевых каналов (ССВ), блокатора рецептора ангиотензина II (ARB) и ингибитора HMG-CoA-редуктазы. Одно или несколько других лекарственных средств для предупреждения или лечения сердечно-сосудистого заболевания можно вводить в комбинации с фармацевтической композицией.

Неограничивающие примеры ССВ могут включать нифедипин, фелодипин и верапамил, в дополнение к амлодипину. Неограничивающие примеры ARB могут включать телмисартан, валсартан, кандесартан, ирбесартан и олмесартан в дополнение к лозартану. Неограничивающие примеры ингибитора HMG-CoA-редуктазы могут включать правастатин, симвастатин, флувастатин, аторвастатин и питавастатин в дополнение к розувастатину. Фармацевтическая композиция может дополнительно содержать диуретик, например, тиазидный диуретик, такой как гидрохлоротиазид, хлортиазид, хлорталидон, индапамид, метолазон, политиазид, ксипамид и т. п. Например, терапия с совместным введением двух или более лекарственных средств для лечения гипертензии может быть адаптирована для усиления эффекта снижения артериального давления, а также для дополнительного снижения побочных эффектов каждого лекарственного средства. Например, когда используется совместное введение с использованием ССВ и ARB, можно ожидать расширения как кровеносных сосудов, так и регуляции жидкости в организме, и, таким образом, могут быть получены полезные эффекты от совместного введения.

В соответствии с другим вариантом осуществления настоящего изобретения предусматривается комбинированный препарат для предупреждения или лечения

сердечно-сосудистого заболевания, сопровождающегося диабетом, который содержит амлодипин или его фармацевтически приемлемую соль, лозартан или его фармацевтически приемлемую соль и розувастатин или его фармацевтически приемлемую соль.

Комбинированный препарат в соответствии с вариантом осуществления может быть эффективным при лечении пациента с гипертензией и дислипидемией. И гипертензия, и дислипидемия являются одиночными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, и когда эти два заболевания лечат одновременно, достигается значительный клинический эффект. Кроме того, комбинированный препарат может повышать удобство медикаментозного лечения и приверженность к медикаментозному лечению пациентов, которым одновременно следует вводить амлодипин или его фармацевтически приемлемую соль, лозартан или его фармацевтически приемлемую соль и его розувастатин или его фармацевтически приемлемую соль, и может снизить затраты на лекарственные препараты. В частности, соответствующая группа пациентов с заболеванием в основном состоит из пожилых пациентов возраста выше среднего из-за особенностей заболевания, и учитывая, что во многих случаях требуется одновременное введение нескольких лекарственных средств, эффект усиления приверженности к медикаментозному лечению более значительно достигается при введении комбинированного препарата.

Подходящие дозы амлодипина или его фармацевтически приемлемой соли, лозартана или его фармацевтически приемлемой соли и розувастатина или его фармацевтически приемлемой соли, включенные в комбинированный препарат, являются такими же, как те, что описаны выше в отношении фармацевтической композиции.

В одном варианте осуществления комбинированный препарат может содержать амлодипин или его фармацевтически приемлемую соль в количестве от приблизительно 5 мг до приблизительно 10 мг, лозартан или его фармацевтически приемлемую соль в количестве от приблизительно 50 мг до приблизительно 100 мг и розувастатин или его фармацевтически приемлемая соль в количестве от приблизительно 5 мг до приблизительно 20 мг. Например, комбинированный препарат может содержать три активных ингредиента в соответствующих количествах: 5 мг, 50 мг и 5 мг; 5 мг, 50 мг и 10 мг; 5 мг, 50 мг и 20 мг; 5 мг, 100 мг и 5 мг; 5 мг, 100 мг и 10 мг или 5 мг, 100 мг и 20 мг. В одном варианте осуществления комбинированный препарат может быть в форме таблеток, капсул или капсуловидных таблеток. Комбинированный препарат может быть в форме двухслойной таблетки или в форме трехслойной таблетки.

Комбинированный препарат может содержать, например, в первой смешанной части амлодипин или его фармацевтически приемлемую соль и розувастатин или его фармацевтически приемлемую соль, а во второй смешанной части лозартан или его фармацевтически приемлемую соль, где первая смешанная смесь часть и вторая смешанная часть присутствуют в состоянии, физически отделенном друг от друга. Например, каждая из первой смешанной части и второй смешанной части могут дополнительно содержать фармацевтически приемлемую добавку.

Кроме того, комбинированный препарат может быть, например, в форме двухслойной таблетки, содержащей в первом слое амлодипин или его фармацевтически приемлемую соль и розувастатин или его фармацевтически приемлемую соль, а во втором слое лозартан или его фармацевтически приемлемую соль. Например, каждый из первого слоя и второго слоя могут дополнительно содержать фармацевтически приемлемую добавку.

В соответствии с одним вариантом осуществления фармацевтическая композиция, содержащая амлодипин или его фармацевтически приемлемую соль, лозартан или его фармацевтически приемлемую соль и розувастатин или его фармацевтически приемлемую соль, или комбинированный препарат, содержащий их, показали превосходные эффекты в отношении лечения гипертензии и дислипидемия.

Кроме того, в результате проведения клинических испытаний было подтверждено, что через 8 недель после совместного введения (A5+L100+R20) 5 мг амлодипина, 100 мг лозартана и 20 мг розувастатина, эффект лечения дислипидемии (изменения уровня LDL-C, общего холестерина, HDL-C и триглицеридов, а также показатель достижения целевого для лечения уровня LDL-C в соответствии с NCEP ATP III) и гипертензии (среднее значение sitDBP, изменение sitSBP и показатель нормализации артериального давления в соответствии с JNC VII) был выше по сравнению с контролем. Особенно у пациентов с диабетом наблюдались действенные эффекты контроля артериального давления и улучшения обмена липидов, а эффект снижения систолического артериального давления в положении сидя был превосходным.

Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения предусматривается способ лечения сердечно-сосудистого заболевания, сопровождающегося диабетом посредством применения композиции, содержащей амлодипин или его фармацевтически приемлемую соль, лозартан или его фармацевтически приемлемую соль и розувастатин или его фармацевтически приемлемую соль.

В одном варианте осуществления амлодипин или его фармацевтически приемлемую соль, лозартан или его фармацевтически приемлемую соль и розувастатин или его фармацевтически приемлемую соль, включенные в композицию, можно вводить с использованием различных способов введения, таких как пероральное или парентеральное введение в соответствии с целью применения в количестве, эффективном для лечения или предупреждения заболевания индивидуума или пациента. В способах введения подходящая доза для конкретных индивидуумов или пациентов может быть определена в зависимости от различных связанных факторов, таких как вес тела, возраст, раса, пол, состояние здоровья и рацион пациентов, период введения, способы введения, тяжесть заболевания и т. п., и следует понимать, что подходящая доза может быть соответственно увеличена или уменьшена специалистами, и доза не предназначена каким-либо образом ограничивать объем настоящего изобретения. При необходимости, доза используемого соединения может быть легко определена и назначена врачами с обычной квалификацией в данной области техники. Например, доза соединения, используемого в фармацевтической композиции по настоящему изобретению, может быть отрегулирована врачом таким образом, что доза сначала подбирается так, чтобы она была ниже, чем требуется для достижения желаемого терапевтического эффекта, а затем постепенно увеличивалась до достижения желаемого эффекта.

Предполагается, что термин "лечение", используемый в данном документе, предполагает включение всего из лечения, улучшения, снижения интенсивности и контроля течения заболеваний. Используемый в данном документе термин "осуществление лечения" или "лечение" относится к подавлению заболевания, например, к подавлению заболевания или патологического состояния или нарушения у индивидуума, испытывающего или проявляющего патологическое состояние или симптом заболевания или патологического состояния или нарушения, предупреждению дальнейшего развития патологических состояний и/или симптомов, снижению интенсивности заболевания или обращению патологических состояний и/или симптомов, например снижению тяжести заболеваний.

Термин "осуществление предупреждения" или "предупреждение", используемый в данном документе, относится к предупреждению заболевания, например предупреждению заболевания, состояния или нарушения у индивидуума, который может иметь риск развития заболевания, состояния или нарушения, но который еще не имеет состояния, связанного с заболеванием, или симптома заболевания или они еще не проявились у него.

Термин "индивидуум" или "пациент", используемый в данном документе,

относится к любому животному, включая млекопитающих, например мышей, крыс, других грызунов, кроликов, собак, кошек, свиней, коров, овец, лошадей или приматов и людей.

Предполагается, что используемые в данном документе термины "имеет", "может иметь", "включает" или "может включать" включают наличие соответствующего свойства (например, значения или компонента, такого как ингредиент и т. п.), но не исключают наличия дополнительных свойств.

Далее в данном документе настоящее изобретение будет описано более подробно со ссылкой на следующие примеры. Однако эти примеры представлены только в целях иллюстрации и не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения.

### **[Примеры]**

#### **Пример 1. Выбор субъекта испытания и введение лекарственного средства для клинического испытания**

##### **1. Выбор субъекта испытания**

Субъектов испытания отобрали на основе следующих критериев отбора:

- 1) взрослые в возрасте от 19 до 75 лет;
- 2) пациенты, удовлетворяющие следующим условиям во время скрининга при первом посещении:

- ① стандарт артериального давления:  $\text{sitDBP} \geq 90$  мм рт. ст.;
- ② стандарт липидного профиля:  $\text{LDL-C} \leq 250$  мг/дл,  $\text{TG} < 400$  мг/дл;

3) пациенты, удовлетворяющие следующим условиям при втором посещении после 4 недель терапевтического изменения образа жизни (TLC):

- ① стандарт артериального давления:  $80$  мм рт. ст.  $\leq \text{sitDBP} < 110$  мм рт. ст.;
- ② стандарт липидного профиля: пациенты, удовлетворяющие следующим условиям при классификации на группы А, В и С в зависимости от риска развития сердечно-сосудистого заболевания.

A	Категория риска	Условия LDL		Условия TG
B	Фактор риска возникновения CHD 0-1	LDL-C $\geq$ 160 мг/дл	LDL-C $\leq$ 250 мг/дл	TG < 400 мг/дл
	① Фактор риска развития CHD $\geq$ 2 и риск развития в течение 10 лет < 10%	LDL-C $\geq$ 160 мг/дл		
C	② Фактор риска развития CHD $\geq$ 2 и риск развития в течение 10 лет = от 10% до 20%	LDL-C $\geq$ 130 мг/дл		
	CHD/эквиваленты риска развития CHD или риск развития в течение 10 лет > 20%	LDL-C $\geq$ 100 мг/дл		

Фактор риска ишемической болезни сердца (CHD):

- 1) активный курильщик;
- 2) принимает лекарственный препарат для контроля артериального давления;
- 3) низкий уровень HDL-C (< 40 мг/дл)<sup>†</sup>;
- 4) ранняя CHD в семейном анамнезе: случай у мужчин в возрасте до 55 лет или у женщин в возрасте до 65 лет с CHD среди родителей, братьев, сестер, а также у брата и сестры;
- 5) возраст (45 лет или старше для мужчин; 55 лет и старше для женщин).

<sup>†</sup>Однако в случае HDL-C  $\geq$  60 мг/дл случай рассматривается как защитный фактор, и, таким образом, его следует вычесть из общего числа факторов риска.

\*Эквиваленты риска развития CHD

Заболевание коронарных артерий, диабет (HbA1c  $\geq$  6,5%, но в случае диагноза диабета или приема лекарственного препарата от диабета, случай рассматривается как диабет независимо от стандарта HbA1C) или другие клинические формы атеросклероза (например, заболевание периферических артерий, аневризма брюшной аорты, симптоматическое заболевание сонной артерии и т. п.).

В частности, случай, в котором количество факторов риска развития CHD было равно 0 или 1, классифицировали в группу А. Кроме того, случай, в котором число факторов риска развития CHD было равно 2 или больше, классифицировали в группу В. Кроме того, случай, в котором CHD/эквиваленты риска развития CHD или риск развития сердечно-сосудистого заболевания в течение 10 лет превышал 20%, классифицировали в группу С. Подробная классификация в зависимости от LDL-C или TG такая же, как

показано в вышеприведенной таблице.

Кроме того, случаи, не подходящие для клинических испытаний, исключили из субъектов в соответствии с заранее определенными критериями.

## **2. Составление и получение лекарственного средства для клинического испытания**

### **(1) Составление лекарственного средства для испытания**

Таблетки, содержащие 5 мг амлодипина, 100 мг лозартана и 20 мг розувастатина, получали в качестве исследуемого лекарственного средства для введения выбранной группе субъектов и использовали в качестве лекарственного средства для испытания.

В частности, амлодипина камсилат, розувастатин кальция, гидрат лактозы, микрокристаллическую целлюлозу и кросповидон смешивали и составляли, а затем к ним добавили стеарат магния и полученную в результате смесь окончательно перемешали в миксере для получения смеси амлодипина и розувастатина. Кроме того, лозартан калия, микрокристаллическую целлюлозу и кросповидон смешивали и составляли, и подвергали действию давления для образования гранул, к ним добавляли стеарат магния, а затем полученную смесь окончательно перемешивали для получения гранул лозартана. Наконец, получали комбинированные двухслойные таблетки, состоящие из полученной смеси амлодипина и розувастатина и полученных гранул лозартана.

### **(2) Получение лекарственного средства для контроля**

В качестве контроля получали 5 мг таблеток Amodipin<sup>TM</sup> (5 мг амлодипина), 100 мг таблеток Cozzar<sup>TM</sup> (100,0 мг лозартана) и 20 мг таблеток Crestor<sup>TM</sup> (20 мг розувастатина).

## **3. Распределение субъектов испытания**

Клинические испытания фазы III проводили на отобранных субъектах на основе следующего протокола. Во-первых, проводили терапевтическое изменение образа жизни (TLC) субъектов при первом посещении в течение 4 недель. В течение периода TLC существующие терапевтические средства для лечения гипертензии и дислипидемии вымывались с последующей монотерапией с использованием 100 мг лозартана. После 4 недель TLC при втором посещении снова проверяли артериальное давление и уровень липидов сыворотки крови натощак, и субъектов, удовлетворяющих критериям отбора, случайным образом распределяли на три группы.

Экспериментальная группа: группа, которой вводили таблетку (A5+L100+R20), содержащую 5 мг амлодипина, 100 мг лозартана и 20 мг розувастатина

Контроль 1: группа, которой вводили 5 мг амлодипина и 100 мг лозартана (5 мг

таблетки Amodipin<sup>TM</sup> и 100 мг таблетки Cozzar<sup>TM</sup>) (A5+L100)

Контроль 2: группа, которой вводили 100 мг лозартана и 20 мг розувастатина (100 мг таблетки Cozzar<sup>TM</sup> и 20 мг таблетки Crestor<sup>TM</sup>) (L100+R20)

Выборка для полного анализа (FAS) была нацелена на субъектов испытания, у которых первичная оценка эффективности проводилась по меньшей мере один раз после введения лекарственного средства для клинического испытания до завершения клинического испытания, среди субъектов испытания, которым вводили лекарственное средство для клинического испытания один или несколько раз после случайного распределения субъектов испытания.

Выборка без нарушения протокола (PPS) была нацелена на субъектов испытания, у которых клиническое испытание было завершено в соответствии с протоколом клинического испытания, среди субъектов FAS, и субъекты, которые отклонялись от протокола, были исключены из PPS.

Основная аналитическая группа FAS клинического испытания включала 143 субъектов испытания, за исключением 2 субъектов, не подвергшихся первичной оценке эффективности даже один раз после случайного распределения, а по отношению к группам, которым вводили лекарственное средство, группа, которой вводили A5+L100+R2, включала 54 субъектов, группа, которой вводили A5+L100, включала 46 субъектов, и группа, которой вводили L100+R20, включала 43 субъекта. 131 субъект, завершивший клиническое испытание в соответствии с протоколом клинического испытания в FAS, включили в PPS, а согласно группам, которым вводили лекарственное средство, группа, которой вводили A5+L100+R20, включала 50 субъектов, группа, которой вводили A5+L100, включала 41 субъекта, а группа, которой вводили L100+R20, включала 40 субъектов. 12 субъектов исключили из PPS из-за выбывания, приема лекарственных средств, запрещенных для совместного применения, ошибок совместного дозирования лекарственного средства для клинического испытания и т. п.

Проводили сравнительную оценку однородности между группами, которым вводили лекарственное средство, на FAS на основе основных демографических данных, таких как пол, возраст, рост, вес тела, курение в анамнезе и употребление алкоголя в анамнезе, и не обнаружили никаких существенных различий между группами, кроме веса тела. Кроме того, все группы, которым вводили лекарственное средство, демонстрировали приверженность к лечению на уровне 95% или больше.

#### **4. Введение лекарственного средства для клинического испытания**

Клиническое испытание фазы III проводили на отобранных субъектах испытания

путем введения полученного исследуемого лекарственного средства и контроля в соответствии с протоколом. В частности, группе, которой вводили A5+L100+R20 (экспериментальная группа), вводили 1 таблетку полученного исследуемого лекарственного средства (таблетки, содержащие 5 мг амлодипина, 100 мг лозартана и 20 мг розувастатина) один раз в день. Группе, которой вводили A5+L100 (контроль 1), вводили 1 таблетку каждого из амлодипина и Cozzar<sup>TM</sup> один раз в день, а группе, которой вводили L100+R20 (контроль 2), вводили 1 таблетку каждого из Cozzar<sup>TM</sup> и Crestor<sup>TM</sup> в качестве исследуемых лекарственных средств один раз в день. Лекарственные средства для клинического испытания вводили экспериментальной группе и контролям 1 и 2 в течение 8 недель. В течение 8 недель введения лекарственного средства для клинического испытания испытуемые посещали институт с интервалами в 4 недели и проходили оценку эффективности и безопасности. Кроме того, результаты клинического испытания анализировали в соответствии со следующими стандартами оценки.

## 5. Стандарты оценки

### (1) Оценка эффективности

В случае непрерывных переменных среди первичных или вторичных переменных оценки эффективности показатель изменения или вариации рассчитывали следующим образом.

$$\text{Показатель изменения} = \frac{\text{Измеренное на неделе 4 или неделе 8 значение} - \text{исходный уровень}}{\text{Исходный уровень}} \times 100$$

**Вариация = измеренное на неделе 4 или неделе 8 значение – исходный уровень**

#### 1) Первичные конечные точки эффективности

① Показатели изменения LDL-C в группе, которой вводили амлодипин/лозартан/розувастатин (A5+L100+R20) (экспериментальная группа), и группе, которой вводили амлодипин/лозартан (A5+L100) (контроль 1), относительно исходного уровня через 8 недель

② Изменения среднего sitDBP в группе, которой вводили амлодипин/лозартан/розувастатин, и в группе, которой вводили лозартан/розувастатин, относительно исходного уровня через 8 недель

#### 2) Вторичные конечные точки эффективности

① Показатели изменения LDL-C в группе, которой вводили амлодипин/лозартан/розувастатин, и группе, которой вводили амлодипин/лозартан, относительно исходного уровня через 4 недели

② Показатели изменения LDL-C в группе, которой вводили амлодипин/лозартан/розувастатин, и в группе, которой вводили лозартан/розувастатин, относительно исходного уровня через 4 недели и 8 недель

③ Показатели изменения TC, HDL-C и TG в группе, которой вводили амлодипин/лозартан/розувастатин, в группе, которой вводили лозартан/розувастатин, и в группе, которой вводили амлодипин/лозартан, относительно исходного уровня через 4 недели и 8 недель

④ Изменения среднего sitDBP (мм рт. ст.) в группе, которой вводили амлодипин/лозартан/розувастатин, и в группе, которой вводили лозартан/розувастатин, относительно исходного уровня через 4 недели

⑤ Изменения среднего sitDBP (мм рт. ст.) в группе, которой вводили амлодипин/лозартан/розувастатин, и в группе, которой вводили амлодипин/лозартан, относительно исходного уровня через 4 недели и 8 недель

⑥ Изменения среднего sitSBP (мм рт. ст.) в группе, которой вводили амлодипин/лозартан/розувастатин, в группе, которой вводили лозартан/розувастатин, и в группе, которой вводили амлодипин/лозартан, относительно исходного уровня через 4 недели и 8 недель

⑦ Показатели достижения целевого для лечения уровня LDL-C в соответствии с руководствами NCEP ATP III в группе, которой вводили амлодипин/лозартан/розувастатин, в группе, которой вводили лозартан/розувастатин, и в группе, которой вводили амлодипин/лозартан через 4 недели и 8 недель

⑧ Показатели нормализации артериального давления в соответствии с руководствами JNC VII в группе, которой вводили амлодипин/лозартан/розувастатин, в группе, которой вводили лозартан/розувастатин, и в группе, которой вводили амлодипин/лозартан через 4 недели и 8 недель

⑨ Процент субъектов испытания, достигших целевого для лечения уровня LDL-C в соответствии с руководствами NCEP ATP III и нормализации артериального давления в соответствии с руководствами JNC VII в группе, которой вводили амлодипин/лозартан/розувастатин, в группе, которой вводили лозартан/розувастатин, и в группе, которой вводили амлодипин/лозартан через 4 недели и 8 недель

## **(2) Оценка безопасности**

1) Нежелательное явление

2) Показатели жизненно важных функций

3) Значения лабораторных анализов (общий анализ крови, биохимический анализ

сыворотки крови и анализ мочи)

- 4) Физическое обследование
- 5) Электрокардиограмма (ЭКГ)
- 6) Анализ на гормоны и т. д.

#### **6. Способ и стандарт статистического анализа**

Результаты, полученные на основе критериев оценки клинического испытания, статистически анализировали с использованием следующего способа. Статистический анализ проводили в соответствии с "Принципом выборки в зависимости от назначенного лечения" при оценке эффективности клинических испытаний, и статистический анализ проводили для оценки безопасности, как это было фактически сделано. Анализировали демографическую информацию и исходные характеристики FAS, и проводили статистический анализ для оценки эффективности на FAS в качестве основной аналитической группы и PPS в качестве вспомогательной аналитической группы. Кроме того, для оценки безопасности был выполнен статистический анализ на выборке для анализа безопасности.

Для всех статистических анализов были проведены двусторонние анализы с уровнем значимости 5%. Когда были найдены пропущенные значения для первичных и вторичных переменных эффективности, статистический анализ проводили с применением способа "переноса данных последнего наблюдения вперед" (LOCF), а для переменных оценки безопасности способ LOCF не применяли, и статистический анализ проводился в соответствии с исходными данными.

#### **(1) Анализ оценки эффективности**

##### **1) Первичная оценка эффективности**

Для сравнения различия в показателях изменения LDL-C относительно исходного уровня через 8 недель между группой, которой вводили амлодипин/лозартан/розувастатин, и группой, которой вводили амлодипин/лозартан, проводили ковариационный анализ (ANCOVA), в котором LDL-C при исходном уровне скорректировали с помощью ковариаты, и число субъектов испытания, среднее арифметическое, стандартное отклонение, медиана, а также минимальные и максимальные значения представили для LDL-C в соответствии с моментом времени в каждой группе, которой вводили лекарственное средство.

Кроме того, для сравнения различия в изменении sitDBP относительно исходного уровня через 8 недель между группой, которой вводили амлодипин/лозартан/розувастатин, и группой, которой вводили лозартан/розувастатин,

проводили ковариационный анализ (ANCOVA), в котором sitDBP при исходном уровне скорректировали с помощью ковариаты, и число субъектов испытания, среднее арифметическое, стандартное отклонение, медиана, а также минимальное и максимальное значения были представлены для sitDBP в соответствии с моментом времени в каждой группе, которой вводили лекарственное средство.

## 2) Вторичная оценка эффективности

Для сравнения различия в показателях изменения LDL-C, TC, HDL-C и TG, а также изменений sitDBP и sitSBP относительно исходного уровня за исключением первичных переменных оценки эффективности через 4 недели и 8 недель между группой, которой вводили амлодипин/лозартан/розувастатин, в качестве экспериментальной группы, и контролями, т. е. группой, которой вводили лозартан/розувастатин, и группой, которой вводили амлодипин/лозартан, выполняли ковариационный анализ (ANCOVA), в котором каждую переменную оценки эффективности при исходном уровне скорректировали с помощью ковариаты, и число субъектов испытания, среднее арифметическое, стандартное отклонение, медиана, а также минимальные и максимальные значения представили для каждой переменной оценки эффективности в соответствии с моментом времени в каждой группе.

Кроме того, для сравнения между экспериментальной группой и контролями процент субъектов испытания, достигших показателя достижения целевого для лечения уровня LDL-C в соответствии с руководствами NCEP ATP III, показателя нормализации артериального давления в соответствии с руководствами JNC VII и показателя достижения целевого для лечения уровня LDL-C в соответствии с руководствами NCEP ATP III и показателя нормализации артериального давления в соответствии с руководствами JNC VII через 4 недели и 8 недель после введения лекарственных средств клинического испытания использовали критерий Кохрана-Мантеля-Хензеля (СМН) с использованием категорий риска возникновения сердечно-сосудистого заболевания в качестве страт. Кроме того, использовали критерий Пирсона или точный критерий Фишера в каждой группе классификации риска возникновения сердечно-сосудистого заболевания для сравнения групп, которым вводили лекарственное средство.

## (2) Анализ оценки безопасности

### 1) Нежелательное явление

Все исследованные нежелательные явления (АЕ) были классифицированы и перечислены в ранее существовавших АЕ и возникших при лечении АЕ (ТЕАЕ). Количество и процент (%) субъектов с ТЕАЕ были представлены для серьезных АЕ,

тяжести АЕ и причинно-следственной связи с лекарственным средством для клинического испытания в соответствии с группой, которой вводили лекарственное средство.

## 2) Другие переменные оценки безопасности

Для каждой группы, которой вводили лекарственное средство, представили таблицу сдвига для нормальности, не значимой клинически (NCS) аномалии и клинически значимой (CS) аномалии в зависимости от момента времени, и использовали критерий Мак-Нимара для проведения исследования статистической значимости для изменений в каждой группе, которой вводили лекарственное средство, до/после введения лекарственного средства для клинического испытания. Кроме того, в случае непрерывных переменных число субъектов испытания, среднее арифметическое, стандартное отклонение, медиана, а также минимальные и максимальные значения представили для каждого момента времени.

### **Экспериментальный пример 1. Измерение снижения (мм рт. ст.) среднего систолического артериального давления в положении сидя (sitSBP) в группе пациентов с сахарным диабетом (DM) по сравнению с группой пациентов без DM**

Измеряли изменения (мм рт. ст.) в среднем sitSBP в группе, которой вводили 5 мг амлодипина, 100 мг лозартана и 20 мг розувастатина (A5+L100+R20) (экспериментальная группа), и в группе, которой вводили 5 мг амлодипина и 100 мг лозартана (A5+L100) (контроль 1) относительно исходного уровня через 8 недель. Каждый из экспериментальной группы и контроля включает группу пациентов с DM и группу пациентов без DM. Результаты приведены в таблице 1 ниже и на ФИГ. 1.

[Таблица 1]

sitSBP	Группа пациентов с сахарным диабетом (DM)		Группа пациентов без DM	
	A5+L100+R20 (N=14)	A5+L100 (N=16)	A5+L100+R20 (N=40)	A5+L100 (N=30)
<b>Исходный уровень</b>				
Количество индивидуумов (N)	14	16	40	30
Среднее значение (SD)	145,04 (15,67)	143,25 (16,37)	141,93 (12,97)	143,70 (13,52)
Медиана	142,35	139	141,85	142
Min, max	120,00, 173,70	122,30, 173,7	118,70, 175,00	116,70, 177,3
<b>Значение на неделе 8</b>				
Количество индивидуумов (N)	14	16	40	30
Среднее значение (SD)	124,56 (7,50)	129,95 (12,73)	126,90 (12,03)	130,28 (12,58)
Медиана	122,85	133	126	128,65
Min, max	111,30, 135,30	106,30, 152,3	105,70, 161,30	110,30, 157,0
<b>Неделя 8–исходный уровень</b>				
Количество индивидуумов (N)	14	16	40	30
Среднее значение (SD)	-20,48 (17,95)	-30,30 (15,03)	-15,04 (10,86)	-13,42 (14,42)
Медиана	-21,85	-9,15	-14	-14,65
Min, max	-52,00, 8,70	-49,70, 4,00	-38,30, 3,40	-52,70, 13,70
<b>Результаты ANCOVA</b>				
P-значение		0,1419 <sup>a)</sup>	0,2616 <sup>b)</sup>	0,3264 <sup>c)</sup>

a) A5+L100+R20 (DM) по сравнению с A5+L100 (DM)

b) A5+L100+R20 (DM) по сравнению с A5+L100+R20 (без DM)

c) A5+L100+R20 (без DM) по сравнению с A5+L100 (без DM)

Как показано в таблице 1 и на ФИГ. 1, группа, которой вводили (A5+L100+R20), показала большее изменение (мм рт. ст.) в среднем sitSBP через 8 недель, чем группа, которой вводили (A5+L100). Из этого результата видно, что при введении всех из 5 мг амлодипина, 100 мг лозартана и 20 мг розувастатина эффект снижения уровня среднего sitSBP значительно увеличивается по сравнению с тем случаем, когда вводят только 5 мг амлодипина и 100 мг лозартана.

Кроме того, этот эффект был продемонстрирован как в группе пациентов с DM, так и в группе пациентов без DM, и было показано, что при сравнении группы, которой вводили (A5+L100+R20), с группой, которой вводили (A5+L100), диапазон изменения среднего sitSBP (мм рт. ст.) был более значительно увеличен в группе пациентов с DM. Из

этого результата видно, что при введении всех из 5 мг амлодипина, 100 мг лозартана и 20 мг розувастатина эффект значительного снижения среднего sitSBP еще больше усиливается и, таким образом, становится более значимым, особенно в группе пациентов с DM, по сравнению с тем случаем, когда вводят только 5 мг амлодипина и 100 мг лозартана. Кроме того, результаты PPS были схожи с результатами FAS.

Как в группе пациентов с DM, так и в группе пациентов без DM дополнительный эффект снижения артериального давления был более значительным в группе, которой вводили (A5+L100+R20), чем в группе, которой вводили (A5+L100). Кроме того, хотя в группе пациентов без DM не наблюдалось значимых различий в изменениях sitSBP (среднее значение  $\pm$  SD) при введении A5+L100+R20 и при введении A5+L100, т. е.  $-15,04 \pm 10,86$  мм рт. ст. и  $-13,42 \pm 14,42$  мм рт. ст., соответственно, группа пациентов с DM показала значительное различие в изменениях sitSBP (среднее значение  $\pm$  SD) при введении A5+L100+R20 и при введении A5+L1, т. е.  $-20,48 \pm 17,95$  мм рт. ст. и  $-13,30 \pm 15,03$  мм рт. ст., соответственно, в отношении снижения артериального давления. В частности, в случае группы, которой вводили A5+L100, изменение sitSBP, т. е. эффект снижения систолического артериального давления, было одинаково продемонстрировано в группе пациентов с DM и в группе пациентов без DM, тогда как при введении A5+L100+R20 группа пациентов с DM демонстрировала большее изменение sitSBP (среднее значение  $\pm$  SD), чем группа пациентов без DM, вследствие чего подтвердили, что группа пациентов с DM демонстрировала снижение систолического артериального давления в приблизительно 1,4 раза (в приблизительно 1,36 раза) больше по сравнению с группой пациентов без DM.

**Экспериментальный пример 2. Измерение снижения (мм рт. ст.) среднего диастолического артериального давления в положении сидя (sitDBP) в группе пациентов с DM по сравнению с группой пациентов без DM**

Измеряли изменения среднего sitDBP (мм рт. ст.) в группе, которой вводили 5 мг амлодипина, 100 мг лозартана и 20 мг розувастатина (A5+L100+R20) (экспериментальная группа) относительно исходного уровня через 8 недель. Каждый из экспериментальной группы и контроля включает группу пациентов с DM и группу пациентов без DM. Результаты приведены в таблице 2 ниже и на ФИГ. 2.

[Таблица 2]

sitDBP	DM		Без DM	
	A5+L100+R20 (N=14)	A5+L100 (N=16)	A5+L100+R20 (N=40)	A5+L100 (N=30)
<b>Исходный уровень</b>				
Количество индивидуумов (N)	14	16	40	30
Среднее значение (SD)	94,01 (7,95)	94,73 (9,66)	94,33 (6,68)	95,42 (5,54)
Медиана	91,85	93,5	96,15	95
Min, max	82,30, 108,70	80,30, 121,0	82,30, 107,70	85,70, 108,7
<b>Значение на неделе 8</b>				
Количество индивидуумов (N)	14	16	40	30
Среднее значение (SD)	83,33 (5,91)	86,24 (10,62)	85,25 (7,58)	87,64 (8,94)
Медиана	82	85,8	86,5	86,2
Min, max	73,70, 95,00	66,70, 113,0	70,00, 96,30	68,00, 105,3
<b>Неделя 8–исходный уровень</b>				
Количество индивидуумов (N)	14	16	40	30
Среднее значение (SD)	-10,69 (8,32)	-8,48 (7,52)	-9,07 (7,46)	-7,78 (9,45)
Медиана	-11,65	-9,15	-8,65	-8,5
Min, max	-21,70, 6,30	-21,30, 3,00	-29,30, 4,00	-25,70, 14,30
<b>Результаты ANCOVA</b>				
P-значение		0,3476 <sup>a)</sup>	0,3871 <sup>b)</sup>	0,319 <sup>c)</sup>

a) A5+L100+R20 (DM) по сравнению с A5+L100 (DM)

b) A5+L100+R20 (DM) по сравнению с A5+L100+R20 (без DM)

c) A5+L100+R20 (без DM) по сравнению с A5+L100 (без DM)

Как показано в таблице 2 и на ФИГ. 2, по сравнению с группой, которой вводили (A5+L100), группа, которой вводили (A5+L100+R20), показала большее изменение sitDBP (мм рт. ст.) через 8 недель. Из этого результата видно, что при введении 5 мг амлодипина, 100 мг лозартана и 20 мг розувастатина эффект снижения уровня среднего диастолического артериального давления более значительно увеличивается по сравнению с тем случаем, когда вводят только 5 мг амлодипина и 100 мг лозартана.

Кроме того, этот эффект был продемонстрирован как в группе пациентов с DM, так и в группе пациентов без DM, и было показано, что при сравнении группы, которой вводили (A5+L100+R20), с группой, которой вводили (A5+L100), диапазон изменения среднего sitDBP (мм рт. ст.) был более увеличен в группе пациентов с DM. В частности, подтвердили, что в группе пациентов с DM наблюдалось снижение диастолического артериального давления в приблизительно 1,2 раза (в приблизительно 1,18 раза) больше по сравнению с группой пациентов без DM.

Из этого результата видно, что при введении 5 мг амлодипина, 100 мг лозартана и

20 мг розувастатина эффект снижения уровня среднего диастолического артериального давления более значим в группе пациентов с DM по сравнению с тем случаем, когда вводят только 5 мг амлодипина и 100 мг лозартана. Кроме того, результаты PPS были также схожи с результатами FAS.

Из результатов, показанных в таблицах 1 и 2 выше и на ФИГ. 1 и 2, можно видеть, что эффект снижения как диастолического, так и систолического артериального давления более значительно увеличивается при совместном введении амлодипина, лозартана и розувастатина. Кроме того, эффект снижения артериального давления был более выражен в группе пациентов с DM. Кроме того, эффект снижения артериального давления был более увеличен в отношении среднего sitSBP, и, в частности, средний sitSBP в группе пациентов с DM был эффективно снижен.

### **Экспериментальный пример 3. Измерение показателя изменения уровня триглицеридов относительно исходного уровня через 4 недели и 8 недель**

Для сравнения различия в показателях изменения уровня триглицеридов (TG) относительно исходного уровня через 4 недели и 8 недель между группой, которой вводили A5+L100+R20 в качестве экспериментальной группы, и контролями, т. е. группой, которой вводили L100+R20, и группой, которой вводили A5+L100, проводили ковариационный анализ (ANCOVA), в котором каждую переменную оценки эффективности при исходном уровне корректировали с помощью ковариаты. Измеряли показатели изменения TG в группе, которой вводили A5+L100+R20, в группе, которой вводили L100+R20, и в группе, которой вводили A5+L100, относительно исходного уровня через 4 недели и 8 недель, оцененные в результате ковариационного анализа. Кроме того, измеряли показатель изменения TG в группе пациентов с DM по сравнению с группой пациентов без DM.

#### **(1) Анализ FAS**

Измеряли показатели (%) изменения TG относительно исходного уровня через 4 недели и 8 недель в FAS после введения лекарственного средства.

Во-первых, средние значения, определенные методом наименьших квадратов (LS), показателей изменения TG относительно исходного уровня через 4 недели в группе, которой вводили A5+L100+R20, и в группе, которой вводили A5+L100, которые оценивали в результате ковариационного анализа, составляли  $-31,33 \pm 4,60\%$  и  $4,78 \pm 4,98\%$  соответственно, в группе, которой вводили A5+L100+R20, наблюдался более высокий показатель изменения TG, чем в группе, которой вводили A5+L100, и это различие было статистически значимым ( $p < 0,0001$ ). Кроме того, средние значения,

определенные методом LS, показателей изменения TG относительно исходного уровня через 4 недели в группе, которой вводили A5+L100+R20, и в группе, которой вводили L100+R20, составляли  $-28,92 \pm 4,04\%$  и  $-17,43 \pm 4,53\%$  соответственно ( $p=0,0622$ ).

Кроме того, средние значения, определенные методом LS, показателей изменения TG относительно исходного уровня через 8 недель в группе, которой вводили A5+L100+R20, и в группе, которой вводили A5+L100, оцененные в результате ковариационного анализа, составляли  $-21,77 \pm 5,03\%$  и  $2,21 \pm 5,45\%$  соответственно. В группе, которой вводили A5+L100+R20, наблюдался более высокий показатель изменения TG, чем в группе, которой вводили A5+L100, и это различие было статистически значимым ( $p=0,0018$ ).

## **(2) Анализ PPS**

Измеряли показатели (%) изменения TG относительно исходного уровня, оцененные в результате ковариационного анализа, через 4 недели и 8 недель в PPS после введения лекарственного средства, и результаты показаны в таблицах 3 и 4 ниже.

В таблице 3 показаны показатели (%) изменения TG в PPS относительно исходного уровня через 4 недели после введения лекарственного средства.

[Таблица 3]

Триглицерид	A5+L100+R20 (N=50)	A5+L100 (N=41)	L100+R20 (N=40)
<b>Исходный уровень</b>			
Количество индивидуумов (N)	50	41	40
Среднее значение (SD)	175,44 (67,76)	196,61 (80,83)	163,03 (74,62)
Медиана	156,50	182,00	153,50
Min, max	78,00, 398,00	72,00, 351,00	54,00, 366,00
<b>Значение на неделе 4</b>			
Количество индивидуумов (N)	50	41	40
Среднее значение (SD)	117,68 (51,94)	191,20 (103,90)	125,00 (57,39)
Медиана	97,00	195,00	116,00
Min, max	58,00, 248,00	59,00, 556,00	46,00, 322,00
<b>Неделя 4–исходный уровень</b>			
Количество индивидуумов (N)	50	41	40
Среднее значение (SD)	-57,76 (56,79)	-5,41 (87,86)	-38,03 (72,47)
Медиана	-54,00	-12,00	-30,00
Min, max	-190,00, 87,00	-207,00, 327,00	-182,00, 138,00
<b>% неделя 4–исходный уровень</b>			
Количество индивидуумов (N)	50	41	40
Среднее значение (SD)	-29,71 (25,29)	-0,34 (38,77)	-14,28 (40,37)
Медиана	-32,16	-5,88	-23,99
Min, max	-73,52, 56,86	-60,88, 142,79	-77,45, 123,21
<b>Результат 1 ANCOVA</b>			
Среднее значение, определенное методом LS (SE)	-30,64 (4,46)	0,80 (4,93)	
Среднее значение различия, определенное методом LS (SE)	-31,45 (6,69)	-	
95% доверительный интервал среднего значения различия	(-44,73, -18,16)	-	
P-значение	<0,0001	-	
<b>Результат 2 ANCOVA</b>			
Среднее значение, определенное методом LS (SE)	-28,62 (4,23)		-15,64 (4,74)
Среднее значение различия, определенное методом LS (SE)	-12,98 (6,36)		-
95% доверительный интервал среднего значения различия	(-25,63, -0,33)		-
P-значение	0,0444		-
<b>Результат 1 ANCOVA: A5+L100+R20 по сравнению с A5+L100</b>			
<b>Результат 2 ANCOVA: A5+L100+R20 по сравнению с A5+L100</b>			

Как показано в таблице 3 выше, средние значения, определенные методом LS, показателей изменения TG относительно исходного уровня через 4 недели в группе, которой вводили A5+L100+R20, и в группе, которой вводили A5+L100, которые оценивали в результате ковариационного анализа, составляли  $-30,64 \pm 4,46\%$  и  $0,80 \pm 4,93\%$  соответственно, в группе, которой вводили A5+L100+R20, наблюдался более высокий показатель изменения TG, чем в группе, которой вводили A5+L100, и это

различие было статистически значимым ( $p < 0,0001$ ). Кроме того, средние значения, определенные методом LS, показателей изменения TG относительно исходного уровня через 4 недели в группе, которой вводили A5+L100+R20, и в группе, которой вводили L100+R20, составляли  $-28,62 \pm 4,23\%$  и  $-15,64 \pm 4,74\%$  соответственно, и это различие было статистически значимым ( $p = 0,0444$ ).

В таблице 4 показаны показатели (%) изменения TG в PPS относительно исходного уровня через 8 недель после введения лекарственного средства.

[Таблица 4]

Триглицериды	A5+L100+R20 (N=50)	A5+L100 (N=41)	L100+R20 (N=40)
<b>Исходный уровень</b>			
Количество индивидуумов (N)	50	41	40
Среднее значение (SD)	175,44 (67,76)	196,61 (80,83)	163,03 (74,62)
Медиана	156,50	182,00	153,50
Min, max	78,00, 398,00	72,00, 351,00	54,00, 366,00
<b>Значение на неделе 8</b>			
Количество индивидуумов (N)	50	41	40
Среднее значение (SD)	129,30 (54,27)	174,17 (91,88)	117,05 (57,66)
Медиана	116,00	152,00	94,50
Min, max	50,00, 303,00	60,00, 542,00	43,00, 259,00
<b>Неделя 8–исходный уровень</b>			
Количество индивидуумов (N)	50	41	40
Среднее значение (SD)	-46,14 (65,57)	-22,44 (89,35)	-45,98 (70,81)
Медиана	-43,50	-21,00	-38,50
Min, max	-205,00, 167,00	-225,00, 197,00	-209,00, 110,00
<b>% неделя 8–исходный уровень</b>			
Количество индивидуумов (N)	50	41	40
Среднее значение (SD)	-21,22 (34,97)	-5,35 (38,48)	-20,58 (40,52)
Медиана	-24,74	-16,67	-30,51
Min, max	-67,50, 122,79	-66,18, 80,00	-65,79, 135,80
<b>Результат 1 ANCOVA</b>			
Среднее значение, определенное методом LS (SE)	-23,06 (4,82)	-3,11 (5,33)	
Среднее значение различия, определенное методом LS (SE)	-19,94 (7,22)	-	
95% доверительный интервал среднего значения различия	(-34,29, -5,60)	-	
P-значение	0,007	-	
<b>Результат 2 ANCOVA</b>			
Среднее значение, определенное методом LS (SE)	-20,05 (4,89)		-22,05 (5,47)
Среднее значение различия, определенное методом LS (SE)	2,00 (7,36)		-
95% доверительный интервал среднего значения различия	(-12,63, 16,62)		-
P-значение	0,7865		-
<b>Результат 1 ANCOVA: A5+L100+R20 по сравнению с A5+L100</b>			
<b>Результат 2 ANCOVA: A5+L100+R20 по сравнению с A5+L100</b>			

Как показано в таблице 4, средние значения, определенные методом LS, показателей изменения TG относительно исходного уровня через 8 недель в группе, которой вводили A5+L100+R20, и в группе, которой вводили A5+L100, которые оценивали в результате ковариационного анализа, составляли  $-23,06 \pm 4,82\%$  и  $-3,11 \pm 5,33\%$  соответственно, и в группе, которой вводили A5+L100+R20, наблюдался более высокий показатель изменения TG, чем в группе, которой вводили A5+L100, и это значение было статистически значимым ( $p=0,007$ ).

Как показано в таблицах 3 и 4 выше, по сравнению с группой, которой вводили L100+R20, и группой, которой вводили A5+L100, группа, которой вводили A5+L100+R20, показала значительное различие в показателе изменения TG. Исходя из этого результата, подтвердили, что при введении 5 мг амлодипина, 100 мг лозартана и 20 мг розувастатина показатель изменения TG был более значительно снижен, и было показано статистически значимое различие по сравнению с тем случаем, когда вводили только 100 мг лозартана и 20 мг розувастатина, или когда вводили только 5 мг амлодипина и 100 мг лозартана.

### **(3) Анализ показателя изменения TG в группе пациентов с DM по сравнению с группой пациентов без DB**

Измеряли показатели (%) изменения TG относительно исходного уровня через 8 недель после введения A5+L100+R20 или L100+R20 в группах пациентов с диабетом или без него, и результаты показаны в таблице 5 ниже.

[Таблица 5]

Триглицерид	Группа пациентов с DM		Группа пациентов без DM	
	A5+L100+R20 (N=14)	L100+R20 (N=12)	A5+L100+R20 (N=40)	L100+R20 (N=31)
<b>Исходный уровень</b>				
Количество индивидуумов (N)	14	12	40	31
Среднее значение (SD)	201,07 (91,59)	144,08 (63,13)	166,63 (52,82)	168,58 (76,37)
Медиана	173,00	130,5	159,00	165
Min, max	102,00, 398,00	54,00, 235,00	78,00, 328,00	81,00, 366,00
<b>Значение на неделе 8</b>				
Количество индивидуумов (N)	14	12	40	31
Среднее значение (SD)	134,57 (47,38)	107,67 (41,55)	130,80 (56,36)	119,90 (62,03)
Медиана	113,00	95,5	122,50	97
Min, max	82,00, 237,00	67,00, 206,0	50,00, 303,00	43,00, 259,00
<b>Неделя 8–исходный уровень</b>				
Количество индивидуумов (N)	14	12	40	31
Среднее значение (SD)	-66,50 (66,65)	-36,42 (63,95)	-35,83 (63,92)	-48,68 (70,61)
Медиана	-36,5	-29,5	-44,00	-39
Min, max	-205,0, 30,00	-150,0, 26,00	-141,00, 167,00	-209,0, 110,00
<b>% неделя 8–исходный уровень</b>				
Количество индивидуумов (N)	14	12	40	31
Среднее значение (SD)	-27,75 (21,03)	-14,41 (34,98)	-16,98 (39,39)	-23,60 (40,89)
Медиана	-24,1	-20,1	-24,49	-35,21
Min, max	-59,41, 23,81	-65,79, 27,08	-67,50, 122,79	-65,69, 135,80
<b>Результаты ANCOVA</b>				
P-значение		0,9381 <sup>a)</sup>	0,7349 <sup>b)</sup>	0,4987 <sup>c)</sup>

a) A5+L100+R20 (DM) по сравнению с L100+R20 (DM)

b) A5+L100+R20 (DM) по сравнению с A5-L100+R20 (без DM)

c) A5+L100+R20 (без DM) по сравнению с L100+R20 (без DM)

Как показано в таблице 5, когда группу пациентов с DM сравнивали с группой пациентов без DM, в группе пациентов с DM наблюдалось более значительное снижение показателя (%) изменения TG при введении A5+L100+R20 по сравнению с тем случаем, когда вводили L100+R20.

В частности, в группе пациентов без DM показатели (%) изменения TG (среднее

значение  $\pm$  SD) составляли  $-23,60 \pm 40,89\%$  и  $-16,98 \pm 39,39\%$  при введении L100+R20 и при введении A5+L100+R20, соответственно, что является довольно небольшим снижением, и не было показано большего снижения TG при дополнительном введении амлодипина, в то время как в группе пациентов с DM показатели (%) изменения TG (среднее значение  $\pm$  SD) составляли  $-14,41 \pm 34,98\%$  и  $-27,75 \pm 21,03\%$  при введении L100+R20 и A5+L100+R20, соответственно, что является значительно большим снижением TG при дополнительном введении амлодипина. На основании этих результатов подтвердили, что при введении A5+L100+R20 в группе пациентов с DM наблюдалось большее снижение TG, чем при введении L100+R20, что указывает на увеличение эффекта регуляции TG по сравнению с группой пациентов без DM.

#### **Экспериментальный пример 4. Измерение показателя нормализации артериального давления в соответствии с руководствами JNC VII**

Критерий Кохрана-Мантеля-Хензеля (СМН) с использованием исходных категорий риска возникновения сердечно-сосудистого заболевания в качестве страт использовали для показателей нормализации артериального давления в соответствии с руководствами JNC VII через 4 недели и 8 недель после введения лекарственного средства клинического испытания, а также дополнительно использовали критерий Пирсона или точный критерий Фишера для каждой категории риска возникновения сердечно-сосудистого заболевания для сравнения между группами, которым вводили лекарственное средство. Категории риска возникновения сердечно-сосудистого заболевания были классифицированы таким же образом, как описано выше в настоящем описании. То есть случай, в котором число факторов риска развития СНД составляло 0 или 1, классифицировали в группу А, случай, в котором число факторов риска развития СНД составляло 2 или больше, а риск развития сердечно-сосудистого заболевания в течение 10 лет составлял 10-20%, классифицировали в группу В, а случай, в котором СНД/эквиваленты риска развития СНД или риск развития сердечно-сосудистого заболевания в течение 10 лет превышал 20%, классифицировали в группу С.

##### **(1) Анализ показателя нормализации артериального давления в FAS**

Стандарт нормализации артериального давления в соответствии с руководствами JNC VII основан на "sitSBP/sitDBP < 140/90 мм рт. ст." для групп риска возникновения сердечно-сосудистого заболевания А и В, и основан на "sitSBP/sitDBP < 130/80 мм рт. ст." для группы С. Эти результаты показаны в таблицах 6 и 7 ниже. В таблицах 6 и 7 ниже процент (%) основан на субъектах в каждой группе, которой вводили лекарственное средство. Что касается р-значения, а) обозначает критерий Пирсона; б) обозначает точный

критерий Фишера; и с) обозначает критерий Кохрана-Мантеля-Хензеля.

[Таблица 6]

	A5+L100+R20 (N=54) N (%)	A5+L100 (N=46) N (%)	L100+R20 (N=43) N (%)
<b>Фактор риска 0~1, количество индивидуумов (N) (%)</b>			
Да	3 (60,00%)	2 (66,67%)	1 (33,33%)
Нет	2 (40,00%)	1 (33,33%)	2 (66,67%)
Р-значение		1,0000 <sup>b)</sup>	1,0000 <sup>b)</sup>
<b>Фактор риска <math>\geq 2</math> и риск развития в течение 10 лет <math>\leq 20\%</math>, количество индивидуумов (N) (%)</b>			
Да	11 (61,11%)	9 (52,94%)	3 (23,08%)
Нет	7 (38,89%)	8 (47,06%)	10 (76,92%)
Р-значение		0,6254 <sup>a)</sup>	0,0357 <sup>a)</sup>
<b>СНД/эквиваленты риска развития СНД или риск развития в течение 10 лет <math>&gt; 20\%</math>, количество индивидуумов (N) (%)</b>			
Да	6 (19,35%)	2 (7,69%)	0 (0,00%)
Нет	25 (80,65%)	24 (92,31%)	27 (100,00%)
Р-значение		0,2690 <sup>b)</sup>	0,0255 <sup>b)</sup>
<b>Всего, количество индивидуумов (N) (%)</b>			
Да	20 (37,04%)	13 (28,26%)	4 (9,30%)
Нет	34 (62,96%)	33 (71,74%)	39 (90,70%)
<b>Критерий Кохрана-Мантеля-Хензеля</b>			
Р-значение <sup>c)</sup>		0,2883	0,0017

Эталон: процент рассчитан исходя из субъектов в каждой группе обработки.

Р-значение: а) критерий Пирсона; б) точный критерий Фишера; с) критерий Кохрана-Мантеля-Хензеля.

В таблице 6 выше показаны показатели достижения нормализации артериального давления в FAS на неделе 4 в соответствии с категорией риска возникновения сердечно-сосудистого заболевания.

Как показано в таблице 6, в случае числа факторов риска от 0 до 1 (фактор риска 0-1) показатели нормализации артериального давления для каждой группы риска возникновения сердечно-сосудистого заболевания через 4 недели после введения лекарственного средства составляли 60,00% (3/5 человек) в группе, которой вводили A5+L100+R20, 66,67% (2/3 человек) в группе, которой вводили A5+L100, и 33,33% (1/3 человек) в группе, которой вводили L100+R20. Кроме того, в тех случаях, когда число факторов риска составляло 2 или больше (фактор риска  $\geq 2$ ), и в течение 10 лет существовал риск развития сердечно-сосудистого заболевания, показатели нормализации артериального давления составляли 61,11% (11/18 человек) для группы, которой вводили A5+L100+R20, 52,94% (9/17 человек) для группы, которой вводили A5+L100, и 23,08% (3/13 человек) для группы, которой вводили L100+R20, и в случаях, когда СНД/эквиваленты риска развития СНД или риск развития сердечно-сосудистого

заболевания в течение 10 лет были выше 20% (CHD/эквиваленты риска развития CHD или риск в течение 10 лет > 20%), показатели нормализации артериального давления составляли 19,35% (6/31 человека) для группы, которой вводили A5+L100+R20, 7,69% (2/26 человек) для группы, которой вводили A5+L100, и 0,00% (0/27 человек) для группы, которой вводили L100+R20.

Через 4 недели после введения лекарственного средства для клинического испытания показатели нормализации артериального давления в соответствии с руководствами JNC VII составляли 37,04% (20/54 человек) для группы, которой вводили A5+L100+R20, 28,26% (13/46 человек) для группы, которой вводили A5+L100, и 9,30% (4/43 человек) для группы, которой вводили L100+R20. Подтвердили статистически значимое различие в показателях нормализации артериального давления в соответствии с исходной категорией риска возникновения сердечно-сосудистого заболевания между группой, которой вводили A5+L100+R20, и группой, которой вводили L100+R20 ( $p=0,0017$ ).

[Таблица 7]

	A5+L100+R20 (N=54) N (%)	A5+L100 (N=46) N (%)	L100+R20 (N=43) N (%)
Фактор риска 0-1, количество индивидуумов (N) (%)			
Да	4 (80,00%)	2 (66,67%)	2 (66,67%)
Нет	1 (20,00%)	1 (33,33%)	1 (33,33%)
P-значение		1,0000 <sup>b)</sup>	1,0000 <sup>b)</sup>
Фактор риска $\geq 2$ и риск развития в течение 10 лет $\leq 20\%$ , количество индивидуумов (N) (%)			
Да	14 (77,78%)	11 (64,71%)	4 (30,77%)
Нет	4 (22,22%)	6 (35,29%)	9 (69,23%)
P-значение		0,4705 <sup>b)</sup>	0,0089 <sup>a)</sup>
CHD/эквиваленты риска развития CHD или риск развития в течение 10 лет > 20%, количество индивидуумов (N) (%)			
Да	9 (29,03%)	5 (19,23%)	1 (3,70%)
Нет	22 (70,97%)	21 (80,77%)	26 (96,30%)
P-значение		0,3919 <sup>a)</sup>	0,0142 <sup>b)</sup>
Всего, количество индивидуумов (N) (%)			
Да	27 (50,00%)	18 (39,13%)	7 (16,28%)
Нет	27 (50,00%)	28 (60,87%)	36 (83,72%)
Критерий Кохрана-Мантеля-Хензеля			
P-значение <sup>c)</sup>		0,2096	0,0004

Эталон: процент рассчитан исходя из субъектов в каждой группе обработки.

P-значение: а) критерий Пирсона; б) точный критерий Фишера; с) критерий Кохрана-Мантеля-Хензеля.

В таблице 7 выше показаны показатели достижения нормализации артериального давления в FAS на неделе 8 в соответствии с категорией риска возникновения сердечно-

сосудистого заболевания.

Как показано в таблице 7 выше, в тех случаях, когда число факторов риска составляло от 0 до 1, показатели нормализации артериального давления для каждой группы риска возникновения сердечно-сосудистого заболевания через 8 недель после введения лекарственного средства, как было показано, составляли 80,00% (4/5 человек) для группы, которой вводили A5+L100+R20, 66,67% (2/3 человек) для группы, которой вводили A5+L100, и 66,67% (2/3 человек) для группы, которой вводили L100+R20. Кроме того, в тех случаях, когда число факторов риска составляло 2 или больше (фактор риска  $\geq 2$ ), и риск развития сердечно-сосудистого заболевания в течение 10 лет составлял 20% или меньше, показатели нормализации артериального давления, как было показано, составляли 77,78% (14/18 человек) для группы, которой вводили A5+L100+R20, 64,71% (11/17 человек) для группы, которой вводили A5+L100, и 30,77% (4/13 человек) для группы, которой вводили L100+R20, и в случае, когда СНД/эквиваленты риска развития СНД или риск развития сердечно-сосудистого заболевания в течение 10 лет были выше 20%, показатели нормализации артериального давления составляли, как было показано, 29,03% (9/31 человека) для группы, которой вводили A5+L100+R20, 19,23% (5/26 человек) для группы, которой вводили A5+L100, и 3,70% (1/27 человек) для группы, которой вводили L100+R20.

## **(2) Анализ показателя нормализации артериального давления в соответствии с категорией риска возникновения сердечно-сосудистого заболевания**

Группы риска возникновения сердечно-сосудистого заболевания у субъектов данного клинического испытания состояли из группы А: 11 человек (7,69%), группы В: 48 человек (33,57%) и группы С: 84 человека (58,74%), вследствие чего подтвердили, что 50% или более субъектов относились к группе С. Принимая во внимание тот факт, что в то время как стандартом нормализации артериального давления в группах А и В было sitSBP/sitDBP < 140/90 мм рт. ст., стандартом нормализации артериального давления в группе С было sitSBP/sitDBP < 130/80 мм рт. ст., показатели нормализации артериального давления в группах А и В (фактор риска от 0 до 1 или фактор риска  $\geq 2$  и риск в течение 10 лет  $\leq 20\%$ ) и группе С (СНД/эквиваленты риска развития СНД или риск в течение 10 лет  $> 20\%$ ) анализировали отдельно.

В результате изучения показателей нормализации артериального давления в группах А и В и в группе С в соответствии с категорией риска возникновения сердечно-сосудистого заболевания через 4 недели после введения лекарственного средства для клинического испытания в группах А и В, показатели нормализации артериального

давления составляли 60,87% (14/23 человек) для группы, которой вводили A5+L100+R20, 55,00% (11/20 человек) для группы, которой вводили A5+L100, и 25,00% (4/16 человек) для группы, которой вводили L100+R20, в группе С показатели нормализации артериального давления составляли 19,35% (6/31 человека) для группы, которой вводили A5+L100+R20, 7,69% (2/26 человек) для группы, которой вводили A5+L100, и 0,00% (0/27 человек) для группы, которой вводили L100+R20, вследствие чего подтвердили, что показатель нормализации артериального давления в группе С был относительно ниже, чем в группах А и В.

Когда показатели нормализации артериального давления через 8 недель после введения лекарственного средства для клинического испытания групп А и В и группы С в соответствии с категорией риска возникновения сердечно-сосудистого заболевания сравнивались друг с другом, в группах А и В показатели нормализации артериального давления составляли 78,26% (18/23 человек) для группы, которой вводили A5+L100+R20, 65,00% (13/20 человек) для группы, которой вводили A5+L100, и 37,50% (6/16 человек) для группы, которой вводили L100+R20, и в группе С показатели нормализации артериального давления составляли 29,03% (9/31 человека) для группы, которой вводили A5+L100+R20, 19,23% (5/26 человек) для группы, которой вводили A5+L100, и 3,70% (1/27 человек) для группы, которой вводили L100+R20.

Следовательно, показатель нормализации артериального давления был относительно ниже в группе С, чем в группах А и В, что, как предполагается, связано с тем, что группа С демонстрирует высокий исходный уровень среднего артериального давления, и, следовательно, контроль артериального давления затруднен. В целом, во всех из группы А и В и группы С в соответствии с категорией риска возникновения сердечно-сосудистого заболевания, группа, которой вводили A5+L100+R20, показала более высокий показатель нормализации артериального давления, чем группа, которой вводили A5+L100, или группа, которой вводили L100+R20.

### **(3) Анализ показателя нормализации артериального давления у пациентов с DM**

Анализировали показатели, при которых нормализация артериального давления была достигнута через 8 недель после введения A5+L100+R20, A5+L100 или L100+R20 в группе пациентов с DM, и результаты показаны в таблице 8 ниже.

[Таблица 8]

Доля субъектов, достигших контроля артериального давления на неделе 8 (сахарный диабет), FAS

	A5+L100+R20 (N=14) N (%)	A5+L100 (N=16) N (%)	L100+R20 (N=12) N (%)
Всего, количество индивидуумов (N) (%)			
Да	3 (21,43%)	3 (18,75%)	0 (0,00%)
Нет	11 (78,57%)	13 (81,25%)	12 (100,00%)

Как показано в таблице 8, в группе пациентов с ДМ показатель нормализации артериального давления составлял 21,43% (3/14 человек) при введении A5+L100+R20, 18,75% (3/16 человек) при введении A5+L100 и 0,00% (0/12 человек) при введении L100+R20. Исходя из этого результата, подтвердили, что в группе пациентов с ДМ показатель нормализации артериального давления был выше при введении A5+L100+R20, чем при введении A5+L100 или L100+R20.

**Экспериментальный пример 5. Измерение процента субъектов испытания, достигших целевого для лечения уровня LDL-C в соответствии с руководствами NCEP ATP III и достигших нормализации артериального давления в соответствии с руководствами JNC VII**

Критерий Кохрана-Мантеля-Хензеля (СМН) использовали на проценте субъектов испытания, достигших целевого для лечения уровня LDL-C в соответствии с руководствами NCEP ATP III и достигших нормализации артериального давления в соответствии с руководствами JNC VII через 4 недели или 8 недель после введения лекарственного средства для клинического испытания, для сравнения групп, которым вводили лекарственное средство. Кроме того, использовали критерий Пирсона или точный критерий Фишера для сравнения целевого для лечения уровня LDL-C и показателей нормализации артериального давления групп, которым вводили лекарственное средство.

**(1) Анализ LDL-C и показателя нормализации артериального давления в FAS**

Через 4 недели после введения лекарственного средства для клинического испытания процент субъектов испытания, достигших целевого для лечения уровня LDL-C в соответствии с руководствами NCEP ATP III и достигших нормализации артериального давления в соответствии с руководствами JNC VII, как было показано, составлял 35,19% (19/54 человек) при введении A5+L100+R20, 0,00% (0/46 человек) при введении A5+L100 и 9,30% (4/43 человек) при введении L100+R20, вследствие чего подтвердили, что показатель нормализации артериального давления был намного выше в группе, которой вводили A5+L100+R20, чем в двух других группах, которым вводили лекарственное

средство, и это различие было статистически значимым (A5+L100+R20 по сравнению с A5+L100:  $p < 0,0001$ , A5+L100+R20 по сравнению с L100+R20:  $p = 0,0028$ ).

Кроме того, через 8 недель после введения лекарственного средства для клинического испытания процент субъектов испытания, достигших целевого для лечения уровня LDL-C и достигших нормализации артериального давления, так же, как было показано, составлял 48,15% (26/54 человек) для группы, которой вводили A5+L100+R20, 8,70% (4/46 человек) для группы, которой вводили A5+L100, и 16,28% (7/43 человек) для группы, которой вводили L100+R20, вследствие чего подтвердили, что группа, которой вводили A5+L100+R20, показывала более высокий показатель достижения цели лечения, чем две другие группы, которым вводили лекарственное средство, и это различие было статистически значимым (A5+L100+R20 по сравнению с A5+L100:  $p < 0,0001$ , A5+L100+R20 по сравнению с L100+R20:  $p = 0,0007$ ). Подтвердили, что процент субъектов испытания, достигших целевого для лечения уровня LDL-C и достигших нормализации артериального давления через 8 недель после введения лекарственного средства для клинического испытания, был выше, чем через 4 недели после введения лекарственного средства для клинического испытания.

На основании этих результатов подтвердили, что группа, которой вводили A5+L100+R20, демонстрировала более превосходный эффект лечения дислипидемии и гипертензии, чем группа, которой вводили A5+L100 или L100+R20.

## **(2) Анализ показателей достижения целевого для лечения уровня LDL-C и нормализации артериального давления в группе пациентов с DM.**

Анализировали процент субъектов испытания, достигших целевого для лечения уровня LDL-C и достигших нормализации артериального давления через 8 недель после введения A5+L100+R20, A5+L100 или L100+R20 в группе пациентов с DM, и результаты показаны в таблице 9 ниже.

[Таблица 9]

Доля субъектов, достигших целевых уровней LDL-C и контроля артериального давления на неделе 8 (сахарный диабет), FAS

	A5+L100+R20 (N=14) N (%)	A5+L100 (N=16) N (%)	L100+R20 (N=12) N (%)
Всего, количество индивидуумов (N) (%)			
Да	3 (21,43%)	3 (18,75%)	0 (0,00%)
Нет	11 (78,57%)	13 (81,25%)	12 (100,00%)

Как показано в таблице 9, в группе пациентов с DM показатель нормализации артериального давления составлял 21,43% (3/14 человек) при введении A5+L100+R20, 18,75% (3/16 человек) при введении A5+L100 и 0,00% (0/12 человек) при введении

L100+R20. Исходя из этих результатов, подтвердили, что в группе пациентов с DM при введении A5+L100+R20 были достигнуты более высокие показатели достижения целевого для лечения уровня LDL-C и нормализации артериального давления, чем при введении A5+L100 или L100+R20.

[Описание сокращений]

A5: амлодипин (A) 5 мг

L100: лозартан (L) 100 мг

R20: розувастатин (R) 20 мг

sitDBP: диастолическое артериальное давление в положении сидя

sitSBP: систолическое артериальное давление в положении сидя

DM: группа пациентов с сахарным диабетом

без DM: группа пациентов без DM

LDL-C: холестерин липопротеинов низкой плотности

TG: триглицериды

Hb1Ac: гликированный гемоглобин (Hb) A1c

### **Промышленная применимость**

Как очевидно из вышеприведенного описания, фармацевтическая композиция, содержащая амлодипин, лозартан и розувастатин, в соответствии с вариантом осуществления обладает превосходным эффектом контроля артериального давления и улучшения уровней липидов при сердечно-сосудистом заболевании, сопровождающемся диабетом, и особенно у пациентов одновременно с гипертензией и дислипидемией, сопровождающимися диабетом, оказывает превосходный эффект улучшения артериального давления и уровня липидов. Фармацевтическая композиция обладает превосходными эффектами в отношении лечения или предупреждения гипертензии и дислипидемии, сопровождающихся диабетом, когда амлодипин или его фармацевтически приемлемая соль, лозартан или его фармацевтически приемлемая соль и розувастатин или его фармацевтически приемлемая соль вводятся одновременно, по сравнению с тем, когда каждый ингредиент вводится по отдельности, или когда вводится любой из них или только комбинация двух из них. Кроме того, фармацевтическая композиция эффективно снижает среднее систолическое артериальное давление в положении сидя и среднее диастолическое артериальное давление в группе пациентов с DM, эффективно снижает повышенный уровень TG и демонстрирует превосходные уровни нормализации артериального давления и достижения целевого для лечения уровня LDL-C.

Комбинированный препарат в соответствии с вариантом осуществления может

повысить удобство медикаментозного лечения и приверженность пациентов к медикаментозному лечению и может снизить затраты на лекарственные препараты. Кроме того, комбинированный препарат является эффективным для предупреждения или лечения сердечно-сосудистого заболевания у пациента с диабетом, который должен принимать как терапевтическое средство для лечения гипертензии, так и терапевтическое средство для лечения дислипидемии.

Хотя один или несколько вариантов осуществления были описаны со ссылкой на графические материалы, специалистам средней квалификации в данной области техники будет понятно, что в них могут быть внесены различные изменения в форме и деталях без отступления от сущности и объема настоящего изобретения, определенных в нижеследующей формуле изобретения.

Следует понимать, что варианты осуществления, описанные в данном документе, должны рассматриваться только в описательном смысле, а не в целях ограничения. Описания признаков или аспектов в каждом варианте осуществления обычно должны рассматриваться как пригодные для других аналогичных признаков или аспектов в других вариантах осуществления.

### Формула изобретения

1. Фармацевтическая композиция для предупреждения или лечения сердечно-сосудистого заболевания, сопровождающегося диабетом, при этом фармацевтическая композиция содержит амлодипин или его фармацевтически приемлемую соль, лозартан или его фармацевтически приемлемую соль и розувастатин или его фармацевтически приемлемую соль.

2. Фармацевтическая композиция по п. 1, где сердечно-сосудистое заболевание, сопровождающееся диабетом, включает случай, предусматривающий одновременно диабет и по меньшей мере одно сердечно-сосудистое заболевание, выбранное из гипертензии, дислипидемии, стенокардии, артериоспазма, сердечной аритмии, кардиомегалии, инфаркта головного мозга, застойной сердечной недостаточности и инфаркта миокарда.

3. Фармацевтическая композиция по п. 1, где сердечно-сосудистое заболевание, сопровождающееся диабетом, включает заболевание, удовлетворяющее по меньшей мере одному условию, выбранному из следующих:

(1) уровень глюкозы в плазме крови  $\geq 126$  мг/дл после воздержания от приема пищи в течение 8 часов или больше,

(2) уровень глюкозы в плазме крови в случайный момент времени  $\geq 200$  мг/дл в дополнение к по меньшей мере одному симптому, выбранному из полиурии, полидипсии, полифагии, чувства голода и потери веса тела по неустановленной причине,

(3) уровень глюкозы в плазме крови  $\geq 200$  мг/дл через 2 часа после перорального приема 75 г глюкозы в ходе теста на толерантность к ней и

(4) уровень гликированного гемоглобина (HbA1c)  $\geq 6,5\%$ ,  
при одновременном удовлетворении по меньшей мере одного из следующих условий:

(a) систолическое артериальное давление в положении сидя (sitSBP)  $\geq 140$  мм рт. ст.,

(b) диастолическое артериальное давление в положении сидя (sitDBP)  $\geq 90$  мм рт. ст.,

(c) концентрация LDL-холестерина в крови (LDL-C)  $\geq 130$  мг/дл,

(d) концентрация HDL-холестерина (HDL-C) в крови  $< 60$  мг/дл,

(e) концентрация триглицеридов в крови  $\geq 150$  мг/дл, и

(f) концентрация общего холестерина  $> 200$  мг/дл.

4. Фармацевтическая композиция по п. 1, где сердечно-сосудистое

заболевание, сопровождающееся диабетом, включает случай, предусматривающий одновременно диабет и по меньшей мере одно сердечно-сосудистое заболевание, выбранное из гипертензии и дислипидемии.

5. Фармацевтическая композиция по п. 1, где сердечно-сосудистое заболевание, сопровождающееся диабетом, представляет собой диабетическую гипертензию.

6. Фармацевтическая композиция по п. 1 или п. 5, где фармацевтическая композиция характеризуется дополнительным снижением систолического артериального давления в положении сидя в 1,3 раза или больше при сердечно-сосудистом заболевании, сопровождающемся диабетом, по сравнению с сердечно-сосудистым заболеванием, не сопровождающимся диабетом.

7. Фармацевтическая композиция по п. 1, где по отношению к общему количеству фармацевтической композиции количество амлодипина или его фармацевтически приемлемой соли находится в диапазоне от приблизительно 5 мг до приблизительно 10 мг в пересчете на форму свободного основания амлодипина, количество лозартана или его фармацевтически приемлемой соли находится в диапазоне от приблизительно 45 мг до приблизительно 100 мг в пересчете на форму свободной кислоты лозартана, а количество розувастатина или его фармацевтически приемлемой соли находится в диапазоне от приблизительно 5 мг до приблизительно 20 мг в пересчете на форму свободной кислоты розувастатина.

8. Фармацевтическая композиция по п. 1, где фармацевтическая композиция вводится один раз в день.

9. Фармацевтическая композиция по п. 1, где в качестве суточной дозы фармацевтической композиции количество амлодипина или его фармацевтически приемлемой соли составляет 5 мг в пересчете на форму свободного основания амлодипина, количество лозартана или его фармацевтически приемлемой соли составляет 100 мг в пересчете на форму свободной кислоты лозартана, а количество розувастатина или его фармацевтически приемлемой соли составляет 20 мг в пересчете на форму свободной кислоты розувастатина, причем количества представлены в пересчете на общее количество фармацевтической композиции.

10. Фармацевтическая композиция по п. 1, где фармацевтическая композиция содержит амлодипина камсилат, лозартан калия и розувастатин кальция.

11. Фармацевтическая композиция по п. 1, где амлодипин или его фармацевтически приемлемая соль, лозартан или его фармацевтически приемлемая соль и

розувастатин или его фармацевтически приемлемая соль совместно вводятся одновременно или последовательно.

12. Фармацевтическая композиция по п. 1, где амлодипин или его фармацевтически приемлемая соль, лозартан или его фармацевтически приемлемая соль и розувастатин или его фармацевтически приемлемая соль вводятся в одной лекарственной форме, содержащей все из вышеуказанных ингредиентов, или вводятся по отдельности в нескольких лекарственных формах, содержащих соответствующие ингредиенты.

13. Фармацевтическая композиция по п. 1, дополнительно содержащая одно или несколько других лекарственных средств для предупреждения или лечения сердечно-сосудистого заболевания, выбранного из блокатора кальциевых каналов (ССВ), блокатора рецептора ангиотензина II (ARB) и ингибитора HMG-CoA-редуктазы.

14. Комбинированный препарат для предупреждения или лечения сердечно-сосудистого заболевания, сопровождающегося диабетом, при этом комбинированный препарат содержит амлодипин или его фармацевтически приемлемую соль, лозартан или его фармацевтически приемлемую соль и розувастатин или его фармацевтически приемлемую соль.

15. Комбинированный препарат по п. 14, где комбинированный препарат составлен в виде таблеток, капсул или капсуловидных таблеток.

