

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **039108**

(13) **B1**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

**(45)** Дата публикации и выдачи патента  
**2021.12.06**

**(21)** Номер заявки  
**201890380**

**(22)** Дата подачи заявки  
**2013.06.28**

**(51)** Int. Cl. *A61K 31/202* (2006.01)  
*A61P 9/00* (2006.01)  
*A61P 9/10* (2006.01)  
*G01N 33/68* (2006.01)  
*G01N 33/92* (2006.01)

---

**(54) СПОСОБЫ УМЕНЬШЕНИЯ РИСКА РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО СОБЫТИЯ У СУБЪЕКТА, ПОЛУЧАЮЩЕГО ТЕРАПИЮ СТАТИНОМ**

---

**(31)** 61/666,447

**(32)** 2012.06.29

**(33)** US

**(43)** 2018.11.30

**(62)** 201500069; 2013.06.28

**(71)(73)** Заявитель и патентовладелец:  
**АМАРИН ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ  
АЙРЛЭНД ЛИМИТЕД (IE)**

**(72)** Изобретатель:  
**Сони Пареш (US)**

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

**(56)** US-A1-20120035262

US-A1-20120121698

US-A1-20110092552

NAKAMURA N. et al. Joint effects of HMG-CoA reductase inhibitors and eicosapentaenoic acids on serum lipid profile and plasma fatty acid concentrations in patients with hyperlipidemia. *Int J Clin Lab Res*, 1999, 29(1), pp. 22-25

YOKOYAMA Mitsuhiro et al. Effects of eicosapentaenoic acid on cardiovascular events in Japanese patients with hypercholesterolemia: Rationale, design, and baseline characteristics of the Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS). *American Heart Journal*, 2003, 146(4): pp. 613-620

**(57)** Изобретение обеспечивает способ уменьшения риска сердечно-сосудистой смерти, реваскуляризации коронарных артерий и/или нестабильной стенокардии у субъекта, получающего стабильную терапию статином, с (а) остаточной атерогенной дислипидемией и клинически значимым сердечно-сосудистым заболеванием или (b) без клинически значимого сердечно-сосудистого заболевания, но с повышенным риском сердечно-сосудистого заболевания, причем указанный способ включает введение субъекту приблизительно 4 г фармацевтической композиции, содержащей эйкозапентаеновую кислоту, в день в течение периода по меньшей мере приблизительно 2 года, где субъект имеет уровень триглицеридов натощак от приблизительно 135 мг/дл до приблизительно 500 мг/дл. Технический результат изобретения состоит в реализации вышеприведенного назначения.

**B1**

**039108**

**039108  
B1**

### Испрашиваемый приоритет

Настоящая заявка испрашивает приоритет согласно предварительной заявке на патент США № 61/666,447, поданной 29 июня 2012 года, которая включена в настоящую заявку во всей своей полноте посредством ссылки.

### Уровень техники

Сердечно-сосудистые заболевания являются одной из самых распространенных причин смерти в Соединенных Штатах Америки и в большинстве европейских стран. По имеющимся оценкам только в Соединенных Штатах свыше 70 миллионов человек страдают сердечно-сосудистыми заболеваниями или нарушениями, включая, но не ограничиваясь ими, высокое кровяное давление, ишемическую болезнь сердца, дислипидемию, застойную сердечную недостаточность и инсульт.

Прием Lovaza®, лекарственного средства, регулирующего содержание липидов, показан в качестве дополнения к диете для уменьшения уровней триглицеридов в крови у взрослых пациентов с очень высоким содержанием триглицеридов. К сожалению, у некоторых пациентов Lovaza® может вызвать значительное увеличение содержания Х-ЛПНП и/или Х-не-ЛПВП. В настоящий момент существует потребность в улучшенных способах лечения сердечно-сосудистых заболеваний и нарушений.

### Краткое описание изобретения

Изобретение включает способ уменьшения риска сердечно-сосудистой смерти, реваскуляризации коронарных артерий и/или нестабильной стенокардии у субъекта, получающего терапию статином, с (а) остаточной атерогенной дислипидемией и клинически значимым сердечно-сосудистым заболеванием или (b) без клинически значимого сердечно-сосудистого заболевания, но с повышенным риском сердечно-сосудистого заболевания, причем указанный способ включает введение субъекту приблизительно 4 г фармацевтической композиции, содержащей эйкозапентаеновую кислоту, в день в течение периода по меньшей мере приблизительно 2 года, где субъект имеет уровень триглицеридов натощак от приблизительно 135 мг/дл до приблизительно 500 мг/дл. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения фармацевтическую композицию вводят субъекту в количестве от 1 до 4 единиц дозирования в день.

Предпочтительно эйкозапентаеновая кислота содержит по меньшей мере приблизительно 96% по массе от всех омега-3 жирных кислот в указанной фармацевтической композиции.

В соответствии с изобретением, клинически значимое сердечно-сосудистое заболевание определяют на основании присутствия любого одного из следующих факторов: документально подтвержденного заболевания коронарных артерий, документально подтвержденного цереброваскулярного заболевания, документально подтвержденного заболевания сонной артерии, документально подтвержденного заболевания периферических артерий или комбинации указанных заболеваний.

Способ согласно изобретению может дополнительно включать этап определения исходного липидного профиля субъекта до введения фармацевтической композиции указанному субъекту.

У субъекта может наблюдаться одно или более из: исходного значения Х-не-ЛПВП от приблизительно 200 мг/дл до приблизительно 300 мг/дл; исходного значения общего холестерина от приблизительно 250 мг/дл до приблизительно 300 мг/дл; исходного значения Х-ЛПОНП от приблизительно 140 мг/дл до приблизительно 200 мг/дл; исходного значения Х-ЛПВП от приблизительно 10 мг/дл до приблизительно 30 мг/дл; и/или исходного значения Х-ЛПНП от приблизительно 40 мг/дл до приблизительно 100 мг/дл.

В одном из вариантов осуществления изобретения, стабильная терапия статинами включает введение субъекту статина и, в некоторых случаях, эзетимиба.

Далее, предпочтительно, субъекту (а) не вводили 200 мг или более в день ниацина и/или фибратов в течение по меньшей мере 28 дней до введения фармацевтической композиции; (b) не вводили омега-3 жирные кислоты, отпускаемые по рецепту, в течение периода времени, начинающегося за 28 дней до введения фармацевтической композиции; или (с) указанный субъект не принимал пищевые добавки, содержащие омега-3 жирные кислоты, в течение периода времени, начинающегося за 28 дней до введения фармацевтической композиции.

Указанный период времени может заканчиваться через приблизительно 3 года, приблизительно 4 года, приблизительно 5 лет или через более чем приблизительно 5 лет после первого введения фармацевтической композиции.

В определенных вариантах осуществления изобретения, после введения фармацевтической композиции, у указанного субъекта наблюдается одно или более из: (а) уменьшение уровней триглицеридов по сравнению с исходным содержанием; (b) уменьшение уровней Апо В по сравнению с исходным; (с) увеличенных уровней Х-ЛПВП по сравнению с исходным; (d) отсутствие увеличения уровней Х-ЛПНП по сравнению с исходным; (е) уменьшение уровней Х-ЛПНП по сравнению с исходным; (f) уменьшение уровней Х-не-ЛПВП по сравнению с исходным; (g) уменьшение содержания ЛПОНП по сравнению с исходным; (h) уменьшение уровней общего холестерина по сравнению с исходным; (i) уменьшение уровней высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) по сравнению с исходным; и/или (j) уменьшение уровней высокочувствительного тропонина (вчТнТ) по сравнению с исходным.

Предпочтительно, у указанного субъекта наблюдается одно или более из: (а) уменьшения уровней триглицеридов по меньшей мере на приблизительно 5%, по меньшей мере на приблизительно 10%, по меньшей мере на приблизительно 15%, по меньшей мере на приблизительно 20%, по меньшей мере на приблизительно 25%, по меньшей мере на приблизительно 30%, по меньшей мере на приблизительно 35%, по меньшей мере на приблизительно 40%, по меньшей мере на приблизительно 45%, по меньшей мере на приблизительно 50% или по меньшей мере на приблизительно 55% по сравнению с исходным; (b) увеличение менее чем на 30%, увеличение менее чем на 20%, увеличение менее чем на 10%, увеличение менее чем на 5% или отсутствие увеличения уровней Х-не-ЛПВП или уменьшение уровней Х-не-ЛПВП по меньшей мере на приблизительно 1%, по меньшей мере на приблизительно 3%, по меньшей мере на приблизительно 5%, по меньшей мере на приблизительно 10%, по меньшей мере на приблизительно 15%, по меньшей мере на приблизительно 20%, по меньшей мере на приблизительно 25%, по меньшей мере на приблизительно 30%, по меньшей мере на приблизительно 35%, по меньшей мере на приблизительно 40%, по меньшей мере на приблизительно 45% или по меньшей мере на приблизительно 50% по сравнению с исходным; (c) увеличение уровней Х-ЛПВП по меньшей мере на приблизительно 5%, по меньшей мере на приблизительно 10%, по меньшей мере на приблизительно 15%, по меньшей мере на приблизительно 20%, по меньшей мере на приблизительно 25%, по меньшей мере на приблизительно 30%, по меньшей мере на приблизительно 35%, по меньшей мере на приблизительно 40%, по меньшей мере на приблизительно 45% или по меньшей мере на приблизительно 50% по сравнению с исходным; и/или (d) увеличение менее чем на 30%, увеличение менее чем на 20%, увеличение менее чем на 10%, увеличение менее чем на 5% или отсутствие увеличения уровней Х-ЛПНП или уменьшение уровней Х-ЛПНП по меньшей мере на приблизительно 5%, по меньшей мере на приблизительно 10%, по меньшей мере на приблизительно 15%, по меньшей мере на приблизительно 20%, по меньшей мере на приблизительно 25%, по меньшей мере на приблизительно 30%, по меньшей мере на приблизительно 35%, по меньшей мере на приблизительно 40%, по меньшей мере на приблизительно 45%, по меньшей мере на приблизительно 50% или по меньшей мере на приблизительно 55% по сравнению с исходным.

Согласно изобретению, реваскуляризация коронарных артерий выбрана из плановой реваскуляризации коронарных артерий и экстренной реваскуляризации коронарных артерий.

Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения, фармацевтическая композиция составлена для задержки возникновения первого сердечно-сосудистого события у субъекта в сравнении с контрольными субъектами, при этом каждый контрольный

субъект получает стабильную терапию статинами, имеет исходный уровень триглицеридов натошак от приблизительно 135 мг/дл до приблизительно 500 мг/дл, и (а) с остаточной атерогенной дислипидемией и клинически значимым сердечно-сосудистым заболеванием или (b) без клинически значимого сердечно-сосудистого заболевания, но с повышенным риском развития сердечно-сосудистого заболевания.

В одном из вариантов осуществления изобретения, указанный субъект имеет сахарный диабет, и каждый из указанных контрольных субъектов имеет сахарный диабет.

При этом, указанный субъект имеет метаболический синдром, и каждый из указанных контрольных субъектов имеет метаболический синдром.

Кроме того, первое сердечно-сосудистое событие у субъекта и первое сердечно-сосудистое событие у контрольных субъектов может представлять собой любое одно из: плановой реваскуляризации коронарных артерий и экстренной реваскуляризации коронарных артерий.

Предпочтительно, после первого введения фармацевтической композиции у субъекта наблюдается одно или более из: (а) уменьшение уровней триглицеридов по сравнению с контрольной популяцией; (b) уменьшение уровней Апо В по сравнению с контрольной популяцией; (c) увеличенных уровней Х-ЛПВП по сравнению с контрольной популяцией; (d) отсутствие увеличения уровней Х-ЛПНП по сравнению с контрольной популяцией; (e) уменьшенных уровней Х-ЛПНП по сравнению с контрольной популяцией; (f) уменьшенных уровней Х-не-ЛПВП по сравнению с контрольной популяцией; (g) уменьшенных уровней ЛПОНП по сравнению с контрольной популяцией; (h) уменьшенных уровней общего холестерина по сравнению с контрольной популяцией; (i) уменьшенных уровней вчСРБ по сравнению с контрольной популяцией; и/или (j) уменьшенных уровней вчТнТ по сравнению с контрольной популяцией.

Первое сердечно-сосудистое событие у субъекта может представлять собой сердечно-сосудистую смерть, реваскуляризацию коронарных артерий, инсульт, инфаркт миокарда и/или нестабильную стенокардию.

В частности, первое сердечно-сосудистое событие у субъекта и первое сердечно-сосудистое событие у контрольных субъектов представляет собой сердечно-сосудистую смерть, реваскуляризацию коронарных артерий, инсульт, инфаркт миокарда и/или нестабильную стенокардию.

В одном из вариантов осуществления изобретения, фармацевтическая композиция составлена для задержки возникновения второго сердечно-сосудистого события у субъекта в сравнении с контрольными субъектами.

В частном варианте осуществления изобретения, установлено, что нестабильная стенокардия возникла вследствие ишемии миокарда.

Эти и другие варианты реализации настоящего изобретения подробно раскрыты ниже в настоящей

заявке.

### Подробное описание

Хотя настоящее изобретение может быть реализовано в различных формах, представленное ниже описание некоторых вариантов реализации настоящего изобретения приведено с учетом того, что данное описание изобретения следует рассматривать в качестве пояснения настоящего изобретения, и данное описание не предназначено для ограничения настоящего изобретения продемонстрированными конкретными вариантами реализации.

Заголовки использованы исключительно для удобства и их не следует рассматривать в качестве ограничивающих настоящее изобретение каким-либо образом. Варианты реализации настоящего изобретения, приведенные под каким-либо заголовком, могут быть объединены с вариантами реализации, приведенными под любым другим заголовком.

Применение числовых значений различных количественных характеристик, указанных в настоящей заявке, если явно не указано обратное, приведено в качестве приблизительных значений, как если бы максимальному и минимальному значениям в указанных диапазонах обоим предшествовало слово "приблизительно". Также предполагается, что описание диапазонов охватывает непрерывный диапазон, включающий каждое значение между приведенными минимальным и максимальным значениями, а также любые диапазоны, которые могут быть образованы данными диапазонами. Помимо этого, в настоящую заявку включены любые и все соотношения (а также диапазоны любого из таких соотношений), которые могут быть образованы в результате деления раскрытого числового значения на любое другое раскрытое числовое значение. Соответственно, специалисту в данной области техники очевидно, что ряд таких соотношений, диапазонов и диапазонов соотношений может быть однозначно получен из числовых значений, представленных в настоящей заявке, и во всех случаях такие соотношения, диапазоны и диапазоны соотношений представляют собой различные варианты реализации настоящего изобретения.

### Композиции

Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения композицию согласно настоящему изобретению вводят субъекту в количестве, достаточном для достижения суточной дозы эйкозапентаеновой кислоты, составляющей от приблизительно 1 мг до приблизительно 10000 мг, от 25 до приблизительно 5000 мг, от приблизительно 50 до приблизительно 3000 мг, от приблизительно 75 мг до приблизительно 2500 мг или от приблизительно 100 мг до приблизительно 1000 мг, например, приблизительно 75 мг, приблизительно 100 мг, приблизительно 125 мг, приблизительно 150 мг, приблизительно 175 мг, приблизительно 200 мг, приблизительно 225 мг, приблизительно 250 мг, приблизительно 275 мг, приблизительно 300 мг, приблизительно 325 мг, приблизительно 350 мг, приблизительно 375 мг, приблизительно 400 мг, приблизительно 425 мг, приблизительно 450 мг, приблизительно 475 мг, приблизительно 500 мг, приблизительно 525 мг, приблизительно 550 мг, приблизительно 575 мг, приблизительно 600 мг, приблизительно 625 мг, приблизительно 650 мг, приблизительно 675 мг, приблизительно 700 мг, приблизительно 725 мг, приблизительно 750 мг, приблизительно 775 мг, приблизительно 800 мг, приблизительно 825 мг, приблизительно 850 мг, приблизительно 875 мг, приблизительно 900 мг, приблизительно 925 мг, приблизительно 950 мг, приблизительно 975 мг, приблизительно 1000 мг, приблизительно 1025 мг, приблизительно 1050 мг, приблизительно 1075 мг, приблизительно 1100 мг, приблизительно 1025 мг, приблизительно 1050 мг, приблизительно 1075 мг, приблизительно 1200 мг, приблизительно 1225 мг, приблизительно 1250 мг, приблизительно 1275 мг, приблизительно 1300 мг, приблизительно 1325 мг, приблизительно 1350 мг, приблизительно 1375 мг, приблизительно 1400 мг, приблизительно 1425 мг, приблизительно 1450 мг, приблизительно 1475 мг, приблизительно 1500 мг, приблизительно 1525 мг, приблизительно 1550 мг, приблизительно 1575 мг, приблизительно 1600 мг, приблизительно 1625 мг, приблизительно 1650 мг, приблизительно 1675 мг, приблизительно 1700 мг, приблизительно 1725 мг, приблизительно 1750 мг, приблизительно 1775 мг, приблизительно 1800 мг, приблизительно 1825 мг, приблизительно 1850 мг, приблизительно 1875 мг, приблизительно 1900 мг, приблизительно 1925 мг, приблизительно 1950 мг, приблизительно 1975 мг, приблизительно 2000 мг, приблизительно 2025 мг, приблизительно 2050 мг, приблизительно 2075 мг, приблизительно 2100 мг, приблизительно 2125 мг, приблизительно 2150 мг, приблизительно 2175 мг, приблизительно 2200 мг, приблизительно 2225 мг, приблизительно 2250 мг, приблизительно 2275 мг, приблизительно 2300 мг, приблизительно 2325 мг, приблизительно 2350 мг, приблизительно 2375 мг, приблизительно 2400 мг, приблизительно 2425 мг, приблизительно 2450 мг, приблизительно 2475 мг, приблизительно 2500 мг, приблизительно 2525 мг, приблизительно 2550 мг, приблизительно 2575 мг, приблизительно 2600 мг, приблизительно 2625 мг, приблизительно 2650 мг, приблизительно 2675 мг, приблизительно 2700 мг, приблизительно 2725 мг, приблизительно 2750 мг, приблизительно 2775 мг, приблизительно 2800 мг, приблизительно 2825 мг, приблизительно 2850 мг, приблизительно 2875 мг, приблизительно 2900 мг, приблизительно 2925 мг, приблизительно 2950 мг, приблизительно 2975 мг, приблизительно 3000 мг, приблизительно 3025 мг, приблизительно 3050 мг, приблизительно 3075 мг, приблизительно 3100 мг, приблизительно 3125 мг, приблизительно 3150 мг, приблизительно 3175 мг, приблизительно 3200 мг, приблизительно 3225 мг, приблизительно 3250 мг, приблизительно 3275 мг, приблизительно 3300 мг, приблизительно 3325 мг, приблизительно 3350 мг, приблизительно 3375 мг, приблизительно 3400 мг, приблизительно 3425 мг,



приблизительно 9650 мг, приблизительно 9675 мг, приблизительно 9700 мг, приблизительно 9725 мг, приблизительно 9750 мг, приблизительно 9775 мг, приблизительно 9800 мг, приблизительно 9825 мг, приблизительно 9850 мг, приблизительно 9875 мг, приблизительно 9900 мг, приблизительно 9925 мг, приблизительно 9950 мг, приблизительно 9975 мг или приблизительно 10000 мг.

Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения композиция для применения в способах согласно настоящему изобретению содержит эйкозапентаеновую кислоту или ее фармацевтически приемлемый сложный эфир, производное, конъюгат или соль, или смеси любых из перечисленных выше соединений, далее в настоящей заявке называемые "ЭПК". Термин "фармацевтически приемлемый" в контексте настоящего изобретения означает, что вещество, о котором идет речь, не обладает неприемлемой токсичностью для субъекта или взаимодействием с другими компонентами композиции.

Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения ЭПК содержит сложный эфир эйкозапентаеновой кислоты. Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения ЭПК содержит C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкиловый сложный эфир эйкозапентаеновой кислоты. Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения ЭПК содержит сложный этиловый эфир эйкозапентаеновой кислоты, сложный метиловый эфир эйкозапентаеновой кислоты, сложный пропиловый эфир эйкозапентаеновой кислоты или сложный бутиловый эфир эйкозапентаеновой кислоты.

Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения ЭПК находится в форме этил-ЭПК, литий-ЭПК, моно-, ди- или триглицерид-ЭПК или любого другого сложного эфира или соли ЭПК, или в форме свободной кислоты ЭПК. ЭПК может также находиться в форме 2-замещенного производного или другого производного, которое замедляет степень окисления ЭПК, но никаким иным образом не изменяет биологическую активность ЭПК в сколько-либо значимой степени.

Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения ЭПК присутствует в композиции, применяемой в соответствии со способами согласно настоящему изобретению, в количестве от приблизительно 50 мг до приблизительно 5000 мг, от приблизительно 75 мг до приблизительно 2500 мг или от приблизительно 100 мг до приблизительно 1000 мг, например приблизительно 75 мг, приблизительно 100 мг, приблизительно 125 мг, приблизительно 150 мг, приблизительно 175 мг, приблизительно 200 мг, приблизительно 225 мг, приблизительно 250 мг, приблизительно 275 мг, приблизительно 300 мг, приблизительно 325 мг, приблизительно 350 мг, приблизительно 375 мг, приблизительно 400 мг, приблизительно 425 мг, приблизительно 450 мг, приблизительно 475 мг, приблизительно 500 мг, приблизительно 525 мг, приблизительно 550 мг, приблизительно 575 мг, приблизительно 600 мг, приблизительно 625 мг, приблизительно 650 мг, приблизительно 675 мг, приблизительно 700 мг, приблизительно 725 мг, приблизительно 750 мг, приблизительно 775 мг, приблизительно 800 мг, приблизительно 825 мг, приблизительно 850 мг, приблизительно 875 мг, приблизительно 900 мг, приблизительно 925 мг, приблизительно 950 мг, приблизительно 975 мг, приблизительно 1000 мг, приблизительно 1025 мг, приблизительно 1050 мг, приблизительно 1075 мг, приблизительно 1100 мг, приблизительно 1025 мг, приблизительно 1050 мг, приблизительно 1075 мг, приблизительно 1200 мг, приблизительно 1225 мг, приблизительно 1250 мг, приблизительно 1275 мг, приблизительно 1300 мг, приблизительно 1325 мг, приблизительно 1350 мг, приблизительно 1375 мг, приблизительно 1400 мг, приблизительно 1425 мг, приблизительно 1450 мг, приблизительно 1475 мг, приблизительно 1500 мг, приблизительно 1525 мг, приблизительно 1550 мг, приблизительно 1575 мг, приблизительно 1600 мг, приблизительно 1625 мг, приблизительно 1650 мг, приблизительно 1675 мг, приблизительно 1700 мг, приблизительно 1725 мг, приблизительно 1750 мг, приблизительно 1775 мг, приблизительно 1800 мг, приблизительно 1825 мг, приблизительно 1850 мг, приблизительно 1875 мг, приблизительно 1900 мг, приблизительно 1925 мг, приблизительно 1950 мг, приблизительно 1975 мг, приблизительно 2000 мг, приблизительно 2025 мг, приблизительно 2050 мг, приблизительно 2075 мг, приблизительно 2100 мг, приблизительно 2125 мг, приблизительно 2150 мг, приблизительно 2175 мг, приблизительно 2200 мг, приблизительно 2225 мг, приблизительно 2250 мг, приблизительно 2275 мг, приблизительно 2300 мг, приблизительно 2325 мг, приблизительно 2350 мг, приблизительно 2375 мг, приблизительно 2400 мг, приблизительно 2425 мг, приблизительно 2450 мг, приблизительно 2475 мг, приблизительно 2500 мг, приблизительно 2525 мг, приблизительно 2550 мг, приблизительно 2575 мг, приблизительно 2600 мг, приблизительно 2625 мг, приблизительно 2650 мг, приблизительно 2675 мг, приблизительно 2700 мг, приблизительно 2725 мг, приблизительно 2750 мг, приблизительно 2775 мг, приблизительно 2800 мг, приблизительно 2825 мг, приблизительно 2850 мг, приблизительно 2875 мг, приблизительно 2900 мг, приблизительно 2925 мг, приблизительно 2950 мг, приблизительно 2975 мг, приблизительно 3000 мг, приблизительно 3025 мг, приблизительно 3050 мг, приблизительно 3075 мг, приблизительно 3100 мг, приблизительно 3125 мг, приблизительно 3150 мг, приблизительно 3175 мг, приблизительно 3200 мг, приблизительно 3225 мг, приблизительно 3250 мг, приблизительно 3275 мг, приблизительно 3300 мг, приблизительно 3325 мг, приблизительно 3350 мг, приблизительно 3375 мг, приблизительно 3400 мг, приблизительно 3425 мг, приблизительно 3450 мг, приблизительно 3475 мг, приблизительно 3500 мг, приблизительно 3525 мг, приблизительно 3550 мг, приблизительно 3575 мг, приблизительно 3600 мг, приблизительно 3625 мг, приблизительно 3650 мг, приблизительно 3675 мг, приблизительно 3700 мг, приблизительно 3725 мг, приблизительно 3750 мг, приблизительно 3775 мг, приблизительно 3800 мг, приблизительно 3825 мг, приблизительно 3850 мг,

приблизительно 3875 мг, приблизительно 3900 мг, приблизительно 3925 мг, приблизительно 3950 мг, приблизительно 3975 мг, приблизительно 4000 мг, приблизительно 4025 мг, приблизительно 4050 мг, приблизительно 4075 мг, приблизительно 4100 мг, приблизительно 4125 мг, приблизительно 4150 мг, приблизительно 4175 мг, приблизительно 4200 мг, приблизительно 4225 мг, приблизительно 4250 мг, приблизительно 4275 мг, приблизительно 4300 мг, приблизительно 4325 мг, приблизительно 4350 мг, приблизительно 4375 мг, приблизительно 4400 мг, приблизительно 4425 мг, приблизительно 4450 мг, приблизительно 4475 мг, приблизительно 4500 мг, приблизительно 4525 мг, приблизительно 4550 мг, приблизительно 4575 мг, приблизительно 4600 мг, приблизительно 4625 мг, приблизительно 4650 мг, приблизительно 4675 мг, приблизительно 4700 мг, приблизительно 4725 мг, приблизительно 4750 мг, приблизительно 4775 мг, приблизительно 4800 мг, приблизительно 4825 мг, приблизительно 4850 мг, приблизительно 4875 мг, приблизительно 4900 мг, приблизительно 4925 мг, приблизительно 4950 мг, приблизительно 4975 мг или приблизительно 5000 мг.

Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения композиция, подходящая для применения в соответствии с настоящим изобретением, содержит не больше приблизительно 10%, не больше приблизительно 9%, не больше приблизительно 8%, не больше приблизительно 7%, не больше приблизительно 6%, не больше приблизительно 5%, не больше приблизительно 4%, не больше приблизительно 3%, не больше приблизительно 2%, не больше приблизительно 1%, или не больше приблизительно 0,5% по массе докозагексаеновой кислоты (ДГК), если вообще содержит ДГК. Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения композиция согласно настоящему изобретению по существу не содержит докозагексаеновую кислоту. Согласно еще одному варианту реализации настоящего изобретения композиция, подходящая для применения в настоящем изобретении, не содержит докозагексаеновую кислоту и/или ее производные.

Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения ЭПК составляет по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% (по массе) от всех жирных кислот, присутствующих в композиции, подходящей для применения в способах согласно настоящему изобретению.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения указанная композиция содержит по меньшей мере 96% (по массе) сложного этилового эфира эйкозапентаеновой кислоты и меньше приблизительно 2% (по массе) консерванта. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения консервант представляет собой токоферол, такой как полностью рацемический  $\alpha$ -токоферол.

Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения композиция, подходящая для применения в соответствии со способами согласно настоящему изобретению, содержит менее 10%, менее 9%, менее 8%, менее 7%, менее 6%, менее 5%, менее 4%, менее 3%, менее 2%, менее 1%, менее 0,5% или менее 0,25% в расчете на общую массу композиции или общее содержание жирных кислот любой жирной кислоты, отличной от ЭПК. Иллюстративные примеры "жирной кислоты, отличной от ЭПК" включают линоленовую кислоту (ЛК), арахидоновую кислоту (АК), докозагексаеновую кислоту (ДГК), альфа-линоленовую кислоту (АПК), стеариновую кислоту (СТК), эйкозатриеновую кислоту (ЭТК) и/или докозапентаеновую кислоту (ДПК). Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения композиция, подходящая для применения в соответствии со способами согласно настоящему изобретению, содержит от приблизительно 0,1% до приблизительно 4%, от приблизительно 0,5% до приблизительно 3% или от приблизительно 1% до приблизительно 2%, по массе, от общего количества жирных кислот, отличных от ЭПК и/или ДГК.

Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения композиция, подходящая для применения в соответствии с настоящим изобретением, обладает одним или несколькими из следующих свойств: (a) сложный этиловый эфир эйкозапентаеновой кислоты составляет по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97% или по меньшей мере приблизительно 98% (по массе) от всех жирных кислот, присутствующих в указанной композиции; (b) указанная композиция содержит не больше приблизительно 4%, не больше приблизительно 3% или не больше приблизительно 2% по массе всех жирных кислот, отличных от сложного этилового эфира эйкозапентаеновой кислоты; (c) указанная композиция содержит не больше приблизительно 0,6%, не больше приблизительно 0,5% или не больше приблизительно 0,4% любой отдельной жирной кислоты, отличной от сложного этилового эфира эйкозапентаеновой кислоты; (d) коэффициент преломления указанной композиции (при температуре 20°C) составляет от приблизительно 1 до приблизительно 2, от приблизительно 1,2 до приблизительно 1,8 или от приблизительно 1,4 до приблизительно 1,5; (e) относительная плотность указанной композиции (при температуре 20°C) составляет от приблизительно 0,8 до приблизительно 1,0, от приблизительно 0,85 до приблизительно 0,95 или от приблизительно 0,9 до приблизительно 0,92; (e) указанная композиция содержит не больше приблизительно 20 ppm (частей на миллион), не больше приблизительно 15 ppm или не больше приблизительно 10 ppm значительных металлов, (f) указанная композиция содержит не больше приблизительно 5 ppm, не больше приблизительно 4 ppm, не больше приблизительно 3 ppm или не больше приблизительно 2 ppm мышьяка, и/или (g) перекисное число указанной композиции составля-

ет не больше приблизительно 5 мг-экв/кг, не больше приблизительно 4 мг-экв/кг, не больше приблизительно 3 мг-экв/кг или не больше приблизительно 2 мг-экв/кг.

Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения композиции, подходящие для применения в соответствии со способами согласно настоящему изобретению пригодны для пероральной доставки. Термины "пригоден для пероральной доставки" или "пероральное введение" в настоящей заявке включают любую форму доставки терапевтического средства или композиции терапевтических средств субъекту, при которой указанное средство или композицию помещают в ротовую полость субъекта, независимо от того, проглатывается ли указанное средство или композиция. Таким образом, термин "пероральное введение" включает буккальное и сублингвальное, а также введение через пищевод. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения указанная композиция присутствует в капсуле, например, в мягкой желатиновой капсуле.

Композиция для применения в соответствии с настоящим изобретением может быть изготовлена в форме одной или нескольких единиц дозирования. Термин "единица дозирования" в настоящей заявке относится к части фармацевтической композиции, которая содержит количество терапевтического средства, подходящее для однократного введения для обеспечения терапевтического эффекта. Такие единицы дозирования могут вводиться от одного до нескольких раз в день (т.е. от 1 до приблизительно 10, от 1 до 8, от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 2 раз) или такое количество раз, которое потребуется для достижения терапевтического ответа.

Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения композиции согласно настоящему изобретению при хранении в закрытой упаковке при комнатной температуре, при хранении в холодильнике (например, при температуре от приблизительно 5 до приблизительно 5-10°C) или при хранении в замороженном виде в течение приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 месяцев демонстрируют присутствие по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 97,5% или по меньшей мере приблизительно 99% активного компонента или компонентов, изначально присутствовавших в данном составе.

#### **Способы лечения**

Согласно одному варианту реализации настоящее изобретение обеспечивает способ для лечения и/или предотвращения заболеваний и нарушений, связанных с сердечно-сосудистой системой. Термин "заболевания и нарушения, связанные с сердечно-сосудистой системой" в настоящей заявке относится к любому заболеванию или нарушению функции сердца или кровеносных сосудов (т.е. артерий и вен) или к любому их симптому. Неограничивающие примеры заболеваний и нарушений, связанных с сердечно-сосудистой системой, включают гипертриглицеридемию, гиперхолестеринемию, смешанную дислипидемию, ишемическую болезнь сердца, заболевание сосудов, инсульт, атеросклероз, аритмию, гипертензию, инфаркт миокарда и другие сердечно-сосудистые события.

Термин "лечение" в отношении определенного заболевания или нарушения включает, но не ограничивается перечисленным, подавление указанного заболевания или нарушения, например, приостановку развития указанного заболевания или нарушения; ослабление указанного заболевания или нарушения, например, индукцию регрессии указанного заболевания или нарушения; или ослабление состояния, вызванного указанным заболеванием или являющегося следствием указанного заболевания или нарушения, например, ослабление, предотвращение или лечение симптомов указанного заболевания или нарушения. Термин "предотвращение" в отношении данного заболевания или нарушения означает предотвращение проявления развития указанного заболевания, если такое проявление не произошло, предотвращение возникновения указанного заболевания или нарушения у субъекта, который может быть предрасположен к нарушению или заболеванию, но у которого ранее не было диагностировано указанное нарушение или заболевание, и/или предотвращение последующего развития заболевания/нарушения в случае, если указанное заболевание/нарушение уже присутствует у субъекта.

Согласно различным вариантам реализации настоящее изобретение обеспечивает способы уменьшения риска развития сердечно-сосудистого события у субъекта, получающего терапию статином. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения указанный способ включает (а) выявление субъекта, получающего терапию статином и исходный уровень триглицеридов натощак у которого составляет от приблизительно 135 мг/дл до приблизительно 500 мг/дл, причем указанный субъект страдает от установленного сердечно-сосудистого заболевания или подвержен риску развития сердечно-сосудистого заболевания; и (б) введение указанному субъекту фармацевтической композиции, содержащей от приблизительно 1 г до приблизительно 4 г сложного этилового эфира эйкозапентаеновой кислоты в день, причем указанная композиция по существу не содержит докозагексаеновую кислоту.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения исходный уровень триглицеридов натощак у субъекта составляет от приблизительно 135 мг/дл до приблизительно 500 мг/дл, например, от 135 мг/дл до 500 мг/дл, от 150 мг/дл до 500 мг/дл или от 200 мг/дл до <500 мг/дл. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения исходный уровень триглицеридов у субъекта (или среднее исходный уровень триглицеридов в случае группы субъектов) после еды или натощак составляет приблизительно 135 мг/дл, приблизительно 140 мг/дл, приблизительно 145 мг/дл, приблизительно 150 мг/дл, приблизительно 155 мг/дл, приблизительно 160 мг/дл, приблизительно 165 мг/дл, приблизительно

170 мг/дл, приблизительно 175 мг/дл, приблизительно 180 мг/дл, приблизительно 185 мг/дл, приблизительно 190 мг/дл, приблизительно 195 мг/дл, приблизительно 200 мг/дл, приблизительно 205 мг/дл, приблизительно 210 мг/дл, приблизительно 215 мг/дл, приблизительно 220 мг/дл, приблизительно 225 мг/дл, приблизительно 230 мг/дл, приблизительно 235 мг/дл, приблизительно 240 мг/дл, приблизительно 245 мг/дл, приблизительно 250 мг/дл, приблизительно 255 мг/дл, приблизительно 260 мг/дл, приблизительно 265 мг/дл, приблизительно 270 мг/дл, приблизительно 275 мг/дл, приблизительно 280 мг/дл, приблизительно 285 мг/дл, приблизительно 290 мг/дл, приблизительно 295 мг/дл, приблизительно 300 мг/дл, приблизительно 305 мг/дл, приблизительно 310 мг/дл, приблизительно 315 мг/дл, приблизительно 320 мг/дл, приблизительно 325 мг/дл, приблизительно 330 мг/дл, приблизительно 335 мг/дл, приблизительно 340 мг/дл, приблизительно 345 мг/дл, приблизительно 350 мг/дл, приблизительно 355 мг/дл, приблизительно 360 мг/дл, приблизительно 365 мг/дл, приблизительно 370 мг/дл, приблизительно 375 мг/дл, приблизительно 380 мг/дл, приблизительно 385 мг/дл, приблизительно 390 мг/дл, приблизительно 395 мг/дл, приблизительно 400 мг/дл, приблизительно 405 мг/дл, приблизительно 410 мг/дл, приблизительно 415 мг/дл, приблизительно 420 мг/дл, приблизительно 425 мг/дл, приблизительно 430 мг/дл, приблизительно 435 мг/дл, приблизительно 440 мг/дл, приблизительно 445 мг/дл, приблизительно 450 мг/дл, приблизительно 455 мг/дл, приблизительно 460 мг/дл, приблизительно 465 мг/дл, приблизительно 470 мг/дл, приблизительно 475 мг/дл, приблизительно 480 мг/дл, приблизительно 485 мг/дл, приблизительно 490 мг/дл, приблизительно 495 мг/дл или приблизительно 500 мг/дл.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения субъект или группа субъектов также получают стабильную терапию статинами (с эзетимибом или без него). Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения субъект или группа субъектов также страдают от установленного сердечно-сосудистого заболевания или подвержены риску развития сердечно-сосудистого заболевания. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения терапия субъекта статинами включает введение одного или нескольких статинов. Например, без ограничения, терапия субъекта статинами может включать введение одного или нескольких из следующих статинов: аторвастатина, флувастатина, ловастатина, питавастатина, правастатина, розувастатина и симвастатина. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения субъекту дополнительно вводят одно или более веществ из: амлодипина, эзетимиба, ниацина и ситаглиптина. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения терапия субъекта статинами включает введение статина и эзетимиба. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения терапия статинами субъекта включает введение статина без эзетимиба.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения терапия субъекта статинами не включает введение 200 мг или более в день ниацина и/или фибратов. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения субъект не подвергают сопутствующей терапии омега-3 жирными кислотами (например, указанному субъекту не вводят или совместно не вводят композицию, которая содержит в качестве активного компонента омега-3 жирные кислоты, отпускаемую по рецепту и/или без рецепта). Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения субъекту не вводят или указанный субъект не принимает внутрь пищевую добавку, содержащую омега-3 жирные кислоты.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения субъект страдает от установленного сердечно-сосудистого заболевания ("СС заболевания" или "ССЗ"). Статус субъекта как страдающего от СС заболевания можно определить любым подходящим способом, известным специалисту в данной области техники. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения определение того, что субъект страдает от установленного СС заболевания, проводят на основании наличия любого одного из следующих факторов: документально подтвержденной ишемической болезни сердца, документально подтвержденного цереброваскулярного заболевания, документально подтвержденного заболевания сонной артерии, документально подтвержденного заболевания периферических артерий или комбинации указанных заболеваний. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения субъект страдает от СС заболевания, если возраст указанного субъекта составляет по меньшей мере 45 лет и указанный субъект: (a) имеет один или несколько стенозов двух основных эпикардиальных коронарных артерий диаметром более 50%; (b) имеет документально подтвержденный предшествующий ИМ; (c) подвергался госпитализации в связи с высокой степенью риска ОКС без подъема зубца ST (острого коронарного синдрома без подъема зубца ST) с объективным доказательством ишемии (например, отклонение ST-сегмента и/или положительный анализ биомаркеров); (d) имеет документально подтвержденный предшествующий ишемический инсульт; (e) страдает от симптоматического заболевания артерий со стенозом сонной артерии диаметром по меньшей мере 50%; (f) страдает от асимптоматического заболевания сонной артерии со стенозом сонной артерии диаметром по меньшей мере 70% по результатам ангиографии или дуплексного ультразвукового исследования; (g) имеет лодыжечно-плечевой индекс ("ЛПИ"), составляющий менее чем 0,9, с симптомами перемежающейся хромоты; и/или (h) имеет аортально-подвздошное вмешательство или вмешательство в периферические артерии в анамнезе (введение катетера или хирургическое вмешательство).

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения субъект или группа субъектов, которых лечат в соответствии со способами согласно настоящему изобретению, подвержены высокому

рису развития СС заболевания. Например, без ограничения, субъект или группа субъектов подвержены высокому риску развития СС заболевания в случае, когда возраст указанного субъекта или субъекта в группе субъектов составляет 50 лет или более, указанный субъект страдает сахарным диабетом (типа 1 или типа 2) и соответствует по меньшей мере одному из следующих критериев: (а) представляет собой мужчину в возрасте 55 лет или больше или женщину в возрасте 65 лет или больше; (b) является курильщиком или являлся курильщиком и бросил курить менее 3 месяцев назад; (с) страдает от гипертензии (например, имеет систолическое кровяное давление 140 мм рт. ст. или выше или диастолическое кровяное давление более 90 мм рт. ст.); (d) содержание Х-ЛПВП (холестерина липопротеинов высокой плотности) у указанного субъекта составляет  $\leq 40$  мг/дл для мужчин или  $\leq 50$  мг/дл для женщин; (е) содержание вчСРБ (высокочувствительного С-реактивного белка) у указанного субъекта составляет  $> 3,0$  мг/л; (f) страдает от почечной дисфункции (например, клиренс креатинина ("КрКл") составляет более чем 30 мл/мин и менее чем 60 мл/мин); (g) страдает от ретинопатии (например, от любого одного из следующих вариантов ретинопатии: непролиферативной ретинопатии, препролиферативной ретинопатии, пролиферативной ретинопатии, макулопатии, прогрессирующего диабетического заболевания глаз или фотокоагуляции в анамнезе); (h) страдает от микроальбуминурии (например, имеет положительный результат анализа с применением тест-полосок "Micral" или другого анализа с применением тест-полосок, соотношение альбумин/креатинин составляет  $\leq 2,5$  мг/ммоль или интенсивность экскреции альбумина во время сбора составляет  $\leq 20$  мг/мин, все указанные значения определяют при по меньшей мере двух последовательных отборах проб); (i) страдает от макроальбуминурии (например, наличие макрокопической протеинурии было доказано с применением тест-полосок albustix или с применением других тест-полосок, соотношение альбумин/креатинин составляет  $\leq 25$  мг/ммоль или интенсивность экскреции альбумина во время сбора составляет  $\leq 200$  мг/мин, все указанные значения определяют при по меньшей мере двух последовательных отборах проб); и/или (j) имеет лодыжечно-плечевой индекс, составляющий  $< 0,9$ , без симптомов перемежающейся хромоты.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения перед введением субъекту фармацевтической композиции измеряют или определяют исходный липидный профиль указанного субъекта. Характеристики липидного профиля могут быть определены любым подходящим способом, известным специалисту в данной области техники, в том числе, например, посредством проведения анализа образца крови, полученного от субъекта в состоянии натощак или после приема пищи, с применением стандартных анализов липидного профиля в крови. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения субъект соответствует одному или нескольким из следующих критериев: исходное значение Х-не-ЛПВП составляет от приблизительно 200 мг/дл до приблизительно 300 мг/дл; исходное общее значение холестерина составляет от приблизительно 250 мг/дл до приблизительно 300 мг/дл; исходное значение Х-ЛПОНП составляет от приблизительно 140 мг/дл до приблизительно 200 мг/дл; исходное значение Х-ЛПВП составляет от приблизительно 10 до приблизительно 30 мг/дл; и/или исходное значение Х-ЛПНП составляет от приблизительно 40 до приблизительно 100 мг/дл.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения сердечно-сосудистое событие, риск возникновения которого уменьшают, представляет собой одно или более из следующего: сердечно-сосудистая смерть; нефатальный инфаркт миокарда; нефатальный инсульт; реваскуляризация коронарных артерий; нестабильная стенокардия (например, нестабильная стенокардия, которая возникла вследствие ишемии миокарда и требует госпитализации, что было установлено, например, в ходе инвазивного или неинвазивного исследования); остановка сердца; периферическое сердечно-сосудистое заболевание, требующее вмешательства, ангиопластика, коронарное шунтирование или реконструкция сосудов после аневризмы; смерть; и начало новой застойной сердечной недостаточности.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения субъекту вводят от приблизительно 1 г до приблизительно 4 г фармацевтической композиции в день в течение приблизительно 4 месяцев, приблизительно 1 года, приблизительно 2 лет, приблизительно 3 лет, приблизительно 4 лет, приблизительно 5 лет или в течение более чем приблизительно 5 лет. В дальнейшем согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения у субъекта наблюдается одно или более из:

- (a) уменьшение уровней триглицеридов по сравнению с исходным;
  - (b) уменьшение уровней Апо В по сравнению с исходным;
  - (c) увеличение уровней Х-ЛПВП по сравнению с исходным;
  - (d) отсутствие увеличения уровней Х-ЛПНП по сравнению с исходным;
  - (e) уменьшение уровней Х-ЛПНП по сравнению с исходным;
  - (f) уменьшение уровней Х-не-ЛПВП по сравнению с исходным;
  - (g) уменьшение уровней ЛПОНП по сравнению с исходным;
  - (h) уменьшение уровней суммарного холестерина по сравнению с исходным;
  - (i) уменьшение содержания высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) по сравнению с исходным; и/или
  - (j) уменьшение уровней высокочувствительного тропонина (вчТнТ) по сравнению с исходным.
- Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения у субъекта наблюдается одно

или более из следующего:

(а) уменьшение уровней триглицеридов по меньшей мере на приблизительно 5%, по меньшей мере на приблизительно 10%, по меньшей мере на приблизительно 15%, по меньшей мере на приблизительно 20%, по меньшей мере на приблизительно 25%, по меньшей мере на приблизительно 30%, по меньшей мере на приблизительно 35%, по меньшей мере на приблизительно 40%, по меньшей мере на приблизительно 45%, по меньшей мере на приблизительно 50% или по меньшей мере на приблизительно 55% по сравнению с исходным уровнем;

(b) увеличение менее чем на 30%, увеличение менее чем на 20%, увеличение менее чем на 10%, увеличение менее чем на 5% или отсутствие увеличения содержания X-не-ЛПВП или уменьшение содержания X-не-ЛПВП по меньшей мере на приблизительно 1%, по меньшей мере на приблизительно 3%, по меньшей мере на приблизительно 5%, по меньшей мере на приблизительно 10%, по меньшей мере на приблизительно 15%, по меньшей мере на приблизительно 20%, по меньшей мере на приблизительно 25%, по меньшей мере на приблизительно 30%, по меньшей мере на приблизительно 35%, по меньшей мере на приблизительно 40%, по меньшей мере на приблизительно 45% или по меньшей мере на приблизительно 50% по сравнению с исходным уровнем;

(c) увеличение уровней X-ЛПВП по меньшей мере на приблизительно 5%, по меньшей мере на приблизительно 10%, по меньшей мере на приблизительно 15%, по меньшей мере на приблизительно 20%, по меньшей мере на приблизительно 25%, по меньшей мере на приблизительно 30%, по меньшей мере на приблизительно 35%, по меньшей мере на приблизительно 40%, по меньшей мере на приблизительно 45% или по меньшей мере на приблизительно 50% по сравнению с исходным уровнем; и/или

(d) увеличение менее чем на 30%, увеличение менее чем на 20%, увеличение менее чем на 10%, увеличение менее чем на 5% или отсутствие увеличения уровней X-ЛПНП или уменьшение уровней X-ЛПНП по меньшей мере на приблизительно 5%, по меньшей мере на приблизительно 10%, по меньшей мере на приблизительно 15%, по меньшей мере на приблизительно 20%, по меньшей мере на приблизительно 25%, по меньшей мере на приблизительно 30%, по меньшей мере на приблизительно 35%, по меньшей мере на приблизительно 40%, по меньшей мере на приблизительно 45%, по меньшей мере на приблизительно 50% или по меньшей мере на приблизительно 55% по сравнению с исходными уровнями.

Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения исходный уровень содержания ЭПК в крови субъекта или группы субъектов, которых лечат, составляет (в мол. %) менее 2,6, менее 2,5, менее 2,4, менее 2,3, менее 2,2, менее 2,1, менее 2, менее 1,9, менее 1,8, менее 1,7, менее 1,6, менее 1,5, менее 1,4, менее 1,3, менее 1,2, менее 1,1 или менее 1.

Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения исходный уровень триглицеридов у субъекта, которого лечат, или среднее исходный уровень триглицеридов в случае группы субъектов после еды или натощак составляет от приблизительно 135 мг/дл до приблизительно Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения субъекта или группу субъектов, которых лечат в соответствии со способами согласно настоящему изобретению, получают стабильную терапию статином (с эзетимибом или без него). В настоящей заявке фраза "получает стабильную терапию статином" ("проходит стабильную терапию статином") означает, что субъект или группа субъектов принимают одну и ту же суточную дозу одного и того же статина в течение по меньшей мере 28 дней и, если это применимо, одну и ту же суточную дозу эзетимиба в течение по меньшей мере 28 дней. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения содержание X-ЛПНП у субъекта или группы субъектов, которые получают стабильную терапию статином, составляет от приблизительно 40 мг/дл до приблизительно 100 мг/дл.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения лабораторные исследования образцов крови субъекта, проводимые для определения безопасности исследуемого препарата, включают одно или более из следующих исследований: гематологическое исследование с общим анализом крови (ОАК), в том числе определение числа эритроцитов крови (ЭК), гемоглобина (Hgb), определение гематокрита (Hct), определение числа лейкоцитов крови (ЛК), лейкоцитарной формулы и числа тромбоцитов; а также биохимический анализ крови, включающий общий белок, альбумин, щелочную фосфатазу, аланинаминотрансферазу (АЛТ/сывороточная глутамат-пируват трансминаза), аспаратаминотрансферазу (АСТ/сывороточная оксалоацетат-пируват трансминаза), общий билирубин, глюкозу, кальций, электролиты (натрий, калий, хлорид), азот мочевины в крови (АМК), креатинин в сыворотке, мочевую кислоту, креатинкиназу и HbA<sub>1c</sub>.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения липидограмма субъекта в состоянии натощак включает ТГ, ТС, X-ЛПНП, X-ЛПВП, X-не-ЛПВП и X-ЛПОНП. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения X-ЛПНП рассчитывают с применением формулы Фридвальда или измеряют посредством препаративного ультрацентрифугирования (Beta Quant) в случае, если содержание триглицеридов у субъекта составляет более 400 мг/дл. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения X-ЛПНП измеряют посредством ультрацентрифугирования (Beta Quant) при рандомизации и повторно приблизительно через один год после рандомизации.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения анализ биомаркеров в крови,

полученной от субъекта, включает анализ вчСРБ, Апо В и вчТнТ.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения анамнез субъекта включает семейный анамнез, подробное описание всех заболеваний и аллергий, в том числе, например, дату (даты) начала, текущий статус состояния (состояний), а также информацию о курении и употреблении алкоголя.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения демографические сведения о субъекте включают день, месяц и год рождения, расовую принадлежность и пол.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения показатели жизненно важных функций организма субъекта включают систолическое и диастолическое кровяное давление, частоту сердечных сокращений, частоту дыхания и температуру тела (например, температуру тела в ротовой полости).

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения физикальное обследование субъекта включает оценку общего внешнего вида, кожи, головы, шеи, сердца, легких, брюшной полости, конечностей и нейромышечной функции субъекта.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения проводят определение роста и массы тела субъекта. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения при определении массы тела субъект одет в одежду для помещений без обуви, и мочевой пузырь субъекта опорожнен.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения проводят определение обхвата талии субъекта. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения обхват талии определяют с помощью измерительной ленты в верхних точках тазовой кости субъекта.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения регистрируют электрокардиограмму субъекта. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения ЭКГ регистрируют каждый год в течение периода лечения/наблюдения в рамках исследования. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения ЭКГ представляет собой ЭКГ в 12 отведениях. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения ЭКГ анализируют для определения бессимптомного ИМ.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения субъектов случайным образом распределяют в группу лечения, члены которой получают по 4 г в день композиции, содержащей по меньшей мере 96% (по массе) сложного этилового эфира эйкозапентаеновой кислоты. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения указанная композиция помещена в желатиновую капсулу. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения субъекты в данной группе лечения продолжают принимать по 4 г указанной композиции в день в течение приблизительно 1 года, приблизительно 2 лет, приблизительно 3 лет, приблизительно 4 лет, приблизительно 4,75 лет, приблизительно 5 лет, приблизительно 6 лет, приблизительно 7 лет, приблизительно 8 лет, приблизительно 9 лет, приблизительно 10 лет или более чем приблизительно 10 лет. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения средняя планируемая длительность лечения составляет приблизительно 4 года.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения обеспечивает способ уменьшения риска развития сердечно-сосудистых событий у субъекта. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения указанный способ включает введение указанному субъекту композиции, содержащей по меньшей мере 96% (по массе) сложного этилового эфира эйкозапентаеновой кислоты. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения субъекту вводят от приблизительно 1 г до приблизительно 4 г указанной композиции в день.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения уменьшение риска развития СС событий обнаруживают или определяют путем сравнения количества времени (например, среднего количества времени) для субъекта или группы субъектов, прошедшего с момента первого введения дозы до момента появления первого СС события, которое выбирают из группы, состоящей из смерти по причине СС события, нефатального ИМ, нефатального инсульта, реваскуляризации коронарных артерий и госпитализации (например, экстренной госпитализации) по причине нестабильной стенокардии, которая возникла вследствие ишемии миокарда, что было установлено, например, в результате инвазивного или неинвазивного исследования, с количеством времени (например, средним количеством времени) для субъекта или группы субъектов, которые принимали плацебо или не получали лечения, прошедшим с момента первого введения дозы плацебо до момента появления первого СС события, которое выбирают из группы, состоящей из: смерти по причине СС события, нефатального ИМ, нефатального инсульта, реваскуляризации коронарных артерий и госпитализации (например, экстренной госпитализации) по причине нестабильной стенокардии, которая возникла вследствие ишемии миокарда, что было установлено, например, в результате инвазивного или неинвазивного исследования, причем указанное плацебо не включает сложный этиловый эфир эйкозапентаеновой кислоты. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения количество времени для субъекта или группы субъектов сравнивают с количеством времени для субъекта или группы субъектов, которые принимали плацебо или не получали лечения, с применением логарифмического рангового критерия. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения логарифмический ранговый критерий включает один или несколько факторов стратификации, таких как категория СС риска, применение эзетимиба и/или географическая об-

ласть.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящее изобретение обеспечивает способ уменьшения риска возникновения смерти по причине СС события, т.е. СС смерти, у субъекта, который получает стабильную терапию статином и который страдает от СС заболевания или который подвержен высокому риску развития СС заболевания, причем указанный способ включает введение указанному субъекту композиций, раскрытых в настоящей заявке.

Согласно другому варианту реализации настоящее изобретение обеспечивает способ уменьшения риска развития рецидивирующего нефатального инфаркта миокарда (в том числе бессимптомного ИМ) у субъекта, который получает стабильную терапию статином и который страдает от СС заболевания или который подвержен высокому риску развития СС заболевания, причем указанный способ включает введение указанному пациенту одной или нескольких композиций, раскрытых в настоящей заявке.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящее изобретение обеспечивает способ уменьшения риска развития нефатального инсульта у субъекта, который получает стабильную терапию статином и который страдает от СС заболевания или который подвержен высокому риску развития СС заболевания, причем указанный способ включает введение указанному субъекту композиций, раскрытых в настоящей заявке.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящее изобретение обеспечивает способ уменьшения риска развития реваскуляризации коронарных артерий у субъекта, который получает стабильную терапию статином и который страдает от СС заболевания или который подвержен высокому риску развития СС заболевания, причем указанный способ включает введение указанному субъекту композиций, раскрытых в настоящей заявке.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящее изобретение обеспечивает способ уменьшения риска развития нестабильной стенокардии, вызванной ишемией миокарда, у субъекта, который получает стабильную терапию статином и который страдает от СС заболевания или который подвержен высокому риску развития СС заболевания, причем указанный способ включает введение указанному субъекту композиций, раскрытых в настоящей заявке.

Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения любой из способов, раскрытых в настоящей заявке, применяют для лечения или профилактики заболеваний у субъекта или субъектов, которые потребляют традиционное западное питание. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения способы согласно настоящему изобретению включают этап определения того, является ли данный субъект потребителем рациона западного типа или потребителем разумного рациона, и последующее осуществление лечения субъекта в том случае, если указанный субъект признан потребителем рациона западного типа. Термин "рацион западного типа" в настоящей заявке относится в общем виде к типичному рациону, который состоит из (в процентах от суммарного количества калорий): от приблизительно 45% до приблизительно 50% углеводов, от приблизительно 35% до приблизительно 40% жиров, и от приблизительно 10% до приблизительно 15% белков. В альтернативном варианте или дополнительно рацион западного типа может характеризоваться относительно высоким потреблением красного мяса и мясных продуктов, сладостей, очищенных зерновых культур и десертов, например, более чем 50%, более чем 60% или более или 70% суммарного содержания калорий поступают из данных источников.

Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения композицию, описанную в настоящей заявке, вводят субъекту один раз или два раза в день. Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения субъекту ежедневно вводят 1, 2, 3 или 4 капсулы, каждая из которых содержит приблизительно 1 г композиции, описанной в настоящей заявке. Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения 1 или 2 капсулы, каждая из которых содержит приблизительно 1 г композиции, описанной в настоящей заявке, вводят субъекту утром, например между приблизительно 5 ч утра и приблизительно 11 ч утра, и 1 или 2 капсулы, каждая из которых содержит приблизительно 1 г композиции, описанной в настоящей заявке, вводят субъекту вечером, например, между приблизительно 5 ч вечера и приблизительно 11 ч вечера.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения риск развития сердечно-сосудистого события у субъекта уменьшен по сравнению с контрольной популяцией. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения исходный уровень триглицеридов натощак у контрольных субъектов в контрольной популяции, в которой каждый контрольный субъект получает стабильную терапию статинами, составляет от приблизительно 135 мг/дл до приблизительно 500 мг/дл и указанные контрольные субъекты страдают от установленного сердечно-сосудистого заболевания или подвержены высокому риску развития сердечно-сосудистого заболевания, причем указанным контрольным субъектам не вводят фармацевтическую композицию, содержащую от приблизительно 1 г до приблизительно 4 г сложного этилового эфира эйкозапентаеновой кислоты в день.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения первый интервал времени, начинающийся с (a) первого введения субъекту композиций, раскрытых в настоящей заявке, и заканчивается (b) моментом появления первого сердечно-сосудистого события у субъекта, является большим или по существу большим, чем первый контрольный интервал времени, начинающийся с (a') первого введения контрольным субъектам плацебо и заканчивается (b') моментом появления первого сердечно-

сосудистого события у контрольного субъекта. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения первое сердечно-сосудистое событие у субъекта представляет собой значительное сердечно-сосудистое событие, которое выбирают из группы, состоящей из смерти по сердечно-сосудистой причине, нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта, реваскуляризации коронарных артерий и нестабильной стенокардии, вызванной ишемией миокарда. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения первое сердечно-сосудистое событие у контрольных субъектов представляет собой основное сердечно-сосудистое событие, которое выбирают из группы, состоящей из: смерти по сердечно-сосудистой причине, нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта, реваскуляризации коронарных артерий и нестабильной стенокардии, вызванной ишемией миокарда. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения первое сердечно-сосудистое событие у субъекта и первое сердечно-сосудистое событие у контрольных субъектов представляет собой любое событие из: смерти (вызванной любой причиной), нефатального инфаркта миокарда или нефатального инсульта. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения первое сердечно-сосудистое событие у субъекта и первое сердечно-сосудистое событие у контрольных субъектов представляет собой любое событие из: смерти, вызванной сердечно-сосудистыми причинами, нефатального инфаркта миокарда, реваскуляризации коронарных артерий, нестабильной стенокардии, периферического сердечно-сосудистого заболевания или аритмии сердца, требующей госпитализации. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения первое сердечно-сосудистое событие у субъекта и первое сердечно-сосудистое событие у контрольных субъектов представляет собой любое событие из: смерти, вызванной сердечно-сосудистыми причинами, нефатального инфаркта миокарда, реваскуляризации коронарных артерий и нестабильной стенокардии. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения первое сердечно-сосудистое событие у субъекта и первое сердечно-сосудистое событие у контрольных субъектов представляет собой любое событие из: смерти, вызванной сердечно-сосудистыми причинами и нефатального инфаркта миокарда. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения первое сердечно-сосудистое событие у субъекта и первое сердечно-сосудистое событие у контрольных субъектов представляет собой смерть (вызванную любой причиной). Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения первое сердечно-сосудистое событие у субъекта и первое сердечно-сосудистое событие у контрольных субъектов представляет собой любое событие из: фатального инфаркта миокарда и нефатального инфаркта миокарда (в том числе в некоторых случаях бессимптомного ИМ). Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения первое сердечно-сосудистое событие у субъекта и первое сердечно-сосудистое событие у контрольных субъектов представляет собой реваскуляризацию коронарных артерий. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения первое сердечно-сосудистое событие у субъекта и первое сердечно-сосудистое событие у контрольных субъектов представляет собой госпитализацию (например, экстренную госпитализацию) по причине нестабильной стенокардии (в некоторых случаях нестабильной стенокардии, вызванной ишемией миокарда). Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения первое сердечно-сосудистое событие у субъекта и первое сердечно-сосудистое событие у контрольных субъектов представляет собой любое одно осложнение из: фатального инсульта или нефатального инсульта. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения первое сердечно-сосудистое событие у субъекта и первое сердечно-сосудистое событие у контрольных субъектов представляет собой любое одно осложнение из: новой коронарной сердечной недостаточности, новой коронарной сердечной недостаточности, которая привела к госпитализации, преходящего нарушения мозгового кровообращения, ампутации по причине болезни коронарных сосудов и реваскуляризации сонной артерии. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения первое сердечно-сосудистое событие у субъекта и первое сердечно-сосудистое событие у контрольных субъектов представляет собой любое одно событие из: плановой реваскуляризации коронарных артерий и экстренной реваскуляризации коронарных артерий. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения первое сердечно-сосудистое событие у субъекта и первое сердечно-сосудистое событие у контрольных субъектов представляет собой манифестацию диабета. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения первое сердечно-сосудистое событие у субъекта и первое сердечно-сосудистое событие у контрольных субъектов представляет собой аритмию сердца, требующую госпитализации. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения первое сердечно-сосудистое событие у субъекта и первое сердечно-сосудистое событие у контрольных субъектов представляет собой остановку сердца.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения второй интервал времени, начинающийся с (а) первого введения субъекту фармацевтической композиции и заканчивается (с) моментом появления второго сердечно-сосудистого события у субъекта, является большим или по существу большим, чем второй контрольный интервал времени, начинающийся с (а') первого введения контрольным субъектам плацебо и заканчивается (с') моментом появления второго сердечно-сосудистого события у контрольного субъекта. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения второе сердечно-сосудистое событие у субъекта и второе сердечно-сосудистое событие у контрольных субъектов представляет собой основное сердечно-сосудистое событие, которое выбирают из группы, состоящей

из: смерти по сердечно-сосудистой причине, нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта, реваскуляризации коронарных артерий и нестабильной стенокардии, вызванной ишемией миокарда.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения субъект страдает сахарным диабетом, и каждый из контрольных субъектов страдает сахарным диабетом. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения субъект страдает метаболическим синдромом, и каждый из контрольных субъектов страдает метаболическим синдромом.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения у субъекта наблюдается одно или более из: (a) пониженные уровни триглицеридов по сравнению с контрольной популяцией; (b) пониженные уровни Апо В по сравнению с контрольной популяцией; (c) повышенные уровни Х-ЛПВП по сравнению с контрольной популяцией; (d) отсутствие увеличения уровней Х-ЛПНП по сравнению с контрольной популяцией; (e) уменьшение уровней Х-ЛПНП по сравнению с контрольной популяцией; (f) уменьшение содержания Х-не-ЛПВП по сравнению с контрольной популяцией; (g) уменьшение уровней ЛПОНП по сравнению с контрольной популяцией; (h) уменьшение уровня общего холестерина по сравнению с контрольной популяцией; (i) уменьшение уровней высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) по сравнению с контрольной популяцией; и/или (j) уменьшение уровней высокочувствительного тропонина (вчТнТ) по сравнению с контрольной популяцией.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения масса тела субъекта после введения указанной композиции меньше, чем исходная масса, определенная до введения указанной композиции. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения обхват талии субъекта после введения указанной композиции меньше, чем исходный обхват талии, определенный до введения указанной композиции.

В способах согласно настоящему изобретению, в которых определяют или оценивают интервал времени, указанный интервал времени может представлять собой, например, среднее, медианное или среднее арифметическое значение промежутка времени. Например, согласно вариантам реализации настоящего изобретения, в которых первый контрольный интервал времени относится к совокупности контрольных субъектов, указанный первый контрольный интервал времени представляет собой среднее значение, медиану или среднее арифметическое совокупности первых контрольных интервалов времени для каждого контрольного субъекта. Аналогично, согласно вариантам реализации настоящего изобретения, в которых второй контрольный интервал времени относится к совокупности контрольных субъектов, второй контрольный интервал времени представляет собой среднее значение, медиану или среднее арифметическое совокупности вторых контрольных интервалов времени каждого контрольного субъекта.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения уменьшение риска возникновения сердечно-сосудистых событий выражают в виде разницы между частотой возникновения в исследуемой группе и контрольной популяции. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения субъекты в исследуемой группе испытывают первое основное сердечно-сосудистое событие после первого введения композиций, раскрытых в настоящей заявке, с первой частотой возникновения, которая меньше, чем вторая частота возникновения, причем вторая частота возникновения относится к частоте возникновения сердечно-сосудистых событий у субъектов в контрольной популяции. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения первое значительное сердечно-сосудистое событие представляет собой любое одно событие из смерти по сердечно-сосудистой причине, нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта, реваскуляризации коронарных артерий и госпитализации по причине нестабильной стенокардии (которая, как было установлено в некоторых случаях, возникла вследствие ишемии миокарда). Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения первую и вторую частоту возникновения определяют в течение периода времени, начинающийся с даты первого введения и заканчивается через приблизительно 4 месяца, приблизительно 1 год, приблизительно 2 года, приблизительно 3 года, приблизительно 4 года или приблизительно 5 лет после даты первого введения.

Согласно другому варианту реализации настоящее изобретение обеспечивает применение любой композиции, описанной в настоящей заявке, для лечения гипертриглицеридемии у субъекта, нуждающегося в таком лечении, причем указанное применение включает обеспечение наличия субъекта, исходный уровень триглицеридов натощак у которого составляет от приблизительно 135 мг/дл до приблизительно 500 мг/дл, и введение указанному субъекту фармацевтической композиции, описанной в настоящей заявке. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения указанная композиция содержит от приблизительно 1 г до приблизительно 4 г сложного этилового эфира эйкозапентаеновой кислоты, причем указанная композиция по существу не содержит докозагексаеновую кислоту.

#### Примеры

Для оценки эффективности и безопасности препарата AMR101 у пациентов с содержанием триглицеридов натощак  $\geq 150$  мг/дл и  $< 500$  мг/дл будет проведено многоцентровое плацебо-контролируемое рандомизированное двойное слепое исследование 3 фазы длительностью 12 недель с возможностью продолжения открытого расширенного исследования. Основной задачей данного исследования, проводимого на пациентах, которые получают терапию статином с целью уменьшения содержания Х-ЛПНП и которые страдают от установленного сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ) или подвержены высокому

рису развития ССЗ и которые страдают от гипертриглицеридемии (содержание триглицеридов (ТГ) натощак составляет  $\geq 200$  мг/дл и  $< 500$  мг/дл), является определение эффективности препарата AMR101 по сравнению с плацебо при приеме данного препарата в дозе 4 г ежедневно для предотвращения возникновения первого значительного сердечно-сосудистого события комбинированной конечной точки оценки эффективности, которая включает смерть, вызванную сердечно-сосудистыми причинами ("СС"); нефатальный инфаркт миокарда ("ИМ"); нефатальный инсульт; реваскуляризацию коронарных артерий; и нестабильную стенокардию, которая возникла вследствие ишемии миокарда, что было установлено в ходе инвазивного/неинвазивного исследования, и требует экстренной госпитализации.

Дополнительные задачи данного исследования являются следующими.

Оценить влияние терапии на совокупность случаев смерти по причине СС заболеваний, нефатального ИМ, реваскуляризации коронарных артерий, нестабильной стенокардии, которая возникла вследствие ишемии миокарда, что было установлено в ходе инвазивного/неинвазивного исследования, и требует экстренной госпитализации, нефатального инсульта или периферического СС заболевания, требующего вмешательства, ангиопластики, коронарного шунтирования и реконструкции сосудов после аневризмы.

Оценить влияние терапии на комбинацию каждого из клинических событий, перечисленных в дополнительной задаче №1, см. выше, наряду с аритмией сердца, требующей госпитализации, остановкой сердца, периферическим СС заболеванием, требующим вмешательства, ангиопластикой, коронарным шунтированием, реконструкцией сосудов после аневризмы и общей смертностью.

Оценить влияние терапии на частоту второго, третьего, четвертого и пятого значительных сердечно-сосудистых событий (например, на частоту смерти по причине СС события, нефатального ИМ, нефатального инсульта, реваскуляризации коронарных артерий и нестабильной стенокардии, которая возникла вследствие ишемии миокарда, что было установлено в ходе инвазивного/неинвазивного исследования, и требует экстренной госпитализации, после первого возникновения любого из перечисленных клинических событий).

Оценить влияние терапии на первое возникновение значительного сердечно-сосудистого события в подгруппах пациентов, в том числе (а) у пациентов, страдающих от сахарного диабета, и (b) у пациентов, страдающих от метаболического синдрома (например, установленного с помощью критериев NCEP ATP III (третьей группы экспертов по лечению взрослых Национальной образовательной программы по холестерину США) или критериев, которые в дальнейшем могут быть сформулированы из критериев NCEP ATP III).

Оценить влияние терапии на впервые выявленную застойную сердечную недостаточность ("ЗСН"), на впервые выявленную ЗСН в качестве первичной причины госпитализации, на преходящее нарушение мозгового кровообращения, на ампутацию по причине СС заболевания и на реваскуляризацию сонной артерии.

Оценить влияние терапии на частоту электрофизиологической реваскуляризации коронарных артерий и экстренной реваскуляризации коронарных артерий.

Оценить влияние терапии на липиды, липопротеины и маркеры воспаления, включая триглицериды, общий холестерин, холестерин липопротеинов низкой плотности ("Х-ЛПНП"), холестерин липопротеинов высокой плотности ("Х-ЛПВП"), Х-не-ЛПВП, холестерин липопротеинов очень низкой плотности ("Х-ЛПОНП"), аполипопротеин В ("Апо В"), высокочувствительный С-реактивный белок ("вчСРБ") и высокочувствительный тропонин ("вчТн"), как указано ниже.

Оценка влияния терапии на каждый маркер.

Оценка влияния исходного значения каждого маркера на эффекты терапии и оценка влияния терапии на предотвращение клинических событий, указанных выше, у всех пациентов, участвующих в исследовании, и в подгруппах, таких как пациенты, страдающие от сахарного диабета, и пациенты со значительными изменениями содержания любого из маркеров на фоне лечения.

Оценить влияние терапии на манифестацию диабета и исследовать влияние терапии на массу тела и обхват талии.

Исследуемая популяция.

Популяция для данного исследования состоит из мужчин и женщин в возрасте  $\geq 45$  лет с установленным ССЗ или из мужчин и женщин в возрасте  $\geq 50$  лет, страдающих от диабета в комбинации с одним дополнительным фактором риска ССЗ. Помимо этого, все пациенты в исследуемой популяции страдают от атерогенной дислипидемии, которая была обнаружена на фоне лечения гиперхолестеринемии (в ходе терапии статином, направленной на уменьшение содержания Х-ЛПНП), а также от гипертриглицеридемии. Более подробная информация приведена в критериях включения ниже.

Пациенты должны предоставить свое согласие на участие в данном исследовании и должны быть согласны и способны выполнять протокол и исследовательские процедуры.

Периоды исследования.

Данное исследование состоит из следующих периодов исследования.

Период отбора: в течение периода отбора пациентов будут оценивать на соответствие критериям включения/невключения.

Во время первого визита в Исследовательский центр (Визит 1) планируется провести исследовательские процедуры для оценки соответствия пациента критериям исследования. На данном визите отбора перед началом проведения любых исследовательских процедур пациенты подпишут форму информированного согласия; данная форма информированного согласия охватывает периоды лечения/наблюдения. На основании оценки пациента в ходе Визита 1 могут возникнуть следующие ситуации:

Пациенты, которые согласно результатам исследовательских процедур, проведенных в ходе Визита 1, соответствуют критериям для участия в данном исследовании, вернуться в Исследовательский центр на Визит 2 (визит рандомизации) для начала периода лечения/наблюдения. Данный случай включает, например, пациентов на Визите 1, которые принимают стабильную дозу статина и которые планируют продолжить прием этого же статина в этой же дозе и которым не нужно выводить из организма какие-либо лекарственные средства, изменяющие содержание липидов, отличные от статинов.

Пациенты, которые, согласно результатам исследовательских процедур, проведенных в ходе Визита 1, не соответствуют критериям для участия в данном исследовании и маловероятно, что они станут соответствовать критериям в течение следующих 28 дней (например, маловероятна стабилизация дозы статина, невозможно вывести из организма лекарственные средства, изменяющие содержание липидов, отличные от статинов, и т.д.): данные пациенты не будут включены в исследование по результатам скрининга на Визите 1.

Пациенты, которые, согласно результатам исследовательских процедур, проведенных в ходе Визита 1, не соответствуют критериям для участия в данном исследовании, возможно, станут соответствовать критериям в течение следующих 28 дней: данные пациенты по усмотрению исследователя могут повторно прийти в центр для второго дополнительного визита отбора (Визит 1.1), во время которого будут повторены процедуры, необходимые для повторной оценки соответствия критериям включения/невключения, которым пациент ранее не соответствовал. Данный случай включает, например, пациентов, которые начали получать терапию статином на Визите 1, доза статина которых была изменена на Визите 1 и/или которые нуждаются в выведении из организма лекарственных препаратов, изменяющих содержание липидов, отличных от статинов. Для данных пациентов применимы следующие варианты.

Пациенты, у которых произошла смена принимаемого статина или дозы статина в ходе Визита 1, должны будут принимать стабильную дозу статина в течение по меньшей мере 28 дней перед квалифицирующим измерением липидов в ходе Визита 1.1. В течение данного периода может быть оптимизирован или стабилизирован прием других сопутствующих лекарственных средств (например, антидиабетической терапии).

У пациентов, которые на Визите 1 начали выведение препарата из организма, период выведения будет составлять по меньшей мере 28 дней (для секвестрантов желчных кислот период выведения составляет 7 дней) перед квалифицирующими измерениями липидов на Визите 1.1.

Пациенты на Визите 1, которые принимают стабильную дозу статина и которые планируют продолжить прием этого же статина в этой же дозе и которым не нужно выводить из организма какие-либо лекарственные средства, но которых попросили вернуться в центр на Визит 1.1 для повторения одной или нескольких других процедур исследования, не связанных с сопутствующими лекарственными средствами.

Пациенты, которые стали соответствовать критериям для участия в исследовании, что было установлено при проведении дополнительных процедур исследования на Визите 1.1, вернуться в Исследовательский центр на Визит 2 (визит рандомизации) для начала периода лечения/наблюдения.

По окончании периода отбора пациенты должны соответствовать всем критериям включения/невключения до начала процедуры рандомизации. Пациенты, которые после периода скрининга (на основании результатов исследовательских процедур на Визите 1 и/или Визите 1.1) не соответствуют критериям для участия в данном исследовании, могут впоследствии повторно прийти в центр для проведения повторного отбора. Данные пациенты должны будут повторно пройти все процедуры, начиная с Визита 1. Данная группа включает пациентов, которым требуется больше времени для стабилизации одного или нескольких состояний или вариантов терапии (например, терапии статином, антидиабетической, противогипертензивной терапии, терапии тиреоидными гормонами, терапии ингибиторами протеазы ВИЧ).

Период лечения/наблюдения: через 42 дня после первого визита отбора (Визита 1) или через 60 дней после первого визита отбора (Визита 1) для тех пациентов, у которых состоялся второй визит отбора (Визит 1.1), у соответствующих критериям пациентов начнется период лечения/наблюдения. В течение данного периода указанные пациенты будут получать исследуемый препарат во время запланированных визитов в Исследовательский центр и принимать исследуемый препарат, находясь вне Исследовательского центра.

Во время визитов будут проводиться исследовательские процедуры для оценки эффективности и безопасности исследуемого препарата. Подробный график данных процедур представлен в табл. 1.

Продолжительность исследования.

Предполагаемая продолжительность данного исследования состоит из периода включения в исследование, запланированная длительность которого составляет 18 месяцев, за которым следует период на-

блюдения, запланированная длительность которого составляет приблизительно 3,5 года (соответственно, общая предполагаемая длительность исследования составляет приблизительно 5 лет). Пациентов планируется рандомизировать в разное время в течение периода включения в исследование, однако все пациенты закончат участие в исследовании в один и тот же день (дата окончания исследования). Планируется, что все рандомизированные пациенты будут принимать исследуемый препарат и будут находиться под наблюдением до даты окончания исследования. Данное исследование является исследованием, управляемым результатами, и пациенты будут продолжать участие в исследовании, если исследование будет длиться дольше предполагаемого срока, или закончат участие в исследовании раньше, если исследование будет длиться меньше предполагаемого срока.

Общая длительность данного исследования основана на периоде наблюдения пациентов, медианное значение для которого составляет 4 года. Наблюдение первого рандомизированного пациента будет продолжаться в течение 4,75 лет (максимальная длительность индивидуального наблюдения), наблюдение последнего рандомизированного пациента будет продолжаться в течение 3,25 лет (минимальная длительность индивидуального наблюдения).

Группы исследования.

В ходе Визита 2 (День 0) пациенты, соответствующие критериям для участия в исследовании, будут случайным образом распределены в следующие группы лечения.

Группа 1: препарат AMR101, 4 г ежедневно (четыре капсулы по 1000 мг ежедневно).

Группа 2: плацебо (четыре капсулы ежедневно).

Пациенты будут принимать четыре капсулы с препаратом AMR101 или плацебо ежедневно: по две капсулы утром и по две капсулы вечером (режим приема доз - два раза в день).

Количество пациентов.

Данное исследование представляет собой исследование, управляемое результатами: ожидается, что в течение исследования произойдет минимум 1612 событий конечной точки первичной оценки эффективности. Всего в исследовании примут участие приблизительно 7990 пациентов, которые будут принимать препарат AMR101 или плацебо (в каждую группу лечения будет распределено приблизительно по 3995 пациентов) для достижения предполагаемых 1612 событий, которые образуют первичную комбинированную конечную точку оценки эффективности.

Количество исследовательских центров.

Участники будут включены в данное исследование в нескольких Исследовательских центрах в нескольких странах.

Рандомизация.

В День 0 пациенты, которые соответствуют критериям для участия в данном исследовании, будут рандомизированы в одну из двух групп исследования с применением генерируемой компьютером схемы рандомизации. Рандомизация пациентов в группы лечения препаратом AMR101 или плацебо в соотношении 1:1 будет проведена с применением интернета (система IWR, интерактивная система веб-связи).

Маскирование.

Данное исследование представляет собой двойное слепое исследование. Пациентам, исследователям, фармацевтам и другому вспомогательному персоналу в Исследовательских центрах, сотрудникам и уполномоченным представителям компании - спонсора, руководителям исследования и сотрудникам организации (организаций) и компаний-посредников, обеспечивающих проведение исследования, не будет известен код рандомизации (т.е. данные лица не будут знать, какие участники исследования принимают исследуемый препарат, а какие принимают плацебо). Капсулы исследуемого препарата AMR101 и плацебо будут иметь сходные размер и внешний вид для обеспечения слепого исследования.

В течение периода двойного слепого лечения/наблюдения все участники исследования (пациенты, исследователи, фармацевты и другой вспомогательный персонал в Исследовательских центрах, сотрудники и уполномоченные представители компании - спонсора, руководители исследования и сотрудники организации (организаций) и компаний-посредников, управляющих/обеспечивающих проведение исследований) за исключением сотрудников лабораторий, проводящих анализ, не будут иметь доступа к индивидуальным результатам лабораторных анализов эффективности препарата (в том числе анализа содержания липидов). Индивидуальные результаты анализа липидного профиля могут быть раскрыты в случае неотложного состояния пациента.

Стратификация.

Участники данного исследования будут распределены в группы лечения на основании стратификации по категории СС риска, по применению зетимиба и по географической области (западные, восточноевропейские страны и страны Азиатско-Тихоокеанского региона). Существует две категории СС риска:

Категория СС риска 1: пациенты с установленным ССЗ, которое указано в критериях включения. В данную категорию включены пациенты с диабетом и установленным ССЗ.

Категория СС риска 2: пациенты с диабетом и по меньшей мере одним дополнительным фактором риска ССЗ, но не установленным ССЗ.

Стратификация будет зафиксирована в интерактивной системе IWR во время включения пациента в

исследование. Приблизительно 70% рандомизированных пациентов будут относиться к категории СС риска 1 и приблизительно 30% рандомизированных пациентов будут относиться к категории СС риска 2. Включение пациентов каждой категории СС риска будет остановлено, когда будет достигнуто запланированное количество пациентов в данной категории риска.

Популяция исследования.

Критерии включения.

В данном исследовании смогут принять участие пациенты, соответствующие следующим критериям:

Уровни ТГ натощак составляют  $\geq 200$  мг/дл (2,26 ммоль/л) и  $< 500$  мг/дл (5,64 ммоль/л).

Х-ЛПНП составляют  $> 40$  мг/дл (1,04 ммоль/л) и  $\leq 100$  мг/дл (2,60 ммоль/л) и стабильная терапия статином (с эзетимибом или без него) в течение по меньшей мере 4 недель до квалифицирующего измерения исходного уровня Х-ЛПНП/ТГ для рандомизации.

Стабильную терапию определяют как прием одной и той же суточной дозы одного и того же статина в течение по меньшей мере 28 дней до квалифицирующего измерения липидов (ТГ и Х-ЛПНП) и, если это применимо, прием одной и той же суточной дозы эзетимиба в течение по меньшей мере 28 дней до квалифицирующего измерения липидов (ТГ и Х-ЛПНП). Пациенты, у которых терапия статинами или применение эзетимиба были начаты на Визите 1 или у которых статин, доза статина и/или доза эзетимиба изменились на Визите 1, должны будут пройти период стабилизации, составляющий по меньшей мере 28 дней с момента начала/изменения, и должны пройти процедуру квалифицирующего измерения липидов (ТГ и Х-ЛПНП) по окончании периода выведения (на Визите 1.1).

Статины могут вводиться с эзетимибом или без него.

Если пациенты на первом квалификационном визите (Визит 1) соответствуют критериям по ТГ и Х-ЛПНП и удовлетворяют всем другим критериям включения/невключения, они могут быть рандомизированы в ходе Визита 2. Если пациенты не соответствуют критериям включения на первом квалифицирующем визите (Визит 1), допускается проведение второго переквалифицирующего визита (Визит 1.1). Некоторым пациентам, которым необходимо стабилизировать прием лекарственных средств и/или которым необходимо вывести из организма лекарственные средства, будет необходимо провести второй переквалифицирующий визит (Визит 1.1) по окончании периода стабилизации/выведения.

Пациенты, страдающие от установленного ССЗ (относящиеся к категории СС риска 1) или подверженные высокому риску развития ССЗ (относящиеся к категории СС риска 2). Категории СС риска определяют, как указано ниже.

Категория СС риска 1: к данной категории риска относятся мужчины и женщины в возрасте  $\geq 45$  лет, которые имеют одно или более из следующих событий:

документально подтвержденную ишемическую болезнь сердца (ИБС; должен выполняться один или несколько из следующих первичных критериев):

документально подтвержденная ИБС с многососудистым поражением (стенозы по меньшей мере в двух основных эпикардальных коронарных артериях  $> 50\%$  - с предшествующей реваскуляризацией или без нее).

Документально подтвержденный предшествующий ИМ.

Госпитализация с высокой степенью риска развития ОКС без подъема зубца ST (с объективным доказательством ишемии: отклонением ST-сегмента или положительным анализом биомаркеров).

Документально подтвержденное нарушение мозгового кровообращения или заболевание сонной артерии (должен выполняться один из следующих первичных критериев):

Документально подтвержденный предшествующий ишемический инсульт.

Симптоматическое заболевание сонной артерии со стенозом сонной артерии  $\geq 50\%$ .

Асимптоматическое заболевание сонной артерии со стенозом сонной артерии  $\geq 70\%$  по результатам ангиографии или дуплексного ультразвукового исследования.

Реваскуляризация сонной артерии в анамнезе (введение катетера или хирургическое вмешательство).

Документально подтвержденное заболевание периферических артерий (ЗПА; должен выполняться один или несколько из следующих первичных критериев):

ЛПИ  $< 0,9$  с симптомами перемежающейся хромоты.

Аортально-подвздошное вмешательство или вмешательство в периферические артерии в анамнезе (введение катетера или хирургическое вмешательство).

Или категория СС риска 2: к данной категории риска относятся пациенты с:

иахарный диабет (типа 1 или типа 2), требующий медикаментозного лечения, и

мужчины и женщины в возрасте  $\geq 50$  лет, и

один из следующих факторов, установленных в ходе Визита 1 (дополнительные факторы риска ССЗ):

мужчины в возрасте  $\geq 55$  лет или женщины в возрасте  $\geq 65$  лет;

курильщики сигарет или лица, которые бросили курить за 3 месяца до Визита 1;

гипертензия (систолическое кровяное давление  $\geq 140$  мм рт. ст. или диастолическое кровяное давление  $\geq 90$  мм рт. ст.), или прием противогипертензивных лекарственных средств;

X-ЛПВП  $\leq 40$  мг/дл для мужчин или X-ЛПВП  $\leq 50$  мг/дл для женщин;

вчСРБ  $> 3,00$  мг/л ( $0,3$  мг/дл);

почечная дисфункция, КрКл  $> 30$  и  $< 60$  мл/мин ( $> 0,50$  и  $< 1,00$  мл/с).

Ретинопатия, которая определена как любой из следующих вариантов ретинопатии: непролиферативная ретинопатия, препролиферативная ретинопатия, пролиферативная ретинопатия, макулопатия, прогрессирующее диабетическое заболевание глаз или фотокоагуляция в анамнезе.

Микро- или макроальбуминурия. Микроальбуминурию определяют как положительный результат анализа с применением тест-полосок "Micral" или другого анализа с применением тест-полосок (информация может быть получена из медицинской документации), соотношение альбумина и креатинина составляет  $\geq 2,5$  мг/ммоль или интенсивность экскреции альбумина во время сбора составляет  $\geq 20$  мг/мин; все указанные значения определяют при по меньшей мере двух последовательных отборах проб; если макроскопическая протеинурия была доказана с применением тест-полосок "Albustix" или с применением других тест-полосок, соотношение альбумин/креатинин составляет  $\geq 25$  мг/ммоль или интенсивность экскреции альбумина во время сбора составляет  $\geq 200$  мг/мин; все указанные значения определяют при по меньшей мере двух последовательных отборах проб.

ЛПИ  $< 0,9$  без симптомов перемежающейся хромоты (пациенты с ЛПИ  $< 0,9$  с симптомами перемежающейся хромоты относят к категории СС риска 1).

Диабет и ССЗ, как определены выше, являются допустимыми на основании требований в отношении ССЗ и относятся к категории СС риска 1. К категории СС риска 2 будут отнесены исключительно пациенты с диабетом и без документально подтвержденного ССЗ, определенного выше, которые имеют по меньшей мере один дополнительный фактор риска из перечисленных.

Женщины могут быть включены в исследование, если одновременно выполняются 3 следующих критерия:

женщина не беременна;

женщина не кормит грудью;

женщина не планирует забеременеть в течение исследования.

Женщины, способные к деторождению, перед рандомизацией должны иметь отрицательный тест мочи на беременность.

Женщин не считают способными к деторождению, если они соответствуют одному из следующих критериев, документально подтвержденных исследователем:

женщина до подписания формы информированного согласия подверглась процедуре гистерэктомии, перевязки маточных труб или двухсторонней овариэктомии;

женщина находится в периоде постменопаузы, который определяют как  $\geq 1$  года после последнего менструального цикла, или содержание фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) у женщины соответствует постклимактерическому периоду.

Женщины, способные к деторождению, должны быть согласны применять приемлемый метод предотвращения беременности с момента отбора до окончания исследования, за исключением случаев, если их сексуальный партнер (партнеры) являются бесплодными вследствие хирургического вмешательства или женщины воздерживаются от половых контактов.

Понимание исследовательских процедур, желание соблюдать график исследования и согласие участвовать в данном исследовании путем подписания информированного согласия до скрининга.

Согласие придерживаться диеты, рекомендованной лечащим врачом, на протяжении всего данного исследования.

Критерии невключения.

Пациенты не включаются в данное исследование, если они соответствуют любому из следующих критериев.

Тяжелая сердечная недостаточность (класс IV).

Любое жизнеугрожающее заболевание которое, как ожидается, приведет к смерти в течение следующих 2 лет (заболевание, отличное от ССЗ).

Активное тяжелое заболевания печени (которое было определено на Визите 1): цирроз, активный гепатит, увеличение содержания АЛТ или АСТ  $> 3 \times$  ВГН (верхней границы нормы) или закупорки желчных протоков с гипербилирубинемией (содержание суммарного билирубина  $> 2 \times$  ВГН).

Содержание гемоглобина A1c при отборе (Визит 1) составляет  $> 10,0\%$  (или 86 ммоль/моль единиц IFCC, Международной федерации клинической химии и лабораторной медицины). Если пациенты не соответствуют данному критерию (HbA1c  $> 10,0\%$  или 86 ммоль/моль единиц IFCC) на Визите 1, можно оптимизировать антидиабетическую терапию этих пациентов, после чего могут пройти повторное исследование на Визите 1.1.

Плохо контролируемая гипертензия: систолическое кровяное давление составляет  $\geq 200$  мм рт. ст. ИЛИ диастолическое кровяное давление составляет  $\geq 100$  мм рт. ст. (несмотря на противогипертензив-

скую терапию).

Запланированное коронарное вмешательство (такое как стентирование или шунтирование сердца) или какая-либо значительная хирургическая процедура, не связанная с сердцем. После восстановления после вмешательства/хирургической операции пациенты могут пройти оценку или повторную оценку возможности участия в исследовании (начиная с Визита 1.1).

Известный наследственный дефицит липопротеинлипазы (Фредриксоновский тип I), дефицит апо-липопротеина С-II или наследственная дисбеталипопротеинемия (Фредриксоновский тип III).

Участие в другом клиническом исследовании, которое предполагает прием исследуемого препарата в течение 90 дней до скрининга (Визит 1). Пациенты во время участия в данном исследовании не могут принимать участие ни в каком другом испытании исследуемого лекарственного средства или изделия медицинского назначения (допускается участие в реестровом или наблюдательном исследовании без дополнительного терапевтического вмешательства).

Непереносимость или гиперчувствительность к терапии статинами.

Известная гиперчувствительность к любым компонентам исследуемого препарата или плацебо; известная гиперчувствительность к рыбе и/или моллюскам.

Острый или хронический панкреатит в анамнезе.

Синдром мальабсорбции и/или хроническая диарея (Примечание: пациенты, которые перенесли процедуру шунтирования желудка/тонкой кишки, считаются страдающими от мальабсорбции и не подлежат включению в данное исследование; пациенты, которые перенесли процедуру бандажирования желудка, могут быть включены в данное исследование).

Не связанные с исследуемым препаратом лекарственные средства, средства, отличные от статинов, добавки или пищу, изменяющие содержание липидов:

Пациенты не включаются в исследование, если они принимают ниацин в дозе >200 мг/день или фибраты в течение периода отбора (после Визита 1) и/или планируют принимать указанные лекарственные средства в течение исследования; пациенты, которые принимают ниацин в дозе >200 мг/день или фибраты в течение последних 28 дней перед Визитом 1, должны пройти процедуру выведения данных средств из организма в течение по меньшей мере 28 дней после их последнего приема, после чего данные пациенты смогут пройти процедуру квалифицирующего измерения липидов (ТГ и Х-ЛПНП) по окончании периода выведения (Визит 1.1).

Пациенты не включаются в исследование, если они принимают какие-либо лекарственные препараты омега-3 жирных кислот (лекарственные средства, отпускаемые по рецепту, содержащие ЭПК и/или ДГК) в течение периода отбора (после Визита 1) и/или планируют принимать данные препараты в течение периода лечения/наблюдения в рамках исследования. Для соответствия критериям участия в данном исследовании пациенты, которые принимали лекарственные препараты омега-3 жирных кислот в течение последних 28 дней перед Визитом 1 (за исключением пациентов, проживающих в Нидерландах), должны пройти период выведения данных средств из организма, составляющий по меньшей мере 28 дней после их последнего приема, после чего данные пациенты смогут пройти процедуру квалифицирующего измерения липидов (ТГ и Х-ЛПНП) по окончании периода выведения (на Визите 1.1);

Исключительно для пациентов, проживающих в Нидерландах: пациенты, которые проходят лечение лекарственными препаратами омега-3 жирных кислот, содержащими ЭПК и/или ДГК, не могут быть включены в данное исследование; выведение данных препаратов из организма не допускается.

Пациенты не включаются в исследование, если они употребляют пищевые добавки, содержащие омега-3 жирные кислоты (например, семя льна, рыбу, криль или масло водорослей) в течение периода отбора (после Визита 1) и/или планируют принимать данные добавки в течение периода лечения/наблюдения в рамках исследования. Для соответствия критериям участия в данном исследовании пациенты, которые принимают >300 мг/день омега-3 жирных кислот (суммарное количество ЭПК и ДГК), за 28 дней до Визита 1 (за исключением пациентов, проживающих в Нидерландах) должны пройти период выведения данных средств из организма, составляющий по меньшей мере 28 дней после их последнего приема, после чего данные пациенты смогут пройти процедуру квалифицирующего измерения липидов (ТГ и Х-ЛПНП) по окончании периода выведения (на Визите 1.1);

Исключительно для пациентов, проживающих в Нидерландах: пациенты, которые проходят лечение пищевыми добавками, содержащими омега-3 жирные кислоты в дозе >300 мг/день ЭПК и/или ДГК, не могут быть включены в данное исследование; какое-либо выведение данных препаратов из организма не допускается.

Пациенты не включаются в исследование, если они принимают секвестранты желчных кислот в течение периода отбора (после Визита 1) и/или планируют принимать данные средства в течение периода лечения/наблюдения в рамках исследования. Для соответствия критериям участия в данном исследовании пациенты, которые принимают секвестранты желчных кислот в течение 7 дней до Визита 1, должны пройти период выведения данных средств из организма, составляющий по меньшей мере 7 дней после их последнего приема, после чего данные пациенты смогут пройти процедуру квалифицирующего измерения липидов (ТГ и Х-ЛПНП) по окончании периода выведения (на Визите 1.1);

Прием других лекарственных средств (не предназначенных для изменения содержания липидов).

Лечение тамоксифеном, эстрогенами, прогестинами, терапия тиреоидными гормонами, системными кортикостероидами (допускается прием кортикостероидов местного применения или кортикостероидов, вводимых посредством ингаляции или интраназально), ингибиторов протеазы ВИЧ, которые не были стабильными в течение >28 дней перед процедурой квалифицирующего измерения липидов (ТГ и Х-ЛПНП) в ходе отбора. Для соответствия критериям участия в данном исследовании пациенты, которые не принимают стабильной дозы данных лекарственных средств в течение 28 дней до Визита 1, должны пройти период стабилизации, составляющий по меньшей мере 28 дней после последнего изменения дозы данных средств, после чего данные пациенты смогут пройти процедуру квалифицирующего измерения липидов (ТГ и Х-ЛПНП) по окончании периода выведения (на Визите 1.1).

Пациенты не включаются в исследование, если они принимают циклофосфамид или ретиноиды системного действия в течение периода отбора (после Визита 1) и/или планируют принимать данные средства в течение периода лечения/наблюдения в рамках исследования. Для соответствия критериям участия в данном исследовании пациенты, которые принимают данные лекарственные средства в течение 28 дней до Визита 1, должны пройти период выведения данных средств из организма, составляющий по меньшей мере 28 дней после их последнего приема, после чего данные пациенты смогут пройти процедуру квалифицирующего измерения липидов (ТГ и Х-ЛПНП) по окончании периода выведения (на Визите 1.1).

Известное заболевание СПИДом (допускается участие в исследовании ВИЧ-положительных пациентов без СПИДа).

Необходимость перитонеального диализа или гемодиализа по причине почечной недостаточности или пациенты, или клиренс креатинина (КрКл) <30 мл/мин (0,50 мл/с).

Необъясненная концентрация креатинкиназы >5 × ВГН или увеличением концентрации креатинкиназы вследствие известных заболеваний мышц (например, полимиозита, митохондриальной дисфункции) на Визите 1.

Пациенты, находящиеся в любом состоянии или получающие любую терапию, которые, по мнению исследователя, могут представлять риск для указанных пациентов или вследствие которых участие в данном исследовании не в полной мере соответствует интересам пациента.

Пациенты, которые злоупотребляли активными веществами или алкоголем в течение последних 6 месяцев и которые не способны/не желают воздерживаться от злоупотребления активными веществами и чрезмерного употребления алкоголя в течение исследования, или которые выпивают по 5 единиц алкоголя или более для мужчин или по 4 единицы алкоголя или более для женщин в какой-либо отдельно взятый час (эпизодическое злоупотреблением алкоголем или запойное пьянство). Чрезмерное употребление алкоголя представляет собой в среднем употребление >2 единиц алкоголя в день. Единицу алкоголя определяют как 12 унций (350 мл) пива, 5 унций (150 мл) вина или 1,5 унции (45 мл) спиртного напитка крепостью 80 процентов.

Пациенты с психическими/психологическими нарушениями или какой-либо другой причиной, позволяющей предположить, что данному пациенту будет сложно выполнять требования данного исследования или понимать цели и потенциальные риски участия в данном исследовании (что было установлено на Визите 1).

### Процедуры исследования

График обследования.

Период отбора.

Визит отбора (Визит 1).

Пациенты придут в Исследовательский Центр на Визит 1. Пациентов проинструктируют не принимать пищу в течение по меньшей мере 10 ч до визита.

Если пациенты согласно результатам процедур, проведенных на Визите 1, соответствуют критериям для рандомизации, их необходимо рандомизировать в течение 60 дней после Визита 1. На визите отбора будут проведены следующие процедуры.

Получение письменного информированного согласия.

Присвоение пациенту номера пациента.

Сбор медицинского, хирургического и семейного анамнеза.

Сбор демографических данных.

Определение роста, массы тела и индекса массы тела.

Регистрация показателей жизненно важных функций организма (систолическое и диастолическое кровяное давление, частота сердечных сокращений, частота дыхания и температура тела).

Регистрация электрокардиограммы в 12 отведениях.

Оценка соответствия пациента критериям включения/невключения.

Данная оценка включает проведение процедур и анализ образцов крови (полученных натощак), например, определение содержания вчСРБ, расчет клиренса креатинина, которые необходимы для определения категории СС риска (см. критерии включения).

Забор образцов крови в состоянии натощак для химического и гематологического исследования.

Забор образца крови в состоянии натощак для анализа липидного профиля (ТГ, ТС, Х-ЛПВП, Х-

ЛПНП, X-не-ЛПВП, X-ЛПОНП).

Анализ мочи на беременность для женщин, способных к деторождению.

Сбор информации о сопутствующем лекарственном препарате (препаратах).

Инструктирование пациента не принимать пищу в течение по меньшей мере 10 ч до следующего визита.

Визит отбора (Визит 1.1).

Некоторые пациенты пропустят Визит 1.1: пациенты, которые соответствуют критериям для участия в данном исследовании на Визите 1, поскольку они соответствуют всем критериям включения и не соответствуют ни одному из критериев невключения, могут возвратиться в Исследовательский Центр на Визит 2 для рандомизации и для начала периода лечения/наблюдения в рамках исследования. Для данных пациентов Визит 2 произойдет вскоре после Визита 1.

Пациенты, которые не соответствуют критериям включения на Визите 1, могут возвратиться в Исследовательский Центр для второго квалификационного визита (Визит 1.1) по усмотрению исследователя. На Визите 1.1 будут повторены процедуры, в ходе которых было выявлено несоответствие пациента критериям включения на Визите 1. Пациенты соответствуют критериям для рандомизации на Визите 1.1, если данные пациенты соответствуют всем критериям включения и больше не соответствуют критериям невключения. Если пациенты прошли исследование на Визите 1.1 и на основании повторно проведенных процедур на Визите 1.1 соответствуют критериям для рандомизации, они должны быть рандомизированы в течение 60 дней после Визита 1.

Для некоторых пациентов проведение Визита 1.1 в течение по меньшей мере 28 дней после Визита 1 будет обязательным в связи с необходимостью проверки соответствия критериям включения. Речь идет о пациентах, которые на Визите 1 начали лечение статином, сменили принимаемый статин, изменили ежедневную дозу принимаемого статина, начали период выведения из организма запрещенных лекарственных средств или начали период стабилизации определенных лекарственных средств (для получения более подробной информации см. критерии включения/невключения). Любое из данных изменений на Визите 1 может повлиять уровни квалифицирующих липидов, и вследствие этого таким пациентам необходимо пройти Визит 1.1 для определения того, соответствуют ли они критериям по содержанию липидов (ТГ и X-ЛПНП), определенному на Визите 1. На Визите 1.1 также будут повторены другие процедуры, по результатам проведения которых был сделан вывод о соответствии пациента критериям включения на Визите 1.

На визите скрининга будут проведены следующие процедуры.

Оценка показателей жизненно важных функций организма (систолическое и диастолическое кровяное давление, частота сердечных сокращений, частота дыхания и температура тела).

Оценка соответствия критериям включения/невключения; будут повторены исключительно те оценки, согласно которым пациент не соответствовал критериям включения в ходе Визита 1.

Забор образцов крови натощак для химического и гематологического исследования. Будут брать только те образцы, согласно которым пациент не соответствовал критериям включения в ходе Визита 1.

Забор образца крови натощак для анализа липидного профиля (ТГ, ТС, X-ЛПВП, X-ЛПНП, X-не-ЛПВП, X-ЛПОНП) в том случае, если пациент был признан не соответствующим критериям включения в ходе Визита 1. Речь идет о тех пациентах, которые на Визите 1 начали лечение статином, сменили принимаемый статин, изменили ежедневную дозу принимаемого статина, начали период выведения запрещенных лекарственных средств или начали период стабилизации определенных лекарственных средств (для получения более подробной информации см. критерии включения/невключения). У данных пациентов будет произведен забор образца крови натощак на Визите 1.1 для квалифицирующего измерения липидов (ТГ и X-ЛПНП) и для оценки критериев включения в отношении ТГ и X-ЛПНП.

Сбор информации о сопутствующем лекарственном препарате (препаратах).

Период лечения/наблюдения.

Нужно сделать все возможное, чтобы закончить визиты наблюдения в рамках установленного "окна".

Визит рандомизации (Визит 2; День 0).

Соответствующие критериям пациенты вернутся в Исследовательский центр на Визит 2.

На Визите 2 будут проведены следующие процедуры:

физикальное обследование,

определение массы тела,

определение показателей жизненно важных функций организма (систолическое и диастолическое кровяное давление,

частота сердечных сокращений, частота дыхания и температура тела),

определение обхвата талии (один из факторов для диагностики метаболического синдрома),

регистрация электрокардиограммы в 12 отведениях,

оценка соответствия критериям включения/невключения,

забор образцов крови натощак для

химического и гематологического исследования,

определения липидного профиля (исходного),  
анализ биомаркеров (исходного),  
генетического исследования (опциональный образец крови),  
архивирования (в странах и в центрах, в которых данная процедура одобрена ЭСО/НЭК (Экспертным советом организации/Независимым этическим комитетом), и в зависимости от местных регуляторных требований).

Анализ мочи на беременность для женщин, способных к деторождению (для рандомизации должен быть отрицательным).

Выдача исследуемого препарата и запись рандомизационного номера.

Инструктирование пациента, как принимать исследуемый препарат.

Прием исследуемого препарата.

Примечание: исследуемый препарат следует принимать перорально вместе с пищей после забора всех образцов крови натощак.

Оценка и регистрация нежелательных явлений.

Сбор информации о сопутствующем лекарственном препарате (препаратах).

Инструктирование пациента:

принести все расходные материалы исследования с собой на следующий визит,

Не принимать исследуемый препарат утром перед следующим визитом,

Не принимать пищу в течение  $\geq 10$  ч перед следующим визитом,

Визит 3 (День 120;  $\sim 4$  месяца).

Пациенты вернутся в Исследовательский центр на Визит 3 в День  $120 \pm 10$  дней.

Будут проведены следующие процедуры:

физикальное обследование,

определение массы тела,

определение показателей жизненно важных функций организма (систолическое и диастолическое кровяное давление, частота сердечных сокращений, частота дыхания и температура тела),

забор образцов крови натощак для

химического и гематологического исследования,

определения липидного профиля.

Проверка соблюдения режима приема исследуемого препарата путем подсчета неиспользованных капсул; в случае необходимости - обсуждение и предоставление пациентам рекомендаций относительно режима приема препарата.

Прием исследуемого препарата.

Примечание: исследуемый препарат следует принимать перорально вместе с пищей после забора всех образцов крови натощак.

Оценка и фиксирование событий оценки эффективности.

Оценка и регистрация нежелательных явлений.

Сбор информации о сопутствующем лекарственном препарате (препаратах).

Инструктирование пациента:

принести все расходные материалы исследования с собой на следующий визит,

не принимать исследуемый препарат утром перед следующим визитом,

не принимать пищу в течение  $\geq 10$  ч перед следующим визитом.

Визиты 4, 5, 6 и 7.

На Визите 4: День  $360 \pm 10$ ; Визите 5: День  $720 \pm 10$ ; Визите 6: День  $1080 \pm 10$ ; и Визите 7: День  $1440 \pm 10$  будут проведены следующие процедуры:

физикальное обследование,

определение массы тела,

определение показателей жизненно важных функций организма (систолическое и диастолическое кровяное давление, частота сердечных сокращений, частота дыхания и температура тела),

определение обхвата талии (проводят только на Визите 5),

регистрация электрокардиограммы в 12 отведениях,

забор образцов крови натощак для

химического и гематологического исследования,

определения липидного профиля,

анализа биомаркеров (забор осуществляют только на Визите 5),

архивирования (в странах и в центрах, в которых данная процедура одобрена ЭСО/НЭК, и в зависимости от местных регуляторных требований).

Проверка соблюдения режима приема исследуемого препарата путем подсчета неиспользованных капсул; в случае необходимости - обсуждение и предоставление пациентам рекомендаций относительно режима приема препарата.

Прием исследуемого препарата.

Примечание: исследуемый препарат следует принимать перорально вместе с пищей после забора всех образцов крови натощак.

Оценка и фиксирование событий оценки эффективности.

Оценка и регистрация нежелательных явлений.

Сбор информации о сопутствующем лекарственном препарате (препаратах).

Инструктирование пациента:

принести все расходные материалы исследования с собой на следующий визит,

не принимать исследуемый препарат утром перед следующим визитом,

не принимать пищу в течение  $\geq 10$  ч перед следующим визитом.

Дополнительные визиты.

Ожидаемой датой окончания исследования является День 1800, но фактическая дата окончания будет зависеть от определения даты окончания исследования КМД (Комитетом по мониторингу данных). Дату окончания исследования определяют как дату, когда произойдет приблизительно 1612 первичных событий оценки эффективности. В случае если фактическая дата окончания исследования окажется более поздней, чем предполагаемая дата окончания, между Визитом 7 и последним Визитом будут запланировано проведение дополнительных визитов с максимальным интервалом между визитами  $360 \pm 10$  дней. В случае если фактическая дата окончания исследования окажется более ранней, чем предполагаемая дата окончания, в ходе исследования произойдет меньше визитов, и последний визит (см. Раздел 6.1.2.5) произойдет раньше.

На дополнительных визитах будут проведены те же процедуры, которые перечислены в Разделе 6.1.2.3. Вне зависимости от количества дополнительных визитов, после того, как КМД установит дату окончания исследования, состоится последний визит, на котором будут проведены процедуры, перечисленные в Разделе 6.1.2.5.

Последний Визит - окончание исследования.

Все пациенты окончат исследование в одно и то же время (в течение окна длительностью 30 дней после даты окончания исследования), вне зависимости от даты их рандомизации. Предполагаемой датой окончания исследования является День 1800, но фактическая дата окончания будет зависеть от определения даты окончания исследования, когда произойдет приблизительно 1612 первичных событий оценки эффективности (исследование, управляемое результатами). Последний визит для каждого пациента может произойти в течение 30 дней после фактической даты окончания исследования. Однако в анализ эффективности с применением конечной точки оценки эффективности на основании СС событий будут включены исключительно явления, возникающие вплоть до запланированной фактической даты окончания исследования.

Для всех пациентов обязательно проведение итогового визита наблюдения. В редких случаях, когда итоговый визит наблюдения не может произойти в течение 30 дней после даты окончания исследования, в специальной форме обратной связи должна фиксироваться любая попытка контакта с данным пациентом, до тех пор пока соответствующая информация от пациента не будет получена.

На последнем визите будут проведены следующие процедуры:

физикальное обследование,

определение массы тела,

определение показателей жизненно важных функций организма (систолическое и диастолическое кровяное давление, частота сердечных сокращений, частота дыхания и температура тела),

определение обхвата талии,

регистрация электрокардиограммы в 12 отведениях,

забор образцов крови натощак для

химического и гематологического исследования,

определения липидного профиля,

анализа биомаркеров,

хранения (в странах и в центрах, в которых данная процедура одобрена ЭСО/НЭК, и в зависимости от местных регуляторных требований),

определение соблюдения режима приема исследуемого препарата путем подсчета неиспользованных капсул,

оценка и фиксирование событий оценки эффективности,

оценка и регистрация нежелательных явлений,

сбор информации о сопутствующем лекарственном препарате (препаратах).

Телефонные контакты в ходе периода наблюдения.

Сотрудники центра свяжутся с каждым пациентом по телефону в следующие дни исследования:

день  $60 \pm 3$  дня,

день  $180 \pm 5$  дней,

день  $270 \pm 5$  дней,

день  $450 \pm 5$  дней,

день 540±5 дней,  
 день 630±5 дней,  
 день 810±5 дней,  
 день 900±5 дней,  
 день 990±5 дней,  
 день 1170±5 дней,  
 день 1260±5 дней,  
 день 1350±5 дней,  
 день 1530±5 дней,  
 день 1620±5 дней,  
 день 1710±5 дней.

Если период лечения/наблюдения в рамках исследования продолжается после даты окончания (День 1800), в ходе периода наблюдения в интервалах между дополнительными визитами будут сделаны дополнительные телефонные звонки с интервалом каждые 3 месяца ± 5 дней. В случае если период лечения/наблюдения в рамках исследования является более коротким, чем предполагаемая дата окончания, в ходе периода наблюдения будет совершено меньшее количество телефонных звонков.

Сотрудники центра должны приложить максимум усилий для того, чтобы связаться с каждым пациентом в течение данного периода времени.

От пациента будет получена следующая информация.

Возможная конечная точка оценки эффективности, связанная с СС событиями. Пациентов попросят вернуться в Исследовательский центр для оценки любых обнаруженных конечных точек или клинических событий.

Оценка и регистрация нежелательных явлений.

Сбор информации о сопутствующих лекарственных препаратах.

Актуальный адрес и контактная информация (требует обновления, если информация была изменена или будет изменена).

Пациентам напомним о следующем:

принимать исследуемый препарат вместе с пищей согласно назначенному режиму введения доз.

При возвращении в Исследовательский центр для следующего визита

принести неиспользованный исследуемый препарат на следующий визит,

не принимать исследуемый препарат утром перед следующим визитом,

не принимать пищу в течение по меньшей мере 10 ч перед следующим визитом.

Процедуры лабораторных анализов.

Клинические лабораторные процедуры.

Все клинические лабораторные исследования для скрининга и безопасности будут проведены в сертифицированной клинической лаборатории под контролем Спонсора или его уполномоченного представителя.

В случаях, когда это возможно и уместно, будет произведен забор образцов крови для проведения клинических лабораторных процедур у пациента, не принимавшего пищу в течение по меньшей мере 10 часов. Для целей данного исследования состояние натошак (отсутствие приема пищи) определяют как отсутствие перорального приема чего-либо за исключением воды (и каких-либо жизненно важных лекарственных средств).

Исследователь должен проверить и подписать все отчеты о лабораторных исследованиях. Пациенты, результаты лабораторных анализов которых во время скрининга находятся за пределами границ, указанных в критериях невключения, могут быть не включены в исследование (если исследователь посчитает результаты лабораторных анализов клинически незначимыми, может быть рассмотрена возможность участия данных пациентов в исследовании). После рандомизации исследователь будет проинформирован, если результаты лабораторных анализов пациента находятся за пределами нормального диапазона. В данном случае исследователю потребуется принять соответствующие медицинские меры.

Лабораторные исследования безопасности препарата.

Лабораторные исследования безопасности препарата включают гематологический анализ с общим клиническим анализом крови (ОАК), включая эритроциты крови (ЭК), гемоглобин (Hgb), гематокрит (Hct), количество лейкоцитов крови (ЛК), лейкоцитарную формулу и содержание тромбоцитов.

Биохимический анализ крови - в том числе общий белок, альбумин, щелочная фосфатаза, аланинаминотрансфераза (АЛТ/сывороточная глутамат-пируват трансминаза), аспаратаминотрансфераза (АСТ/сывороточная оксалоацетат-пируват трансминаза), общий билирубин, глюкоза, кальций, электролиты (натрий, калий, хлориды), азот мочевины в крови (АМК), креатинин в сыворотке, мочевая кислота, креатинкиназа и HbA1c.

Определение липидного профиля натошак.

Липидограмма, которую получают натошак, включает ТГ, ТС, Х-ЛПНП, Х-ЛПВП, Х-не-ЛПВП и Х-ЛПОНП.

На всех визитах Х-ЛПНП будет рассчитан с применением формулы Фридвальда. На Визите 1 и Визите 1.1 будет применяться прямое определение холестерина ЛПНП с помощью колориметрического набора "LDL Cholesterol Direct", если на этих визитах содержание ТГ составляет >400 мг/дл (4,52 ммоль/л). Эти значения Х-ЛПНП будут использованы для оценки критериев включения, относящихся к Х-ЛПНП (процедура определения содержания Х-ЛПНП для рандомизации), а также для оценки изменений в ходе терапии статинами, не направленной на Х-ЛПНП. На всех остальных визитах (за исключением Визита 2 и Визита 4) содержание Х-ЛПНП будет определено посредством прямого измерения холестерина ЛПНП с помощью колориметрического набора "LDL Cholesterol Direct" или посредством препаративного ультрацентрифугирования, если на указанных визитах уровень ТГ составляет >400 мг/дл (4,52 ммоль/л). Помимо этого, вне зависимости от содержания ТГ на Визите 2 (0 месяцев наблюдения, исходная точка) и на Визите 4 (12 месяцев наблюдения) Х-ЛПНП будет измерен посредством препаративного ультрацентрифугирования. Результаты данных измерений содержания Х-ЛПНП методом препаративного ультрацентрифугирования будут использованы при статистическом анализе, в том числе для расчета процента изменения содержания относительно исходного значения (1 год по сравнению с исходным).

Генетическое исследование.

По усмотрению спонсора образец крови, полученный натощак, будет храниться для дальнейшего генетического исследования. Конкретные особенности данного анализа будут определены впоследствии. Забор данного образца является необязательным, поскольку местные регуляторные органы могут запретить забор или транспортировку генетических образцов за пределы страны либо пациенты могут не дать свое согласие на проведение генетического исследования.

В ходе генетического исследования будет проводиться поиск взаимосвязи между генами и определенными заболеваниями, в том числе лечением данных заболеваний (или несколькими вариантами лечения), таким как прием лекарственных средств и медицинская помощь. Образцы крови будут отобраны в исследовательском центре в стандартных оговоренных протоколом лабораториях. На каждой пробирке с образцом крови пациента для генетического исследования будет нанесен только номер пациента. В исследовательском центре будет храниться Список идентификационных кодов пациента для возможности декодирования всех образцов. Номер пациента не содержит какой-либо информации, поддающейся определению (т.е. инициалов пациента, его даты рождения и т.д.). Не исследованные образцы крови будут храниться в замороженном виде Спонсором в течение 2 лет после окончания исследования, после чего данные образцы будут уничтожены. Если исследование образцов крови было проведено, полученные результаты не будут сообщены указанному пациенту, родителям, родственникам или лечащему врачу и не будут внесены в медицинскую документацию пациента. В ходе периода наблюдения контакт с центрами или пациентами относительно данного образца проводиться не будет. Субъект может отозвать свое согласие на генетическое исследование в любой момент времени до проведения анализа, даже после того, как данный образец был взят. Субъекты могут в письменной форме уведомить центр о том, что они отзывают свое согласие на участие в генетической части исследования, и данная информация будет документально подтверждена центром в медицинской карте субъекта, а также занесена в ИРК (индивидуальную регистрационную карту) пациента. Лаборатория будет проинформирована о том, что данный образец следует уничтожить.

Анализ биомаркеров.

Тесты на биомаркеры включают: вчСРБ, Апо В и вчТн.

Дополнительные лабораторные исследования.

Дополнительные лабораторные исследования включают тест мочи на беременность: будет проведено для женщин, способных к деторождению, на определенных визитах, перечисленных в графике процедур исследования (таблица 1). Исследование мочи на беременность будет проведено в исследовательском центре с применением коммерчески доступных аналитических наборов или в сертифицированной клинической лаборатории.

Взятие образца крови натощак (12 мл) для архивирования. Данный образец будет отобран исключительно в центрах тех стран, в которых архивирование образцов одобрено местными регуляторными органами, а также в центрах, в которых хранение образцов было одобрено ЭСО или НЭК. Плазма образца, отобранного для хранения, будет храниться в замороженном виде в форме двух отдельных аликвот эквивалентного объема и будет использована по усмотрению спонсора для проведения повторных анализов, описанных в протоколе, или для проведения других тестов, связанных с определением состояния сердечно-сосудистой системы.

Маскирование результатов лабораторного исследования.

Результаты лабораторных анализов для оценки эффективности препарата в ходе двойного слепого периода исследования будут маскированы (полученные значения не будут разглашаться) для пациентов, исследователей, фармацевтов и другого вспомогательного персонала в Исследовательских центрах, сотрудников и уполномоченных представителей компании - Спонсора, руководителей исследования и сотрудников организации (организаций) и компаний-посредников, обеспечивающих осуществление и/или поддержку исследования, за исключением сотрудников лаборатории, проводящих анализ. Для обеспечения безопасности пациента данные о содержании вчТнТ будут сообщаться в центр.

Информирование о критических значениях результатов лабораторных исследований.

Критические значения результатов лабораторных исследований представляют собой значения, которые могут стать основанием для медицинского вмешательства с целью избежать возможного риска для пациента. Критические значения результатов лабораторных исследований будут определены в Лабораторном Руководстве по исследованию, и Исследовательский Центр будет проинформирован о появлении критического значения результатов лабораторных исследований (критически высокого или критически низкого) с помощью специального комментария (метки) в лабораторных отчетах, предоставляемых в Исследовательские Центры. Несмотря на то, что результаты лабораторных анализов, которые являются частью конечной точки оценки эффективности в ходе двойного слепого периода исследования, не будут предоставлены в Исследовательский Центр (см. Раздел 6.3.1.6), центры будут проинформированы, если содержание ТГ в образце пациента составляет  $>1000$  мг/дл (11,29 ммоль/л) (критическая верхняя граница содержания ТГ) или если содержание Х-ЛПНП в образце пациента составляет  $>130$  мг/дл (3,37 ммоль/л) (критическая верхняя граница содержания Х-ЛПНП). Данные значения, соответствующие критической верхней границе содержания, должны быть подтверждены в результате повторного проведения анализа (нового образца крови, отобранного натощак) в течение 7 дней. Будет также отмечаться содержание ТГ, составляющее  $>2000$  мг/дл (22,58 ммоль/л), с тем чтобы исследователь как можно скорее мог принять соответствующие медицинские меры.

Если критически высокое содержание ТГ подтвердилось, пациенты могут прекратить прием исследуемого препарата с возможностью продолжить участие в исследовании. Исследователь должен принять оптимальное врачебное решение для каждого пациента, которое может включать применение проверенных лекарственных средств, способствующих уменьшению содержания ТГ, после того, как пациенты прекратили прием исследуемого препарата.

Если критически высокое содержание Х-ЛПНП подтвердилось, исследователь может быть вынужден принять соответствующие медицинские меры, которые могут включать: усиление/повышение интенсивности терапевтических изменений образа жизни (в том числе диеты и физической активности), увеличение дозы текущей терапии статинами, добавление приема эзетимиба или назначение приема более мощного статина для уменьшения содержания Х-ЛПНП. Исследователь должен принять оптимальное клиническое решение для каждого пациента.

Медицинские процедуры.

Медицинский, хирургический и семейный анамнез.

Анамнез, в том числе семейный анамнез и подробное описание всех заболеваний и аллергий, в том числе, например, данные о дате (датах) начала, текущем статусе состояния (состояний) и курении и употреблении алкоголя, будут собраны у всех пациентов.

Сбор демографических данных.

Демографические сведения, в том числе день, месяц и год рождения, расовая принадлежность и пол, будут собраны у всех пациентов.

Показатели жизненно важных функций организма.

Показатели жизненно важных функций организма включают систолическое и диастолическое кровяное давление, частоту сердечных сокращений, частоту дыхания и температуру тела. Кровяное давление будет измерено с применением стандартизованного процесса.

Пациент должен находиться в сидячем положении в течение  $\geq 5$  мин, подошвы пациента должны располагаться на полу, а рука, на которой проводится измерение, должна быть расположена таким образом, чтобы центральная точка манжеты манометра находилась на уровне сердца.

Определение проводят с применением ртутного сфигмоманометра или автоматического устройства для измерения кровяного давления с манжетой соответствующего размера, размещенной вокруг плечевой артерии.

Величина измеренного кровяного давления должна быть отнесена к ближайшему значению шкалы манометра с шагом 2 мм рт.ст. или к ближайшему целому числу на экране автоматического устройства. Измерение кровяного давления следует повторить через 1-2 мин; второе измеренное значение также должно быть отнесено к ближайшему значению шкалы манометра с шагом 2 мм рт.ст.

Физикальное обследование.

Физикальное обследование должно включать первичное обследование и документальное фиксирование общего внешнего вида пациентов, кожи и особенно головы и шеи, сердца, легких, брюшной полости, конечностей, а также оценку нейромышечной функции пациента.

Рост, масса тела и индекс массы тела.

Будет проведено определение роста и массы тела. При определении массы тела пациент должен быть одет в одежду для помещений без обуви, и мочевого пузырь пациента должен быть опорожнен.

Обхват талии.

Обхват талии будет определен с помощью измерительной ленты, как указано ниже: конец ленты следует приложить к вершине тазовой кости, затем обвести ленту вокруг тела пациента на уровне пупка, вернувшись в начальную точку. Необходимо убедиться, что измерительная лента плотно прилегает к телу, но не сдавливает кожу, и лежит параллельно полу.

Пациенты не должны задерживать дыхание при измерении обхвата талии.

Электрокардиограмма (ЭКГ).

ЭКГ (стандартная в 12 отведениях) будет регистрироваться ежегодно. Сотрудники центра должны прилагать максимум усилий, чтобы на каждом визите ЭКГ пациента регистрировалась на одном и том же оборудовании. ЭКГ будут изучаться в центре для выявления бессимптомного ИМ. В случае выявления бессимптомного ИМ данная информация будет направлена в комитет по оценке клинических событий.

#### Лечение и ограничения

Лечение.

Режим, доза и длительность лечения.

Соответствующие критериям исследования пациенты будут случайным образом распределены в День 0 в одну из двух групп лечения. Пациенты в каждой группе лечения будут принимать по 4 г/день препарата AMR101 или плацебо в течение до 4,75 лет (планируемая медиана длительности лечения - 4 года) согласно табл. 2.

Ежедневная доза исследуемого препарата составляет 4 капсулы в день, которые принимают по две капсулы два раза в день (2 капсулы принимают два раза ежедневно).

Таблица 2. Режим приема дозы в течение периода лечения

Группа лечения	Ежедневная доза	Количество капсул в день
1	4 г	4 капсулы по 1000 мг препарата AMR101
2	Плацебо	4 капсулы соответствующего плацебо

Пациенты будут проинструктированы принимать исследуемый препарат вместе с пищей (т.е. вместе с утренним и вечерним приемом пищи или по их окончании). В дни, на которые запланированы визиты пациентов в Исследовательский Центр, ежедневная доза исследуемого препарата будет введена сотрудниками центра вместе с пищей, предоставляемой центром, после отбора всех образцов крови в состоянии натощак. Для целей данного исследования состояние натощак определяют как отсутствие перорального приема чего-либо за исключением воды (и каких-либо жизненно важных лекарственных средств) в течение по меньшей мере 10 ч.

Назначение лечения.

Идентификационный номер.

Каждому пациенту в каждом центре будет присвоен уникальный идентификационный номер пациента (номер пациента). Номер пациента будет использован для идентификации пациента на протяжении всего исследования и будет внесен во все документы. В случае если пациент не соответствует критериям для получения лечения или в случае если пациент прекращает участие в исследовании, номер данного пациента не может быть повторно присвоен другому пациенту. Номер пациента будет использован для распределения пациентов в одну из двух групп лечения в соответствии со схемой рандомизации.

Рандомизация препарата.

Исключительно соответствующие критериям исследования пациенты, которые соответствуют всем критериям включения и не соответствуют ни одному из критериев невключения, будут рандомизированы и будут принимать исследуемый препарат, начиная с Визита 2 (День 0). Соответствующие критериям исследования пациенты будут случайным образом распределены в одну из двух групп лечения. Рандомизация будет стратифицирована по категории СС риска, применению эзетимиба и географической области (западные, восточноевропейские страны и страны Азиатско-Тихоокеанского региона) (см. Раздел 3.10). Приблизительно 70% рандомизированных пациентов будут относиться к категории СС риска 1, в том числе пациенты с установленным ССЗ, и приблизительно 30% рандомизированных пациентов будут относиться к категории СС риска 2, в том числе пациенты с диабетом и по меньшей мере одним дополнительным фактором риска, но не установленным ССЗ. Включение пациентов каждой категории СС риска будет остановлено, когда будет достигнуто запланированное количество пациентов данной категории риска.

Экстренное демаскирование.

При возникновении экстренной необходимости, когда информация о назначенном пациенту лечении важна для принятия врачебного решения или оказания помощи пациенту, исследователь может направить запрос на демаскирование назначенного пациенту лечения. Перед демаскированием индивидуально назначенного пациенту лечения исследователь должен оценить связь нежелательного явления с введением исследуемого препарата ("Да" или "Нет"). В случае если маскирование по какой-либо причине нарушено, исследователь должен записать дату и причину нарушения маскирования в соответствующую индивидуальную регистрационную карту (ИРК) пациента и в первичную документацию.

Контроль соблюдения пациентом режима приема исследуемого препарата.

За исключением случаев возникновения очевидных противопоказаний пациентам строго рекомендуется придерживаться режима лечения исследуемым препаратом в течение данного исследования. Любое временное прекращение терапии должно, если это возможно, являться краткими (например, состав-

лать <4 недель) и обусловленным исключительно клиническими причинами, такими как возникновение нежелательных явлений. Досрочное прекращение терапии крайне не рекомендуется. Решение о каком-либо досрочном прекращении терапии должно быть основано на клинических причинах.

Оценка соблюдения режима приема исследуемого препарата каждым пациентом должна проводиться на каждом запланированном визите. Исследуемый препарат будет распределяться в количествах, превышающих количество, необходимое для проведения исследования. Пациенты будут проинструктированы вернуть весь неиспользованный исследуемый препарат на следующем визите. Соблюдение режима приема исследуемого препарата будет оцениваться на каждом визите путем подсчета неиспользованных капсул. Расхождения будут оцениваться и обсуждаться с каждым пациентом для оценки соблюдения режима приема препарата. Если соблюдение режима приема препарата является неудовлетворительным, с пациентом обсудят важность соблюдения режима приема доз. По окончании исследования будет определено итоговое соблюдение режима приема исследуемого препарата путем подсчета неиспользованных капсул.

Ограничения во время исследования.

Прием сопутствующих лекарственных средств в течение периода лечения/наблюдения.

Информация о любых лекарственных средствах, принимаемых в течение периода исследования, должна быть документально отражена в разделе "Сопутствующие лекарственные средства" в ИРК пациента. Пациенты не должны принимать какой-либо исследуемый препарат в течение 90 дней до отбора. Пациенты не могут принимать участие ни в каком другом исследовании лекарственного средства во время участия в данном исследовании.

В течение данного исследования запрещен прием следующих не связанных с исследуемым препаратом, отличных от статинов лекарственных средств, добавок и пищи, изменяющих содержание липидов (с Визита 1 до Последнего Визита и окончания исследования), за исключением приема данных средств пациентами ODIS (пациентами, которые продолжают участие в исследовании после отмены терапии на неопределенный срок) по аргументированным медицинским причинам:

ниацина в дозе >200 мг/день;

фибратов;

отпускаемых по рецепту лекарственных препаратов омега-3 жирных кислот;

пищевых добавок, содержащих омега-3 жирные кислоты (например, семени льна, рыбы, криля или масла водорослей);

секвестрантов желчных кислот;

циклофосамида;

ретиноидов системного действия.

Если пациент будет принимать любой из данных препаратов в ходе периода лечения/наблюдения в рамках исследования, данный прием должен быть обусловлен аргументированными медицинскими причинами в случае пациентов ODIS, и он должен быть документально зафиксирован в разделе "Сопутствующие лекарственные средства" в ИРК пациента. В случае если пациент ODIS соглашается возобновить прием исследуемого препарата, применение исключаемых лекарственных средств должно быть прекращено.

Настоятельно не рекомендуется употребление продуктов питания, обогащенных омега-3 жирными кислотами, после Визита 1 и на протяжении всего данного исследования (не применимо для Нидерландов или Канады. Все центры в Нидерландах и Канаде должны игнорировать данное требование).

Разрешено употребление следующих лекарственных препаратов: статинов, эзетимиба и лекарственных средств из растительного сырья, а также пищевых добавок, не содержащих омега-3 жирные кислоты.

Статины.

До окончания данного исследования следует продолжать прием одного и того же статина в одной и той же дозе, если не возникнет медицинская необходимость изменения типа статина/дозы по причине нежелательного явления или недостатка эффективности (НЭ). В случае если определяющим фактором является НЭ, предпочтительно добавление к текущей дозе эзетимиба.

Прием одного и того же статина, выпускаемого под различными торговыми наименованиями, а также различных дженерических версий одного и того же статина допускается в ходе всего исследования.

Статины могут вводиться с эзетимибом или без него.

Согласно рекомендациям FDA (Управления по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США), симвастатин в дозе 80 мг можно применять исключительно у пациентов, которые принимали данную дозу в течение 12 месяцев или более и у которых при этом не наблюдалась какая-либо мышечная токсичность. (См. ссылку: FDA Drug Safety Communication: Ongoing safety review of high-dose Zocor (simvastatin) and increased risk of muscle injury, (<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm204882.htm>).

Изменение типа или дозы принимаемого статина в течение периода лечения/наблюдения в рамках исследования должно осуществляться исключительно по аргументированной медицинской причине и

должно быть документально зафиксировано в ИРК пациента.

Резервная терапия по Х-ЛПНП.

В случае, если в ходе исследования уровень Х-ЛПНП превышает 130 мг/дл (3,37 ммоль/л) (первоначальное измерение, подтвержденное в ходе второго определения по меньшей мере через 1 неделю), исследователь может увеличить дозу текущей терапии статинами или может назначить прием эзетимиба для уменьшения содержания Х-ЛПНП. Исследователь должен принять оптимальное врачебное решение для каждого пациента.

Данные относительно потенциальных взаимодействий между этил-ЭПК и оральными контрацептивами отсутствуют. Также отсутствуют данные, свидетельствующие о том, что омега-3 жирные кислоты, в том числе этил-ЭПК, уменьшают эффективность оральных контрацептивов.

Ограничения для пациента.

Начиная с визита отбора, все пациенты должны получить инструкции воздерживаться от чрезмерного употребления алкоголя и придерживаться диеты, рекомендованной лечащим врачом, на протяжении всего исследования. Чрезмерное употребление алкоголя представляет собой, в среднем, употребление 2 единиц алкоголя в день или употребление 5 единиц алкоголя или более для мужчин или 4 единиц алкоголя или более для женщин в какой-либо отдельно взятый час (эпизодическое злоупотреблением алкоголем или запойное пьянство). Единицу алкоголя определяют как 12 унций (350 мл) пива, 5 унций (150 мл) вина или 1,5 унции (45 мл) спиртного напитка крепостью 80 процентов.

#### **Исследуемый препарат**

Материалы клинического исследования.

Спонсором будут предоставлены следующие материалы: препарат AMR101, 1000 мг, капсулы.

Плацебо, капсулы.

Спонсор предоставит необходимые количества капсул препарата AMR101, 1000 мг, и капсул плацебо, для проведения исследования. Номера серий предоставленных лекарственных средств будут указаны в итоговом отчете об исследовании.

Поступление и выдача пациенту всех лекарственных средств будет фиксироваться. По окончании исследования все неиспользованные исследуемые препарат будут уничтожены.

Фармацевтические составы.

Препарат AMR101, 1000 мг, и плацебо (парафин) представлены в наполненных жидкостью продолговатых желатиновых капсулах. Каждая капсула наполнена прозрачной жидкостью (от бесцветного до бледно-желтого цвета). Длина капсул составляет приблизительно 25,5 мм, диаметр капсул составляет приблизительно 9,5 мм.

Маркировка и упаковка.

Исследуемый препарат будет упакован в бутылки из полиэтилена высокой плотности. Маркировка и упаковка будут осуществляться в соответствии с руководствами GMP (надлежащей медицинской практики) и всеми применимыми местным требованиям. Бутылки будут пронумерованы для каждого пациента согласно схеме рандомизации. Рандомизационный номер пациента, присвоенный IWR или уполномоченным представителем Спонсора исследования (если система IWR не применяется), будет соответствовать номеру бутылок. Номер бутылки для каждого пациента будет записан в электронной системе сбора данных (ЭССД) исследования.

Процедуры распределения препарата и условия хранения.

Процедуры распределения препарата.

На Визите 2 (День 0) пациентам будет назначен исследуемый препарат в соответствии с группой лечения пациентов, которая была определена при рандомизации. После распределения в группу лечения пациенты будут получать исследуемый препарат. На каждый визит пациенты будут приносить неиспользованный препарат, который был выдан им ранее. В то время, когда пациенты будут находиться в исследовательском центре, сотрудники центра будут вводить пациентам препарат из того количества препарата, которое было назначено для каждого пациента.

В случае необходимости какой-либо незапланированной замены исследуемого препарата исследователь или уполномоченный сотрудник должны обратиться в систему IWR или к уполномоченному представителю Спонсора исследования (если не применяется система IWR).

В ходе последних визитов в течение периода лечения пациенты принесут неиспользованный препарат сотрудникам центра для определения итогового соблюдения режима приема исследуемого препарата путем подсчета неиспользованных капсул.

Условия хранения.

В исследовательских центрах исследуемые препараты должны храниться при комнатной температуре от 68 до 77°F (от 20 до 25°C). Температура хранения не должна опускаться ниже 59°F (15°C) или подниматься выше 86°F (30°C). Препараты следует хранить в оригинальной упаковке.

Исследуемые препараты должны храниться в аптеке или в запечатом и охраняемом пункте для хранения, доступ к которому имеют исключительно лица, по решению исследователя отвечающие за распределение лекарственных средств. Исследователь или уполномоченный сотрудник будет тщательно

фиксировать распределение препарата. По окончании исследования сотрудники исследовательского центра подсчитают весь использованный и неиспользованный исследуемый препарат. Какой-либо неиспользованный исследуемый препарат будет уничтожен. Исследователь выражает согласие не распространять исследуемый препарат каким-либо пациентам, за исключением пациентов, принимающих участие в данном исследовании.

### Оценка эффективности

Определение переменных и процедуры.

Первичная конечная точка оценки эффективности и большинство вторичных и третичных конечных точек оценки эффективности установлены на основании клинических событий, связанных с ССЗ и смертностью. Все клинические случаи, возникающие с момента рандомизации до даты окончания исследования (включая обе указанные даты), должны быть зафиксированы. В итоговый анализ будут включены исключительно подтвержденные клинические случаи. Дополнительные пояснения относительно оценки клинических событий и их определения можно найти в нормативных документах ЦЭК (Центрального этического комитета).

Конечная точка оценки эффективности.

Первичная конечная точка оценки эффективности.

Время от рандомизации до первого возникновения совокупности следующих клинических событий: смерти по причине СС события, нефатального ИМ (в том числе бессимптомного ИМ; для обнаружения бессимптомного ИМ ежегодно будет регистрироваться ЭКГ), нефатального инсульта, реваскуляризации коронарных артерий, госпитализации по причине нестабильной стенокардии, которая возникла вследствие ишемии миокарда, что было установлено в ходе инвазивного/неинвазивного исследования.

Первое возникновение любого из данных значительных нежелательных сосудистых событий в течение периода наблюдения исследования будет включено в частоту возникновения.

Вторичные конечные точки оценки эффективности.

Ключевая вторичная конечная точка оценки эффективности представляет собой совокупность следующих клинических событий:

смерти по СС причинам, нефатального ИМ, реваскуляризации коронарных артерий, нестабильной стенокардии, которая возникла вследствие ишемии миокарда, что было установлено в ходе инвазивного/неинвазивного исследования, и требует экстренной госпитализации, нефатального инсульта или периферического ССЗ, требующего вмешательства, ангиопластики, коронарного шунтирования или реконструкции сосудов после аневризмы.

Другие вторичные конечные точки оценки эффективности представляют собой клинические случаи, указанные ниже (будут исследованы в указанном порядке):

совокупность общей смертности, нефатального ИМ или нефатального инсульта; совокупность смерти по причине СС заболеваний, нефатального ИМ, реваскуляризации коронарных артерий, нестабильной стенокардии, которая возникла вследствие ишемии миокарда, что было установлено в ходе инвазивного/неинвазивного исследования, и требует экстренной госпитализации, периферического ССЗ, требующего вмешательства, или аритмии сердца, требующей госпитализации;

совокупность смерти по причине СС заболеваний, нефатального ИМ, реваскуляризации коронарных артерий или нестабильной стенокардии, которая возникла вследствие ишемии миокарда, что было установлено в ходе инвазивного/неинвазивного исследования, и требует экстренной госпитализации;

совокупность смерти по СС причинам или нефатального ИМ;

общую смертность;

смертельный и нефатальный ИМ (в том числе бессимптомный ИМ);

реваскуляризацию коронарных артерий;

госпитализацию по причине нестабильной стенокардии, которая возникла вследствие ишемии миокарда, что было установлено в ходе инвазивного/неинвазивного исследования;

смертельный и нефатальный инсульт.

Для вторичных конечных точек оценки эффективности, в которых учитывается единственное событие, будет учитываться первое возникновение события данного типа у каждого пациента. Для вторичных конечных точек оценки эффективности, которые являются совокупностью двух или более типов событий, у каждого пациента будет проведен подсчет первого возникновения любого типа событий, включенных в данную совокупность.

Третичные конечные точки оценки эффективности: второе, третье, четвертое и пятое значительное СС событие первичной комбинированной конечной точки. (Нефатальные) события могут возникать в любом порядке:

первичная конечная точка оценки эффективности в субпопуляции пациентов с сахарным диабетом;

первичная конечная точка оценки эффективности в субпопуляции пациентов с метаболическим синдромом;

новая ЗСН, впервые выявленная ЗСН, приводящий к госпитализации, преходящее нарушение мозгового кровообращения, ампутация по причине ССЗ и реваскуляризация сонной артерии;

плановая реваскуляризация коронарных артерий и экстренная реваскуляризация коронарных артерий;

впервые выявленный диабет;

содержание ТГ, ТС, Х-ЛПНП, Х-ЛПВП, Х-не-ЛПВП, Х-ЛПОНП, Апо В, вчСРБ и вчТнТ натошак: влияние исходного содержания биомаркеров и влияние изменения содержания биомаркеров на фоне лечения на первичную и ключевую вторичную конечную точки оценки эффективности;

смертность по причине СС заболевания;

аритмия сердца, требующая госпитализации;

остановка сердца;

Исследование влияния препарата AMR101 на массу тела и обхват талии.

Для третичных конечных точек оценки эффективности, в которых учитывается единственное событие, будет учитываться первое возникновение события данного типа у каждого пациента. Для третичных конечных точек оценки эффективности, которые являются совокупностью двух или более типов событий, у каждого пациента будет проведен подсчет первого возникновения любого типа событий, включенных в данную совокупность (за исключением случаев, когда для второго, третьего, четвертого и пятого основного СС события указано обратное).

#### **Оценка безопасности**

Определение переменных и процедуры.

Оценка безопасности будет включать оценку нежелательных явлений, проведение клинических лабораторных анализов (химическое и гематологическое исследование), регистрацию ЭКГ в 12 отведениях, определение показателей жизненно важных функций организма (систолическое и диастолическое кровяное давление, частота сердечных сокращений, частота дыхания и температура тела), а также проведение физикального обследования согласно процедурам исследования/табл. 1.

Сбор полного медицинского, хирургического и семейного анамнеза будет осуществлен на Визите 1.

Исследователь должен провести оценку клинической значимости всех результатов лабораторных анализов. Какие-либо заключения во время физикального обследования или результаты лабораторных анализов, которые рассматриваются исследователем как клинически значимые, должны рассматриваться как нежелательное явление.

Нежелательные явления.

Нежелательное явление определяют как любое неблагоприятное медицинское проявление, возникновение которого не обязательно имеет причинно-следственную связь с исследуемым лекарственным препаратом. Соответственно, нежелательное явление может представлять собой любой неблагоприятный и/или непредусмотренный признак (в том числе отклоняющиеся от нормы результаты лабораторного исследования), симптом или заболевание, время появления которого совпадает со временем применения исследуемого лекарственного препарата и появление которого связано либо не связано с приемом исследуемого лекарственного препарата. Все нежелательные явления, в том числе наблюдаемые проблемы, жалобы или симптомы, должны быть зафиксированы в соответствующей ИРК пациента. Должна быть оценена длительность, интенсивность каждого нежелательного явления, а также его причинно-следственная связь с приемом исследуемого препарата или с другими факторами.

Нежелательные явления, которые включают переменные клинических лабораторных исследований, будут подвергаться мониторингу с момента подписания пациентом информированного согласия до завершения его участия в исследовании. Пациенты должны получить инструкции сообщать исследователю обо всех нежелательных явлениях, которые они испытывают. На каждом визите, начиная с Визита 2, исследователи должны оценивать нежелательные явления и фиксировать данные явления в разделе "Нежелательные явления" соответствующей ИРК пациента.

Если это возможно, исследователь должен идентифицировать и зафиксировать в ИРК конкретные заболевания или синдромы, а не наблюдаемые у индивидуума признаки и симптомы. Однако если исследователь не рассматривает какой-либо признак или симптом, который наблюдается или о котором сообщил пациент, в качестве компонента конкретного заболевания или синдрома, такой признак или симптом следует внести в ИРК в качестве отдельного нежелательного явления.

О любом медицинском состоянии пациента, которое наблюдалось во время отбора или присутствовало изначально и степень тяжести которого не ухудшается, не следует сообщать как о нежелательном явлении. Однако о присутствовавших изначально медицинских состояниях или признаках или симптомах, степень тяжести или значительности которых изменяется в какой-либо момент времени в течение исследования, необходимо сообщать как о нежелательных явлениях.

О клинически значимых отклонениях результатов лабораторных анализов от нормы или о других отклоняющихся от нормы показателях, обнаруженных в ходе исследования или присутствующих изначально, степень тяжести которых значительно ухудшилась, следует сообщать как о нежелательных яв-

ниях или СНЯ. Исследователю следует применить свой опыт, а также медицинские и научные знания для определения того, являются ли данные отклонения результатов лабораторных анализов от нормы или другие отклоняющиеся от нормы показатели клинически значимыми.

Исследователь определит степень тяжести (интенсивности) каждого нежелательного явления как легкую, среднюю или значительную, а также классифицирует каждое нежелательное явление по его потенциальной связи с исследуемым препаратом с применением категорий Да или Нет.

Степень тяжести.

Легкая - явление, которое является по своей природе обычно временным и которое обычно не препятствует нормальной активности.

Средняя - явление, которое вызывает значительный дискомфорт и препятствует нормальной активности.

Значительная - явление, которое приводит к потере трудоспособности с невозможностью работать или осуществлять обычную активность или с невозможностью работать или осуществлять нормальную ежедневную активность.

Оценка достоверности причинно-следственной связи.

Связь нежелательного явления с приемом исследуемого препарата следует оценивать в соответствии со следующими определениями.

Нет (не связаны, отсутствие связи) - зависимость между приемом исследуемого препарата и возникновением или ухудшением степени тяжести нежелательного явления исключает наличие причинно-следственной связи, предполагается наличие другой причины (сопутствующие лекарственные средства, терапии, события и т.д.).

Да - зависимость между приемом исследуемого препарата и возникновением или ухудшением степени тяжести нежелательного явления указывает на наличие причинно-следственной связи, какая-либо другая причина (сопутствующие лекарственные средства, терапии, события и т.д.) не может быть установлена.

Также должны приниматься во внимание следующие факторы.

Последовательность событий после приема исследуемого препарата.

Нежелательное явление должно возникнуть после приема исследуемого препарата. Период времени от приема исследуемого препарата до возникновения явления должен оцениваться в клиническом контексте данного явления.

Лежащее в основе сопутствующее интеркуррентное заболевание.

Каждое сообщение должно оцениваться в контексте течения заболевания и динамики развития заболевания, которое подвергают лечению, а также какого-либо другого заболевания, от которого может страдать пациент.

Сопутствующие лекарственные средства.

Другие лекарственные средства, которые принимает пациент, или лечение, которое получает пациент, должны быть изучены для определения того, может ли какое-либо из данных средств или вариантов лечения вызывать нежелательное явление, о котором идет речь.

Известные варианты ответов на исследуемые препараты данного класса.

Изучение клинических и/или доклинических данных может позволить определить, является ли конкретный ответ вероятным следствием приема лекарственного средства данного класса.

Воздействие физического и/или психологического стресса.

Воздействие стресса может вызвать нежелательные изменения в организме пациента, поэтому таким воздействием может логически объясняться возникновение нежелательного явления у пациента.

Фармакология и фармакокинетика исследуемого лекарственного препарата.

Следует принимать во внимание известные фармакологические свойства (всасывание, распределение, метаболизм и выведение) исследуемого лекарственного препарата.

Непредвиденные нежелательные явления.

Непредвиденное нежелательное явление представляет собой нежелательное явление, о котором ранее не сообщалось, либо природа, значительность, степень тяжести или исход которого не согласуются с данными в текущей Брошюре Исследователя.

Значительные нежелательные явления.

Значительное нежелательное явление (СНЯ) определяют как нежелательное явление, которое соответствует любому из следующих критериев.

Приводит к смерти.

Представляет собой угрозу для жизни - примечание: термин "представляет собой угрозу для жизни" при определении "значительных" нежелательных явлений относится к явлению, во время которого пациент подвергается риску возникновения смерти. Данный термин не относится к явлению, которое гипотетически могло бы вызвать смерть, если бы протекало с большей степенью тяжести.

Требуется госпитализация или продления текущей госпитализации - примечание: как правило, госпитализация для лечения ранее существовавших состояний или состояний, степень тяжести которых не ухудшилась относительно исходного состояния, не рассматривается в качестве нежелательных явлений и

о данных случаях не нужно сообщать как о СНЯ.

Приводит к нетрудоспособности/инвалидности.

Представляет собой врожденную аномалию или дефект рождения.

Представляет собой важное медицинское событие - примечание: важные медицинские события, которые не всегда приводят к смерти, представляют собой угрозу для жизни или требуют госпитализации, могут рассматриваться в качестве СНЯ в том случае, если, согласно соответствующему заключению врача, данные события могут подвергать пациента опасности и могут потребовать медицинского или хирургического вмешательства для предотвращения одного из исходов, перечисленных выше. Примеры таких медицинских событий включают аллергический бронхоспазм, требующий интенсивного лечения в отделении неотложной помощи или на дому, дискразию крови или конвульсии, не приводящие к госпитализации стационарного пациента, или развитие зависимости от лекарственных средств.

Согласно дизайну данного исследования СНЯ, которые являются конечной точкой оценки эффективности явлений, будут фиксироваться исключительно для определения конечной точки оценки эффективности и не будут фиксироваться в качестве СНЯ. Предполагается, что о возникновении событий конечной точки оценки эффективности не будет сообщено в НС (наблюдательный совет, IRB) как о СНЯ, за исключением случаев, когда НС требует сообщать о таких событиях. Исследователи должны четко проинформировать соответствующее учреждение/НС о таком дизайне исследования и получить ответ данных органов относительно того, следует ли в ходе исследования сообщать о возникновении событий конечной точки оценки эффективности или не следует. По соглашению с FDA США, о возникновении данных конечных точек оценки эффективности не требуется сообщать в FDA США как о СНЯ; о данных событиях следует сообщать как о событиях конечной точки оценки эффективности. В случае если событие определяют как не соответствующее критериям события оценки эффективности, данное явление будут оценивать в качестве СНЯ, начиная с данного дня как Дня 0.

Сообщение о значительных нежелательных явлениях процедура для исследователей.

Первоначальные отчеты.

Обо всех СНЯ, возникающих с момента подписания информированного согласия до истечения 28 дней после последнего приема пациентом исследуемого препарата, необходимо сообщать Спонсору или его уполномоченному представителю в течение 24 ч после уведомления о возникновении СНЯ (данное правило относится к любому нежелательному явлению, которое соответствует любому из вышеперечисленных критериев значительности). О СНЯ, которые исследователь рассматривает как связанные с исследуемым препаратом, возникших по истечении периода наблюдения длительностью 28 дней, также необходимо сообщать Спонсору или его уполномоченному представителю.

Исследователь должен подавать отчеты о СНЯ в Наблюдательный совет (НС) или Независимый этический комитет (НЭК) в соответствии с местными требованиями. Все исследователи, участвующие в исследованиях с применением этого же исследуемого лекарственного препарата (ИЛП), будут получать все отчеты о предполагаемой непредвиденной значительной нежелательной реакции (ПНСНР) данного препарата для дальнейшей подачи таких отчетов в локальные НС в соответствии с требованиями. Все отчеты, высылаемые исследователям, будут маскированы.

Помимо этого, регуляторные органы будут проинформированы о СНЯ согласно требованиям конкретных регуляторных правил и законодательства.

Отчеты в течение периода наблюдения.

Исследователь должен продолжать наблюдение пациента до момента прекращения СНЯ или до момента перехода данного состояния в хроническое, до стабилизации состояния (в случае персистирующего нарушения) или до смерти пациента. В течение 24 ч после получения информации в ходе периода наблюдения исследователь должен обновить электронную форму СНЯ в электронной системе сбора данных (ЭССД) исследования и направить Спонсору или его уполномоченному представителю любые подтверждающие документы (например, отчеты о лабораторных анализах, выписку из истории болезни пациента или протокол патологоанатомического исследования) по факсу или по электронной почте.

Предоставление отчетов Спонсору.

НС и НЭК будут проинформированы о возникновении ПНСНР в соответствии с местными требованиями. В случае необходимости при предоставлении отчетов информация о клинических случаях будет демаскирована.

Внутриутробное воздействие в течение клинических исследований.

Если у пациентки в течение исследования наступает беременность, исследователь должен сообщить о наступившей беременности Спонсору или его уполномоченному представителю в течение 24 ч после уведомления о данном случае. Спонсор или его уполномоченный представитель вышлет исследователю Форму внутриутробного воздействия, которую необходимо будет заполнить.

Исследователь должен продолжать наблюдение пациентки до окончания беременности. В случае если беременность по какой-либо причине заканчивается ранее предполагаемой даты, исследователь должен проинформировать об этом Спонсора или его уполномоченного представителя. По окончании беременности исследователь документально зафиксирует исход беременности. В случае если исход беременности в соответствии с критериями классифицируется как СНЯ (т.е. имеет место послеродовое ос-

ложение, самопроизвольный аборт, мертворождение, неонатальная смерть или врожденная аномалия), исследователь должен действовать согласно процедурам сообщения о СНЯ.

#### **Прекращение лечения/досрочный выход пациента из исследования**

Пациенты могут выйти из исследования в любой момент времени и по любой причине. Прием исследуемого препарата по усмотрению исследователя также может быть прекращен в любой момент времени. В любом из данных случаев наблюдение для определения эффективности и безопасности исследуемого препарата должно быть продолжено.

Причины преждевременного прекращения лечения исследуемым препаратом.

Прекращения приема исследуемого препарата следует максимально избегать, однако оно может потребоваться по любой из следующих причин.

Пациент отзывает согласие или запрашивает раннее прекращение и участия в исследовании по любой причине. Пациентов следует побуждать продолжать участие в исследовании на протяжении всего исследования, даже если данные пациенты решили более не принимать исследуемый препарат.

Возникновение клинического или лабораторного нежелательного явления, значительного или незначительного, по усмотрению исследователя. Спонсор или его уполномоченный представитель должен быть проинформирован, если пациент решил прекратить лечение по причине возникновения нежелательного явления или отклонения результатов лабораторных тестов от нормы. За исключением случаев возникновения очевидных противопоказаний, пациентам строго рекомендуется придерживаться режима лечения исследуемым препаратом в течение данного исследования. Любое временное прекращение терапии, если это возможно, должно являться кратким (например, составлять <4 недель) и обусловленным исключительно клиническими причинами, такими как возникновение нежелательных явлений. Следующие факторы должны рассматриваться как возможные причины прекращения терапии.

Содержание АЛТ > 3× ВГН и содержание билирубина > 1,5×ВГН.

Содержание АЛТ >5× ВГН.

Содержание АЛТ >3× ВГН и появление или ухудшение степени тяжести гепатита.

Содержание АЛТ > 3× ВГН, которое продолжается в течение > 4 недель.

Содержание АЛТ > 3× ВГН, причем пациент не может находиться под наблюдением еженедельно в течение 4 недель.

Любое медицинское состояние или личное обстоятельство, которое, по мнению исследователя, подвергает пациента риску в случае продолжения исследования или исключает соблюдение протокола.

Исследование прекращает Спонсор.

Содержание ТГ, которое помечено как критически высокое, т.е. составляет >1000 мг/дл (11,29 ммоль/л), и которое подтверждено как критически высокое в результате повторного проведения анализа (нового образца крови, отобранного натощак) в течение 7 дней. В данном случае пациент может прекратить прием исследуемого препарата (с возможностью остаться ODIS) и прием других лекарственных средств, изменяющих содержание липидов, может быть начат (возобновлен). В случае если значение ТГ помечено как >2000 мг/дл (22,58 ммоль/л), исследователем как можно скорее должны быть приняты соответствующие медицинские меры.

Возникновение исхода явления в соответствии с решением исследователя не рассматривается веской причиной для прекращения приема исследуемого препарата.

Пациенты, чье лечение исследуемым препаратом преждевременно прекратилось и которые не отозвали согласие, продолжат участие в исследовании и будут находиться под наблюдением до окончания исследования. Пациентов, которые продолжают участие в исследовании после отмены терапии на неопределенный срок, характеризуют как Off Drug In Study (ODIS, "в исследовании без препарата"). Пациента ODIS следует попросить вернуться в исследовательский центр для промежуточного визита после того, как данный пациент не принимал исследуемый препарат в течение >30 дней. Процедуры на данном визите соответствуют процедурам на Визите 5. В случае отсутствия противопоказаний пациенты также будут иметь возможность возобновить прием исследуемого препарата в любой момент времени после того, как они стали относиться к пациентам ODIS.

Причина прекращения или приостановки приема исследуемого препарата будет внесена в ИРК пациента.

Наблюдение после досрочного прекращения приема исследуемого препарата/выбывание из наблюдения

Пациенты, которые преждевременно прекратили прием исследуемого препарата, не подлежат замене.

Наблюдение за всеми рандомизированными пациентами должно продолжаться в соответствии со схемой исследования до даты окончания исследования или до смерти пациента, независимо от того, прекратили ли данные пациенты прием исследуемого препарата преждевременно или нет. Любые явления, происходящие после преждевременного прекращения приема исследуемого препарата, будут регистрироваться вплоть до даты окончания исследования.

С целью наблюдения за состоянием здоровья пациентов, особенно в случае если данные пациенты

прекратили участие в исследовании, исследователей призывают проводить сбор информации о пациенте у первичного медицинского врача (лечащего врача или любого другого врача, оказывающего пациенту первичную медицинскую помощь). Исследователей также просят постараться максимально часто повторно контактировать с такими пациентами при окончании исследования для сбора сведений по меньшей мере об их состоянии здоровья, а также их статуса относительно первичной конечной точки оценки эффективности, и тем самым предотвратить выбывание данных пациентов из наблюдения для оценки эффективности.

Если пациенты выбыли из наблюдения, ИРК данных пациентов должна быть заполнена до момента последнего визита или контакта с данными пациентами.

#### **Статистическая обработка данных**

Популяция для анализа.

Рандомизированная популяция.

Рандомизированная популяция включает всех пациентов, которые подписали форму информированного согласия и которым был присвоен рандомизационный номер на Визите 2 (День 0).

Популяция пациентов, которым было назначено лечение.

Популяция пациентов, которым было назначено лечение (ИТТ, Intent-to-Treat), состоит из всех рандомизированных пациентов, которые приняли по меньшей мере одну дозу исследуемого препарата. Популяция ИТТ представляет собой популяцию первичного анализа. Все анализы эффективности будут проведены на популяции ИТТ.

Популяция для анализа по протоколу.

Популяция для анализа по протоколу (РР, Per-Protocol) включает всех пациентов ИТТ, которые не имели каких-либо отклонений от основного протокола и соблюдение которыми режима приема исследуемого препарата во время лечения составляет  $\geq 80\%$  (для пациентов, чье лечение было преждевременно прекращено, данный показатель должен быть рассчитан до момента прекращения участия в исследовании). Анализ эффективности по протоколу для СС событий будет ограничен для каждого пациента интервалом времени, состоящим из времени приема исследуемого препарата и дополнительного периода наблюдения длительностью 30 дней.

Популяция для оценки безопасности.

Все анализы безопасности будут проведены в популяции безопасности, которая представляет собой совокупность всех рандомизированных пациентов, которые приняли по меньшей мере одну дозу исследуемого препарата. Популяция безопасности аналогична популяции ИТТ.

Статистические методы.

Переменные безопасности и эффективности планируется анализировать с применением соответствующих статистических методов, которые будут подробно описаны в отдельном Плана статистического анализа (ПСА). ПСА будет приведен к окончательному виду до демаскирования исследования.

Распределение пациентов и демографические/исходные характеристики.

Будет приведено количество скринированных пациентов, количество пациентов, рандомизированных в группы лечения (рандомизированная популяция), а также количество пациентов в популяциях ИТТ и РР по группам лечения.

Для рандомизированных пациентов, которые прекратили прием исследуемого препарата, первичные причины прекращения лечения планируется изложить и обобщить по группам лечения.

Сводные статистические данные (среднее значение, стандартное отклонение, медиана, минимум и максимум) для демографических характеристик (например, возраст, пол, расовая принадлежность и этническая принадлежность) и исходных характеристик (например, масса тела, рост и индекс массы тела) будут представлены по группам лечения в популяциях ИТТ и РР.

Демографические данные и исходные характеристики планируется сравнивать среди групп лечения для популяций ИТТ и РР. Различия в демографических и исходных характеристиках будут изучены с применением критерия хи-квадрат (для категориальных переменных) или модели однофакторного дисперсионного анализа, в котором фактором выступает лечение (для непрерывных переменных). Значения  $p$  будут использованы для описательной статистики, а также для изначальной оценки качества рандомизации.

Прием исследуемого препарата и соблюдение режима приема.

Итоговое соблюдение режима приема исследуемого препарата будет рассчитано в виде процента принятых доз относительно запланированных, но не принятых доз. Общий процент соблюдения режима приема исследуемого препарата будет рассчитан для пациентов в популяциях ИТТ и РР и будет обобщен по группам лечения с применением сводных статистических данных ( $n$ , среднее значение, стандартное отклонение, медиана, минимум и максимум).

Сопутствующая терапия.

Сопутствующие лекарственные средства/средства терапии будут закодированы с применением последней версии Словаря лекарственных препаратов Всемирной Организации Здравоохранения. Количества и процентное соотношение пациентов в каждой группе лечения, принимающих сопутствующие лекарственные препараты, будут обобщены по системе анатомо-терапевтической-химической классифика-

ции и предпочтительному термину.

Анализ эффективности.

Для конечной точки оценки эффективности, в том числе СС событий, в итоговый статический анализ будут включены исключительно подтвержденные события.

Сводные статистические данные.

Сводные статистические данные (n, среднее значение, стандартное отклонение, медиана, минимум и максимум) для исходного и последующих измерений, процент изменения или изменение относительно исходного значения будут представлены по группам лечения и по визитам для всех переменных, которые анализируют для оценки эффективности. Сводные статистические данные включают изменения массы тела и индекса массы тела относительно исходного значения по группам лечения и по визитам.

Первичная конечная точка оценки эффективности.

Первичная конечная точка оценки эффективности представляет собой время от рандомизации до первого возникновения любого из совокупности следующих клинических событий:

смерти по причине СС события,

нефатального ИМ (в том числе бессимптомного ИМ),

нефатального инсульта,

реваскуляризации коронарных артерий,

госпитализации по причине нестабильной стенокардии, которая возникла вследствие ишемии миокарда, что было установлено в ходе инвазивного/неинвазивного исследования.

Анализ первичной конечной точки оценки эффективности планируется провести с применением логарифмического рангового критерия, сравнивающего 2 группы лечения (AMR101 и плацебо). Данный анализ будет включать в качестве ковариат факторы стратификации "категория СС риска", применение эзетимиба и географическая область (западные, восточноевропейские страны и страны Азиатско-Тихоокеанского региона) (каждый из факторов зафиксирован в интерактивной системе веб-связи во время включения пациента в исследование). Различия в лечении будут исследованы при уровне значимости 0,0476, рассчитанном для одного промежуточного анализа эффективности. В отчет также планируется включить соотношение рисков для группы лечения (AMR101 по сравнению с плацебо) из модели пропорциональных рисков Кокса, которая включает фактор стратификации, а также объединенный 95% доверительный интервал. Результаты расчета по методу Каплан-Майера от момента рандомизации до момента первичной конечной точки оценки эффективности будет отражен на графике.

Также будут определены величина и направленность терапевтических эффектов индивидуальных компонентов комбинированной конечной точки и их относительный вклад в комбинированную конечную точку.

Вторичная конечная точка оценки эффективности.

Статистический анализ вторичных конечных точек оценки эффективности планируется провести с применением того же логарифмического рангового критерия, который был указан выше для первичной конечной точки оценки эффективности. Различия в лечении будут проанализированы при уровне значимости 0,05 с применением последовательного метода для управляемой ошибки 1 рода, начиная с ключевой вторичной переменной. Остальные вторичные переменные будут исследованы в порядке, определенном в Разделе 9.2.2. Кроме того, планируется провести расчет степени риска из модели пропорциональных рисков Кокса, а также объединенного 95% доверительного интервала. Результаты расчета по методу Каплан-Майера от момента рандомизации до момента вторичных конечных точек оценки эффективности будет отражен на графике.

Третичные конечные точки оценки эффективности.

Для определения вероятности событий статистический анализ третичных конечных точек оценки эффективности будет аналогичным анализу вторичных конечных точек оценки эффективности. Все третичные анализы будут проведены для популяции ИТТ. Какие-либо корректировки для множественных исследований вноситься не будут.

При измерении липидов, липопротеинов и маркеров воспаления будет исследовано изменение данных показателей относительно исходного значения в единицах каждого маркера, а также процент изменения относительно исходного значения. Поскольку распределение данных биомаркеров обычно не соответствует нормальному распределению, для сравнения процента изменения данных маркеров относительно исходного значения для вариантов лечения будет использован критерий суммы рангов Уилкоксона и для каждой группы лечения будут рассчитаны медианы и квартили. Медианы различий между группами лечения и 95% доверительные интервалы будут рассчитаны с применением критерия Ходжеса-Лемана.

Впервые выявленный диабет определяют как диабет типа 2, впервые диагностированный в течение периода лечения/наблюдения (т.е. диагностированный у пациентов, у которых во время рандомизации в анамнезе отсутствовал диабет).

Для целей данного исследования диагностирование диабета проводят на основании следующих наблюдений.

1. Содержание HbA<sub>1c</sub> составляет  $\geq 6,5\%$ . Исследование должно быть проведено в лаборатории с

применением метода, сертифицированного Национальной программой по стандартизации гликогемоглобина (NGSP) и стандартизированного для проведения исследования по контролю диабета и его осложнений (DCCT). В случае отсутствия однозначной гипергликемии содержание HbA1c  $\geq 6,5\%$  должно быть подтверждено в ходе повторного исследования. Или

2. Содержание глюкозы в плазме в состоянии натощак (ГПН) составляет  $\geq 126$  мг/дл (7,0 ммоль/л). Состояние натощак определяют как отсутствие потребления калорий в течение по меньшей мере 8 ч. При отсутствии однозначной гипергликемии содержание ГПН  $\geq 126$  мг/дл (7,0 ммоль/л) должно быть подтверждено в ходе повторного исследования. Или

3. Содержание глюкозы в плазме через 2 ч в ходе перорального теста толерантности к глюкозе (ПТТГ) составляет  $\geq 200$  мг/дл (11,1 ммоль/л). Тест должен быть проведен, как описано в рекомендациях Всемирной Организации Здравоохранения, с применением нагрузки глюкозы, содержащей эквивалент 75 г безводной глюкозы, растворенной в воде. При отсутствии однозначной гипергликемии содержание глюкозы в плазме через 2 ч в ходе перорального теста толерантности к глюкозе (ПТТГ)  $\geq 200$  мг/дл (11,1 ммоль/л) должно быть подтверждено в ходе повторного исследования. Или

4. У пациента с классическими симптомами гипергликемии или гипергликемического криза случайно обнаруженное содержание глюкозы в крови составляет  $\geq 200$  мг/дл (11,1 ммоль/л).

Эксплораторные анализы подгрупп.

Планируется провести анализы подгрупп на первичную и ключевую вторичную конечные точки (которые определены в Плане статистического анализа). Все анализы подгрупп будут проведены для популяции ИТТ. Какие-либо корректировки для множественных исследований вноситься не будут.

Логарифмические ранговые критерии, влияние лечения и объединенные 95% доверительные интервалы для первичной и ключевой вторичной конечных точек оценки эффективности в каждой подгруппе будут рассчитаны с применением модели пропорциональных рисков Кокса в зависимости от лечения (AMR101 или плацебо) и с использованием модели стратификации в качестве фактора (за исключением анализа тех подгрупп переменных, которые связаны с факторами стратификации, т.е. категория СС риска, в случае которой стратификация не будет выступать в качестве фактора).

Планируется провести анализ различных подгрупп, включая, но не ограничиваясь ими, подгруппы, разделенные по следующим критериям. Полный перечень подгрупп будет соответствовать перечню, установленному в Плане статистического анализа.

Демографические данные:

пол,

возраст (<65 лет и  $\geq 65$  лет),

расовая принадлежность (пациенты с белым или не белым цветом кожи, или выделение любой другой субпопуляции, составляющей по меньшей мере 10% от общего количества пациентов),

география (западная по сравнению с не западной).

Параметры заболевания:

категория СС риска,

наличие/отсутствие диабета в исходном состоянии,

почечная недостаточность.

Параметры лечения:

по интенсивности статина (тип и режим введения статина),

соответствующие сопутствующие лекарственные препараты,

Исходные параметры содержания липидов и липопротеинов:

X-ЛПНП (по тертилю),

X-ЛПВП (по тертилю),

ТГ (по тертилю),

ТГ составляет  $\geq 150$  мг/дл,

ТГ составляет  $\geq 200$  мг/дл и содержание ТГ составляет <200 мг/дл, объединяют наибольший тертиль для ТГ и наименьший тертиль для X-ЛПВП,

вчСРБ ( $\leq 3$  мг/л и  $> 3$  мг/л),

Апо В (по тертилю),

X-не-ЛПВП (по тертилю).

Согласованность эффектов лечения в подгруппах планируется оценить для первичной и ключевой вторичной конечной точки оценки эффективности. Для каждой подгруппы переменных будет использована модель пропорциональных рисков Кокса для определения эффекта лечения, факторов стратификации (за исключением анализа тех подгрупп переменных, которые связаны с факторами стратификации, т.е. категории СС риска), подгрупп и взаимодействия лечения по подгруппам. В данной модели не будет проведено исследование основного эффекта лечения. Будут рассчитаны значения p для исследования эффекта взаимодействия.

Промежуточный анализ эффективности.

Для первичной и ключевой вторичной конечных точек оценки эффективности планируется провес-

ти один промежуточный анализ с применением лучших доступных данных (подтвержденные события и конечные точки оценки эффективности, о которых было сообщено центром), в которых было достигнуто приблизительно 60% от общего количества первичных событий конечных точек оценки эффективности. Промежуточный анализ планируется провести на основании последовательного дизайна эксперимента группы, который включает правила преждевременной остановки для предотвращения общей вероятности ошибки 1 рода (функция О'Брайена-Флеминга).

Применение данного дизайна делает возможным проведение промежуточного анализа и предотвращает общую вероятность ошибки 1 рода с  $\alpha=0,05$  для первичной конечной точки оценки эффективности.

На основании предположительного расчета объема выборки планируется, что в ходе исследования будет зафиксировано приблизительно 1612 событий первичной точки оценки эффективности. Вследствие этого промежуточный анализ планируется провести после достижения по меньшей мере 967 событий первичной точки оценки эффективности. В соответствии с данными расчетами, критическое значение  $p$  в ходе промежуточного анализа должно составлять  $p \leq 0,0076$ , в результате чего прогнозируемое итоговое значение  $p$  составит 0,0476.

Промежуточные результаты исследования будут отслеживаться независимым КМД. Анализы будут проведены независимой группой статистиков без маскирования относительно назначенного лечения. Результаты будут сообщены исключительно в КМД. Немаскированная информация не будет сообщена Спонсору до окончания исследования ни при каких обстоятельствах. Конкретные статистические руководства для данного наблюдения будут приведены и зафиксированы в отдельном Плане промежуточного статистического анализа и в нормативных документах КМД.

#### Анализ безопасности.

Все анализы безопасности планируется проводить в популяции для оценки безопасности, которая представляет собой всех рандомизированных пациентов, которые приняли по меньшей мере одну дозу исследуемого препарата. Оценку безопасности планируется проводить на основании частоты возникновения нежелательных явлений, физикального осмотра, показателей жизненно важных функций организма и результатов лабораторных исследований безопасности препарата.

Нежелательные явления с новыми манифестациями в течение исследования от начала приема исследуемого препарата и до истечения 30 дней после приема последней дозы исследуемого препарата для каждого пациента будут рассматриваться как нежелательные явления, возникшие в ходе лечения. Данные нежелательные явления будут включать любое НЯ, манифестация которого наблюдалась до начала приема исследуемого препарата и степень тяжести которого увеличилась после начала лечения.

Нежелательные явления, возникшие в ходе лечения, будут обобщены по классу систем органов и предпочтительному термину, а также по лечению. Данная классификация включает общую частоту возникновения заболевания (независимо от тяжести и связи с приемом исследуемого препарата), а также частоту возникновения заболевания для нежелательных явлений средней или значительной степени тяжести. Краткий обзор СНЯ и нежелательных явлений, приведших к преждевременному окончанию участия в исследовании, будет представлен в виде перечня данных.

Результаты лабораторных исследований безопасности и показатели жизненно важных функций организма будут обобщены по степени их изменения относительно исходного значения после лечения для каждого из параметров с применением описательной статистики по группам лечения. В данных перечнях будут определены пациенты со значительными отклонениями результатов лабораторных тестов от нормы. В данных перечнях будут обобщены дополнительные параметры безопасности.

#### Определение объема выборки.

Определение объема выборки основано на предположении, что первичная комбинированная конечная точка (время с момента рандомизации до первого возникновения смерти по причине СС события, нефатального ИМ, нефатального инсульта, реваскуляризации коронарных артерий или нестабильной стенокардии, требующей госпитализации) будет относительно снижена на 15%, и вероятность возникновения одного из указанных клинических событий в течение 4 лет в группе плацебо и в группе AMR101 составит 23,6 и 20,5%, соответственно. Ожидается, что в течение исследования произойдет минимум 1612 событий первичной точки оценки эффективности. Необходимо всего приблизительно 6990 пациентов чтобы выявить данное различие с уровнем значимости 4,76% (в результате промежуточного анализа, описанного в Разделе 12.2.4.6) и с 90% статистической мощностью, при длительности периода включения в исследование составляющей 18 месяцев, и медиане периода наблюдения, составляющей 4 года. Текущий расчет объема выборки основан на расчетной годовой вероятности события для группы плацебо, которая составляет 5,9% (23,6% в течение 4 лет). Для учета вероятности того, что фактическая вероятность события в группе плацебо является более низкой, чем расчетная, в исследование будут включена дополнительная 1000 пациентов (общее количество пациентов составит приблизительно 7990). В результате включения в исследование дополнительной 1000 пациентов вероятность события в группе плацебо может составить 5,2% в год (20,8% в течение 4 лет) без необходимости изменения других допущений при расчете объема выборки.

Поскольку данное исследование является исследованием, управляемым результатами, "объем выборки" представляет собой скорее количество событий, чем количество пациентов. Количество возникающих событий зависит в первую очередь от трех факторов: от количества пациентов, включенных в исследование, от объединенной групповой вероятности события и от времени наблюдения пациентов. В связи со сложностью предсказания объединенной вероятности события Спонсор будет отслеживать данную вероятность события по мере прохождения исследования. В случае если объединенная вероятность события окажется меньшей, чем предполагаемая, для достижения объема выборки 1612 событий может потребоваться увеличение количества пациентов, увеличение длительности наблюдения или сбалансированная корректировка обоих данных факторов.

Перед окончанием фазы включения данного исследования, т.е. приблизительно за 3-6-месяцев до предполагаемого включения 7990-ого пациента, фактическая вероятность события на основании объединенного маскированного накопления событий первичной точки оценки эффективности будет рассчитана и представлена в виде графика. Если данные анализы будут указывать на то, что количество пациентов с по меньшей мере 1 подтвержденным первичным событием (и соответствующий расчет для пациентов с потенциальными первичными событиями, для которых процесс подтверждения в это время не закончен) согласуется с предварительными предположениями, тогда исследование может быть продолжено для достижения цели, определенной протоколом, - включения 7990 пациентов. Однако в случае если количество таких событий меньше и не соответствует предварительным предположениям, Спонсор может рассмотреть возможность (в маскированном состоянии) повторного расчета количества пациентов, необходимого для достижения запланированного количества событий в течение желаемой длительности или увеличения периода наблюдения. В случае если предложенное увеличение количества пациентов составляет  $\leq 25\%$  от изначально запланированной популяции 7990 пациентов, Спонсор может, получив документально подтвержденное одобрение Руководящего комитета REDUCE-IT и Комитета по мониторингу данных (КМД), продлить период включения до пересмотренного запланированного количества без необходимости внесения дополнительной поправки к протоколу. В таких условиях все главные исследователи, этические комитеты и регуляторные органы, которые имеют отношение к данному протоколу, будут незамедлительно проинформированы о предпринятом действии. В случае если предложенное увеличение количества пациентов превышает изначально запланированное количество пациентов (7990) более чем на 25% (т.е. требуется включение более 1998 дополнительных пациентов), в данный протокол будет внесена формальная поправка.

В случае если количество пациентов, участвующих в данном исследовании, будет увеличено, фаза включения будет продлена для возможности включения дополнительных пациентов.

По окончании периода включения пациентов в исследование фактическое количество рандомизированных пациентов может отличаться от запланированного количества (исходного или пересмотренного) в результате естественного отставания между датой начала скрининга последнего пациента и датой рандомизации последнего пациента.

#### **Наблюдение, управление данными и хранение записей**

Управление данными.

Обработка данных.

Данные, полученные в исследовательских центрах, будут зафиксированы в ИРК пациента. Внесение какой-либо информации в ИРК является принципиальной ответственностью исследователя, который должен перед подписанием проверить каждую карту на полноту и точность сведений. ИРК должна быть заполнена для каждого рандомизированного пациента. ИРК и первичная документация должны быть доступны Спонсору и/или его уполномоченному представителю.

Хранение записей.

Исследователь должен хранить все документы и записи, оригиналы или заверенные копии оригинальных записей, имеющих отношение к проведению данного исследования и необходимых для оценки и восстановления хода клинического исследования. Данные документы включают, но не ограничиваются следующими: протокол, ИРК, отчеты о НЯ, первичные данные пациента (в том числе записи, относящиеся к пациентам, журнал визитов пациента, клинические наблюдения и заключения), переписку с органами здравоохранения и ЭСО, формы информированного согласия, журнал распределения исследуемого препарата, жизнеописание исследователя, журнал мониторинговых визитов, нормальные значения для лабораторных показателей, сертификаты лаборатории или описание процедур контроля качества, а также резюме руководителя лаборатории.

Исследователь и исследовательская организация должны хранить документы исследования, как того требуют соответствующие регуляторные правила. Исследователь и исследовательская организация должны принимать все меры для предотвращения случайного или преждевременного уничтожения документов. Документы клинического исследования должны храниться в архивах исследовательских центров в течение неопределенного срока времени, за исключением случаев, когда было получено письменное разрешение от Спонсора.

#### **Прямой доступ к исходным данным/документам**

Исследователь и исследовательский центр выражают согласие, что Спонсор, его представители и

уполномоченные сотрудники, НС или НЭК, а также представители международных регуляторных органов имеют право как во время, так и по окончании клинического исследования осуществлять проверку и инспектирование соответствующей медицинской документации, имеющей отношение к данному клиническому исследованию.

#### **Контроль качества и обеспечение качества**

Спонсор и/или его уполномоченный представитель (представители) будут осуществлять контроль качества и проверку обеспечения качества всех спонсируемых им клинических исследований. Перед включением любого пациента в данное исследование Спонсор или его уполномоченный представитель вместе с исследователем и сотрудниками центра будут проводить проверку следующих документов: протокола, Брошюры Исследователя, ИРК и процедур ее заполнения, формы информированного согласия и процедуры оповещения о СНЯ. Спонсор и/или его уполномоченными представителями будут посещать центр. В течение таких визитов будет проводиться проверка информации, внесенной в ИРК пациента, на основании первичной документации; в случае необходимости может быть сделан запрос на уточнение или исправление внесенных данных. После того как данные ИРК будут заполнены в центре, Спонсор или его уполномоченный представитель проведет анализ информации по безопасности, а также проверит полноту, точность и логическую непротиворечивость внесенных данных. Для облегчения мониторинга клинического исследования могут применяться компьютерные программы, выявляющие несоответствие в данных. В случае необходимости исследователям будет направлен запрос на уточнение или исправление внесенных данных.

Подписывая данный протокол, Спонсор выражает согласие напрямую или через своего уполномоченного представителя или представителей нести ответственность за осуществление и поддержание систем контроля качества и обеспечения качества в соответствии с утвержденными стандартными операционными процедурами для подтверждения того, что данное исследование проводится и процесс получения, документального подтверждения и передачи данных проходит в соответствии с протоколом согласно стандартам Надлежащей клинической практики (GCP), Международной конференции по гармонизации (ICH) и другим применимым регуляторным требованиям.

#### **Окончание исследования**

Окончание исследования произойдет во время последнего визита последнего пациента в ходе периода наблюдения исследования. ЭСО и НЭК будут проинформированы об окончании исследования в соответствии с локальными регуляторными требованиями.

Таблица 1. График процедур исследования

День исследования	Скрининг		Наблюдение <sup>13</sup>						
	До 42 дней до Дня 0	Если имеет место Визит 1.1, Визит 1 может произойти в срок вплоть до 60 дней до Дня 0 <sup>2</sup>	0	120 ± 10	360 ± 10	720 ± 10	1080 ± 10	1440 ± 10	1800 + 30
Месяцы наблюдения			0	4	12	24	36	48	60
Годы наблюдения			0	0, 3 3	1	2	3	4	5
Визит №	1	1.1	2	3	4	5	6	7	ПВ <sup>14</sup>
<b>Исследовательские процедуры:</b>									
Информированное согласие	X								
Медицинский, хирургический и семейный анамнез	X								
Демографические данные	X								
Оценка соответствия критериям включения/невключения	X <sup>1</sup>	X <sup>3</sup>	X						
Физикальное обследование			X	X	X	X	X	X	X
Масса тела и рост <sup>4</sup>	X		X	X	X	X	X	X	X
Показатели жизненно важных функций организма <sup>5</sup>	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Обхват талии			X			X			X
Регистрация ЭКГ в 12 отведениях	X		X		X	X	X	X	X
Анализ мочи на беременность <sup>6</sup>	X		X						
Прием сопутствующих лекарственных средств	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Рандомизация			X						
Прием препарата в Исследовательском Центре <sup>7</sup>			X	X	X	X	X	X	
Анализ событий для оценки эффективности				X	X	X	X	X	X
Оценка НЯ			X	X	X	X	X	X	X
Проверка соблюдения режима приема исследуемого препарата <sup>8</sup>				X	X	X	X	X	X
Химический и гематологический анализ <sup>9</sup>	X	X <sup>3</sup>	X	X	X	X	X	X	X
Липидный профиль натощак <sup>10</sup>	X	X <sup>3</sup>	X	X	X	X	X	X	X
Генетическое исследование <sup>11</sup>			X						
Биомаркеры: вчСРБ, Апо В, вчТн			X			X			X
Взятие образца крови натощак для хранения <sup>12</sup>			X		X	X	X	X	X

1. Включает процедуры и проведение анализа образцов крови (взятых в состоянии натощак) (например, определение содержания вчСРБ, расчет клиренса креатинина), которые необходимы для определения категории СС риска (см. критерии включения).

2. Для повторной оценки критериев включения/невключения на визите скрининга для пациентов, которые не соответствуют критериям для участия в данном исследовании на основании данных Визита 1.

3. Критерии включения/невключения будут повторно оценены для отдельных процедур исследования, которые проводят в ходе Визита 1.1, поскольку пациенты на Визите 1 после прохождения данных процедур не соответствовали критериям включения.

4. Измерение роста проводят исключительно на первом визите отбора.

5. Показатели жизненно важных функций организма, в том числе систолическое и диастолическое кровяное давление (мм рт. ст.), частота сердечных сокращений, частота дыхания и температура тела. Участники исследования должны находиться в сидячем положении в течение по меньшей мере 5 минут перед определением показателей жизненно важных функций организма.

6. Для женщин, способных к деторождению.

7. Пациенты не будут принимать пищу по меньшей мере за 10 ч до прибытия в Исследовательский центр, где будут взяты все образцы крови в состоянии натощак. После забора образцов крови пациенты примут препарат вместе с пищей.

8. Проверка соблюдения режима приема исследуемого препарата путем подсчета неиспользованных капсул, в случае необходимости – обсуждение и предоставление рекомендаций пациентам относительно режима приема препарата; итоговое определение соблюдения режима приема исследуемого препарата на последнем визите.

9. Лабораторные исследования безопасности – общий анализ крови: включает определение содержания ККТ, Hgb, Hct, БКТ, лейкоцитарной формулы и содержания тромбоцитов. Биохимический анализ крови включает определение содержания суммарного белка, альбумина, щелочной фосфатазы, АЛТ, АСТ, суммарного билирубина, глюкозы, кальция, электролитов (натрия, калия, хлоридов), определение азота мочевины в крови (АМК), креатинина в сыворотке, мочевой кислоты, креатинкиназы и HbA<sub>1c</sub>. Лабораторные исследования безопасности могут быть проведены повторно, если исследователь считает это необходимым.

10. ТГ, ТС, Х-ЛПВП, Х-ЛПНП, Х-не-ЛПВП и Х-ЛПОНП.

11. Образец крови в состоянии натощак, который будет храниться для дальнейшего генетического исследования по усмотрению Спонсора. Взятие данного образца является необязательным, поскольку местные регуляторные органы могут запретить взятие или транспортировку генетических образцов или их перевозку за пределы страны или пациенты могут не дать свое согласие на проведение генетического исследования.

12. Используется по усмотрению Спонсора для повторного проведения анализов, описанных в протоколе, или для проведения других анализов, связанных с определением состояния сердечнососудистой системы.

13. Сотрудники центра свяжутся с каждым пациентом по телефону в период между Визитом 2 и Визитом 3, а также между Визитом 3 и Визитом 4. После Визита 4 контакт будет осуществляться каждые 3 месяца. Целью такого контакта является сбор информации о событиях для оценки эффективности, о нежелательных явлениях, сопутствующих лекарственных препаратах, подтверждение актуального адреса и контактной информации пациента, а также напоминание пациенту режима приема исследуемого препарата и даты следующего визита.

14. Последний визит (ПВ) может произойти в течение 30 дней после даты окончания исследования, которая была определена КМД; дата окончания исследования ориентировочно запланирована на День 1800, но фактическая дата, которая будет определена КМД, может отличаться от запланированной даты.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ уменьшения риска сердечно-сосудистой смерти, реваскуляризации коронарных артерий и/или нестабильной стенокардии у субъекта, получающего стабильную терапию статином, с (а) остаточной атерогенной дислипидемией и клинически значимым сердечно-сосудистым заболеванием или (b) без клинически значимого сердечно-сосудистого заболевания, но с повышенным риском сердечно-сосудистого заболевания, причем указанный способ включает введение субъекту приблизительно 4 г фармацевтической композиции, содержащей эйкозапентаеновую кислоту, в день в течение периода по меньшей мере приблизительно 2 года, где субъект имеет уровень триглицеридов натощак от приблизительно 135 мг/дл до приблизительно 500 мг/дл.

2. Способ по п.1, в котором фармацевтическую композицию вводят субъекту в количестве от 1 до 4 единиц дозирования в день.

3. Способ по п.1, в котором эйкозапентаеновая кислота содержит по меньшей мере приблизительно 96% по массе от всех омега-3 жирных кислот в указанной фармацевтической композиции.

4. Способ по п.1, в котором клинически значимое сердечно-сосудистое заболевание определяют на

основании присутствия любого одного из следующих факторов: документально подтвержденного заболевания коронарных артерий, документально подтвержденного цереброваскулярного заболевания, документально подтвержденного заболевания сонной артерии, документально подтвержденного заболевания периферических артерий или комбинации указанных заболеваний.

5. Способ по п.1, дополнительно включающий этап определения исходного липидного профиля субъекта до введения фармацевтической композиции указанному субъекту.

6. Способ по п.1, в котором у субъекта наблюдается одно или более из исходного значения Х-не-ЛПВП от приблизительно 200 мг/дл до приблизительно 300 мг/дл; исходного значения общего холестерина от приблизительно 250 мг/дл до приблизительно 300 мг/дл; исходного значения Х-ЛПОНП от приблизительно 140 мг/дл до приблизительно 200 мг/дл; исходного значения Х-ЛПВП от приблизительно 10 мг/дл до приблизительно 30 мг/дл; и/или исходного значения Х-ЛПНП от приблизительно 40 мг/дл до приблизительно 100 мг/дл.

7. Способ по п.1, в котором стабильная терапия статинами включает введение субъекту статина и в некоторых случаях эзетимиба.

8. Способ по п.1, в котором субъекту (а) не вводили 200 мг или более в день ниацина и/или фибратов в течение по меньшей мере 28 дней до введения фармацевтической композиции; (b) не вводили омега-3 жирные кислоты, отпускаемые по рецепту, в течение периода времени, начинающегося за 28 дней до введения фармацевтической композиции; или (с) указанный субъект не принимал пищевые добавки, содержащие омега-3 жирные кислоты, в течение периода времени, начинающегося за 28 дней до введения фармацевтической композиции.

9. Способ по п.8, в котором период времени заканчивается через приблизительно 3 года, приблизительно 4 года, приблизительно 5 лет или через более чем приблизительно 5 лет после первого введения фармацевтической композиции.

10. Способ по п.1, в котором, после введения фармацевтической композиции, у указанного субъекта наблюдается одно или более из: (а) уменьшение уровней триглицеридов по сравнению с исходным содержанием; (b) уменьшение уровней Апо В по сравнению с исходным; (с) увеличенных уровней Х-ЛПВП по сравнению с исходным; (d) отсутствие увеличения уровней Х-ЛПНП по сравнению с исходным; (е) уменьшение уровней Х-ЛПНП по сравнению с исходным; (f) уменьшение уровней Х-не-ЛПВП по сравнению с исходным; (g) уменьшение содержания ЛПОНП по сравнению с исходным; (h) уменьшение уровней общего холестерина по сравнению с исходным; (i) уменьшение уровней высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) по сравнению с исходным; и/или (j) уменьшение уровней высокочувствительного тропонина (вчТнТ) по сравнению с исходным.

11. Способ по п.1, в котором у указанного субъекта наблюдается одно или более из: (а) уменьшения уровней триглицеридов по меньшей мере на приблизительно 5%, по меньшей мере на приблизительно 10%, по меньшей мере на приблизительно 15%, по меньшей мере на приблизительно 20%, по меньшей мере на приблизительно 25%, по меньшей мере на приблизительно 30%, по меньшей мере на приблизительно 35%, по меньшей мере на приблизительно 40%, по меньшей мере на приблизительно 45%, по меньшей мере на приблизительно 50% или по меньшей мере на приблизительно 55% по сравнению с исходным; (b) увеличение менее чем на 30%, увеличение менее чем на 20%, увеличение менее чем на 10%, увеличение менее чем на 5% или отсутствие увеличения уровней Х-не-ЛПВП или уменьшение уровней Х-не-ЛПВП по меньшей мере на приблизительно 1%, по меньшей мере на приблизительно 3%, по меньшей мере на приблизительно 5%, по меньшей мере на приблизительно 10%, по меньшей мере на приблизительно 15%, по меньшей мере на приблизительно 20%, по меньшей мере на приблизительно 25%, по меньшей мере на приблизительно 30%, по меньшей мере на приблизительно 35%, по меньшей мере на приблизительно 40%, по меньшей мере на приблизительно 45% или по меньшей мере на приблизительно 50% по сравнению с исходным; (с) увеличение уровней Х-ЛПВП по меньшей мере на приблизительно 5%, по меньшей мере на приблизительно 10%, по меньшей мере на приблизительно 15%, по меньшей мере на приблизительно 20%, по меньшей мере на приблизительно 25%, по меньшей мере на приблизительно 30%, по меньшей мере на приблизительно 35%, по меньшей мере на приблизительно 40%, по меньшей мере на приблизительно 45% или по меньшей мере на приблизительно 50% по сравнению с исходным; и/или (d) увеличение менее чем на 30%, увеличение менее чем на 20%, увеличение менее чем на 10%, увеличение менее чем на 5% или отсутствие увеличения уровней Х-ЛПНП или уменьшение уровней Х-ЛПНП по меньшей мере на приблизительно 5%, по меньшей мере на приблизительно 10%, по меньшей мере на приблизительно 15%, по меньшей мере на приблизительно 20%, по меньшей мере на приблизительно 25%, по меньшей мере на приблизительно 30%, по меньшей мере на приблизительно 35%, по меньшей мере на приблизительно 40%, по меньшей мере на приблизительно 45%, по меньшей мере на приблизительно 50% или по меньшей мере на приблизительно 55% по сравнению с исходным.

12. Способ по п.1, в котором реваскуляризация коронарных артерий выбрана из плановой реваскуляризации коронарных артерий и экстренной реваскуляризации коронарных артерий.

13. Способ по п.1, в котором фармацевтическая композиция составлена для задержки возникновения первого сердечно-сосудистого события у субъекта в сравнении с контрольными субъектами, при

этом каждый контрольный субъект получает стабильную терапию статинами, имеет исходный уровень триглицеридов натощак от приблизительно 135 мг/дл до приблизительно 500 мг/дл, и (а) с остаточной атерогенной дислипидемией и клинически значимым сердечно-сосудистым заболеванием или (б) без клинически значимого сердечно-сосудистого заболевания, но с повышенным риском развития сердечно-сосудистого заболевания.

14. Способ по п.13, в котором указанный субъект имеет сахарный диабет, и каждый из указанных контрольных субъектов имеет сахарный диабет.

15. Способ по п.13, в котором указанный субъект имеет метаболический синдром, и каждый из указанных контрольных субъектов имеет метаболический синдром.

16. Способ по п.13, в котором первое сердечно-сосудистое событие у субъекта и первое сердечно-сосудистое событие у контрольных субъектов представляет собой любое одно из плановой реваскуляризации коронарных артерий и экстренной реваскуляризации коронарных артерий.

17. Способ по п.13, в котором после первого введения фармацевтической композиции у субъекта наблюдается одно или более из: (а) уменьшение уровней триглицеридов по сравнению с контрольной популяцией; (б) уменьшение уровней Апо В по сравнению с контрольной популяцией; (с) увеличенных уровней Х-ЛПВП по сравнению с контрольной популяцией; (d) отсутствие увеличения уровней Х-ЛПВП по сравнению с контрольной популяцией; (е) уменьшенных уровней Х-ЛПВП по сравнению с контрольной популяцией; (f) уменьшенных уровней Х-не-ЛПВП по сравнению с контрольной популяцией; (g) уменьшенных уровней ЛПОНП по сравнению с контрольной популяцией; (h) уменьшенных уровней общего холестерина по сравнению с контрольной популяцией; (i) уменьшенных уровней вчСРБ по сравнению с контрольной популяцией; и/или (j) уменьшенных уровней вчТнТ по сравнению с контрольной популяцией.

18. Способ по п.13, в котором первое сердечно-сосудистое событие у субъекта представляет собой сердечно-сосудистую смерть, реваскуляризацию коронарных артерий, инсульт, инфаркт миокарда и/или нестабильную стенокардию.

19. Способ по п.13, в котором первое сердечно-сосудистое событие у субъекта и первое сердечно-сосудистое событие у контрольных субъектов представляет собой сердечно-сосудистую смерть, реваскуляризацию коронарных артерий, инсульт, инфаркт миокарда и/или нестабильную стенокардию.

20. Способ по п.13, в котором фармацевтическая композиция составлена для задержки возникновения второго сердечно-сосудистого события у субъекта в сравнении с контрольными субъектами.

21. Способ по п.18, в котором установлено, что нестабильная стенокардия возникла вследствие ишемии миокарда.

