

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202190230 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2021.05.26

(51) Int. Cl. *A61K 31/522* (2006.01)  
*A61P 3/10* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2019.07.16

---

(54) БЕЗОПАСНАЯ ДЛЯ СЕРДЦА И ПОЧЕК АНТИДИАБЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

---

(31) 18184034.9; 18187272.2; 18197472.6;  
18202843.1; 19177388.6

(32) 2018.07.17; 2018.08.03; 2018.09.28;  
2018.10.26; 2019.05.29

(33) EP

(86) PCT/EP2019/069126

(87) WO 2020/016230 2020.01.23

(71) Заявитель:  
БЁРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ  
ИНТЕРНАЦИОНАЛЬ ГМБХ (DE)

(72) Изобретатель:  
Фон Айнаттен Максимилиан,  
Йохансен Одд-Эрик (DE)

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

---

(57) Настоящее изобретение касается безопасной для сердца и почек антидиабетической терапии.

---

A1

202190230

202190230

A1

## БЕЗОПАСНАЯ ДЛЯ СЕРДЦА И ПОЧЕК АНТИДИАБЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

## 5 Область изобретения

Настоящее изобретение касается определенного ингибитора DPP-4, предпочтительно линаглиптин (необязательно в комбинации с одним или несколькими другими действующими агентами) для применения в безопасном для сердечно-сосудистой системы и/или почек антидиабетическом лечении (в особенности в течение длительного периода) пациентов с диабетом (предпочтительно диабетом 2 типа) и/или для обеспечения определенных микро- и/или макрососудистых благоприятных эффектов у этих пациентов, в том числе у пациентов (людей) с наличием или с риском (микро- и/или макро-)сосудистых заболеваний, такие, как, например, пациенты с наличием или с риском сердечно-сосудистых и/или микрососудистых (например, почечных) заболеваний, такие, как, например, пациенты с высоким или повышенным (кардиоренальным) риском, такие, как, например, пациенты с высоким или повышенным риском сердечно-сосудистых и/или связанных с почками явлений или осложнений.

В одном варианте осуществления к пациентам (в особенности пациентам с диабетом 2 типа) с высоким риском сосудистых заболеваний относятся пациенты с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний, большинство из которых также имеют почечное заболевание (ХБП, важный фактор риска сердечно-сосудистого заболевания).

Соответственно, в одном варианте осуществления к пациентам (в особенности пациентам с диабетом 2 типа) с высоким сосудистым (кардиоренальным) риском относятся пациенты, имеющие болезнь почек (ХБП) и/или альбуминурию и/или нарушение функции почек (группа пациентов “с неудовлетворенной медицинской потребностью”, у которых традиционный инструментарий антидиабетического лечения ограничивается показаниями, в частности, на поздней стадии). Например, пациенты в этом варианте осуществления имеют диагностированную ХБП и дисфункцию почек от умеренной до тяжелой, например, имеют  $\text{pСКФ} < 45 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$  или  $\text{pСКФ} < 30 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ . В качестве дополнительного примера, пациенты в соответствии с настоящим изобретением имеют диагностированную ХБП и/или

микро- или макроальбинурию, например, имеют соотношение альбумин / креатинин в моче UACR 30 - 300 мг/г или UACR >300 мг/г, соответственно. В качестве еще одного примера, пациенты в соответствии с настоящим изобретением имеют как нарушение функции почек (например, легкую, умеренную, умеренную / тяжелую или тяжелую почечную недостаточность), так и микро- или макроальбинурию.

#### Уровень техники

Люди с диабетом 2 типа (T2D) подвержены повышенному риску как сердечно-сосудистых (CV) заболеваний, так и микрососудистых осложнений, таких, как хроническая болезнь почек (ХБП) и нарушение функции почек / почечная недостаточность. В 2008 г. проблемы, связанные с неблагоприятными явлениями CV, связанными с агонистами рецептора, активируемого пролифератором пероксисом, росиглитазоном и мураглитазаром, были среди вопросов, которые побудили Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) и Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA) выступить с требованием, чтобы новые глюкозопонижающие препараты для лечения T2D были безопасны в отношении CV. Таким образом, исследования исходов CV, проводимые в ответ на эту директиву в течение минувшего десятилетия, были сосредоточены на пациентах с T2D, подверженных высокому риску осложнений CV. В то же время, оценки новых глюкозопонижающих препаратов для субъектов с высоким риском неблагоприятных для почек исходов были разрозненными и им не уделялось должного внимания.

Приблизительно у 50 % пациентов с T2D в мире также в той или иной мере наличествует ХБП, связанная со значительно повышенным риском прогрессирования до абсолютной почечной недостаточности (ESKD) и преждевременной смертности. ХБП также является одним из сильнейших факторов риска явлений CV. На совещании 2016 г., созванном Международным обществом нефрологов, ведущие специалисты пришли к выводу о необходимости согласованных усилий для увеличения количества и повышения качества клинических испытаний по исследованию ХБП; при этом существуют существенные сложности, связанные с проведением таких исследований. Недостаточное количество клинических испытаний, специально предназначенных для оценки результатов связанной с почками эффективности и

безопасности при применении глюкозопонижающих препараты представляет существенный пробел в знаниях, необходимых для принятия информированных решений о лечении пациентов с T2D при высоком риске осложнений для почек.

Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (DPP-4) в настоящее время приняты в качестве принимаемых перорально глюкозопонижающих препаратов с низким свойственным риском вызывания гипогликемии или набора лишнего веса. Ингибиторы DPP-4, оцениваемые на сегодняшний день в исследованиях результатов CV (саксаглиптин, алоглиптин, ситаглиптин), продемонстрировали безопасность при CV в отношении исходов атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, при нейтральном влиянии на основные неблагоприятные явления CV по сравнению с плацебо. Однако частота случаев госпитализации с сердечной недостаточностью статистически возросла согласно испытанию SAVOR-TIMI 53 для саксаглиптина с плацебо-контролем и численно возросла согласно испытанию EXAMINE для алоглиптина с плацебо-контролем; при этом не наблюдалось влияния на частоту случаев госпитализации с сердечной недостаточностью согласно испытанию TECOS для ситаглиптина с плацебо-контролем. Эти наблюдения обусловили необходимость нанесения в США предупреждающих надписей от FDA на этикетках для всех представителей класса ингибиторов DPP-4.

Примечательно, что эти предыдущие исследования исходов CV (саксаглиптин, алоглиптин, ситаглиптин) включали только ограниченное количество людей с диабетом 2 типа и сопутствующей хронической болезнью почек (ХБП), группу пациентов с гораздо более высоким риском CV и ограниченные варианты лечения по причине почечной недостаточности (в частности, на поздней стадии). Пациенты с поздней стадией ХБП обычно исключались из предыдущих исследований исходов CV для глюкозопонижающих препаратов, в результате чего ощущается недостаток информации о безопасности по этой конкретной группе.

Таким образом, существует потребность в дополнительных способах антидиабетического лечения, которые были бы эффективны, хорошо переносимы, просты в применении (например, независимы от функции почек пациентов), и которые имели бы безопасный клинический профиль как в отношении сердечно-сосудистой системы, так и в отношении почек, в особенности для подверженных риску пациентов, например, с наличием или

повышенным или высоким риском осложнений как со стороны сердечно-сосудистой системы, так и со стороны почек (таких, как, например, пациенты, у которых отмечена нарушенная функция почек (ХБП, почечная недостаточность) с заболеванием CV или без него).

5            Краткое описание изобретения

В пределах объема настоящего изобретения было обнаружено, что определенный ингибитор DPP-4, предпочтительно линаглиптин, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими действующими агентами, как определено авторами, обладает свойствами, позволяющими использовать его для  
10            достижения целей этого изобретения и/или для удовлетворения одной или нескольких упомянутых авторами потребностей.

Линаглиптин (5 мг в день) демонстрирует долгосрочную клиническую безопасность (как для сердечно-сосудистой системы, так и для почек), а также определенные преимущества (например, снижение альбуминурии, улучшение  
15            почечных и ретинальных микрососудистых исходов) в испытании сердечно-сосудистых и почечных исходов (оценка сердечно-сосудистой безопасности и почечного микрососудистого исхода у пациентов с диабетом 2 типа при высоком или повышенном риске для сосудов), даже у пациентов, наиболее подверженных  
20            сосудистым осложнениям (т. е., пациентов с высоким кардиоренальным риском, таких, как пациенты с наличием или высоким риском болезней сердечно-сосудистой системы / сердца и/или почек, как определено авторами, например, ср. Состояние I, Состояние II, например, когда риск (кардиоренальный) основывается на диагностированном макрососудистом заболевании и/или почечном заболевании (его истории)).

25            Это Исследование сердечно-сосудистых и почечных исходов было предназначено для оценки сердечно-сосудистых и почечных микрососудистых исходов для линаглиптина (5 мг в день) с плацебо-контролем (каждый в дополнение к стандартной терапии) у взрослых людей с диабетом 2 типа и диагностированными осложнениями сердечно-сосудистой системы и почек.

30            Стандарт лечения включает как глюкозопонижающие средства, так и сердечно-сосудистые медикаменты (включая гипотензивные и липид-понижающие средства).

По сравнению с рядом исследования сердечно-сосудистых исходов, проводившихся до нынешнего времени среди пациентов с диабетом 2 типа,

данное Исследование сердечно-сосудистых и почечных исходов охватывало наибольшее количество людей с ранее диагностированной болезнью почек, включая значительную долю пациентов с тяжелым нарушением почек (например, нарушенной функцией почек со скоростью клубочковой фильтрации ниже 30 мл/мин/м<sup>2</sup>) и/или повышенной альбуминурией. Эти субъекты с высоким кардиоренальным риском ограничены в средствах глюкозопонижающего лечения и крайне недостаточно представлены в предыдущих исследованиях сердечно-сосудистых исходов при диабете 2 типа. Эта группа также отражает пациентов, которых врачи наблюдают в их повседневной практике.

Важно отметить, что в данном Исследовании сердечно-сосудистых и почечных исходов было обнаружено, что у взрослых людей с диабетом 2 типа и высоким сердечно-сосудистым риском, большинство из которых также имеют почечное заболевание (группа, которая ранее была недостаточно представлена в других исследованиях сердечно-сосудистых исходов при диабете), линаглиптин демонстрирует подобную сердечно-сосудистую безопасность по сравнению с плацебо.

В то время как на утвержденном в США ярлыке для двух представителей класса ингибиторов DPP-4 указывается повышенный риск госпитализации с сердечной недостаточностью, линаглиптин не демонстрирует повышенного риска госпитализации с сердечной недостаточностью.

Кроме того, по результатам данного Исследования сердечно-сосудистых и почечных исходов было обнаружено, что у взрослых людей с диабетом 2 типа и высоким сердечно-сосудистым риском, большинство из которых также имеют почечное заболевание (группа, которая ранее была недостаточно представлена в других исследованиях сердечно-сосудистых исходов при диабете), линаглиптин демонстрирует подобную почечную безопасность по сравнению с плацебо.

Кроме того, по результатам данного Исследования сердечно-сосудистых и почечных исходов было обнаружено, что линаглиптин снижает альбуминурию, а также HbA<sub>1c</sub>, без повышения риска гипогликемии. К тому же, по результатам данного Исследования сердечно-сосудистых и почечных исходов было обнаружено, что линаглиптин улучшает микрососудистые почечные и ретинальные исходы.

Пациенты, включенные в это Исследование сердечно-сосудистых и почечных исходов с оценкой сердечно-сосудистой безопасности и почечного

микрососудистого исхода при применении линаглиптина у пациентов с диабетом 2 типа с высоким риском сосудистых заболеваний, в процессе лечения получали 5 мг линаглиптина раз в день (помимо стандарта лечения) и проходили наблюдение в среднем в течение 2,2 года.

5            Краткое описание фигур

10            Фигура 1 (Время до первого возникновения (ЗР) ТНССЯ в этом Исследовании сердечно-сосудистых и почечных исходов) показывает время до первого возникновения трехточечного (ЗР) ТНССЯ (ЗР-ТНССЯ, тяжелое неблагоприятное сердечно-сосудистое явление, определяемое как сердечно-сосудистая смерть или несмертельный инфаркт миокарда (MI) или несмертельный инсульт) в этом Исследовании сердечно-сосудистых и почечных исходов.

15            Фигура 2 показывает влияние линаглиптина (LINA) по сравнению с плацебо (РВО) на отдельные и составные связанные с сердечной недостаточностью (СН) исходы, случаи повторной госпитализации с сердечной недостаточностью (гСН), начало мочегонной терапии и в целевых подгруппах в этом Исследовании сердечно-сосудистых и почечных исходов.

20            Фигура 3А показывает изменения со временем в уровне гликозилированного гемоглобина (средн. $\pm$ SE) в этом Исследовании сердечно-сосудистых и почечных исходов.

25            Изменения относительно исходного значения в уровне гликозилированного гемоглобина рассчитывали с применением анализа повторных измерений в качестве смешанной модели. Модель включала исходное значение гликозилированного гемоглобина в качестве линейной ковариаты, с исходной расчетной скоростью клубочковой фильтрации, географическим регионом, рандомизированным лечением, визитом, взаимодействием визита по рандомизированному лечению и взаимодействием исходного значения по гликозилированному гемоглобину в качестве фиксированных эффектов.

30            Фигура 3В показывает коэффициент частоты новых случаев гипогликемии в этом Исследовании сердечно-сосудистых и почечных исходов.

Показаны коэффициенты частоты заболеваний по любому отмеченному исследователями гипогликемическому явлению, отмеченному исследователями гипогликемическому явлению с глюкозой в плазме <54 мг/дл или серьезному явлению, или серьезным гипогликемическим явлениям. Серьезные явления,

определяемые как явления, требующие помощи другого лица для активного введения углевода, глюкагона, или других реанимационных действий.

Фигура 3С показывает глюкозопонижающие медикаменты, вводимые после исходного уровня в этом Исследовании сердечно-сосудистых и почечных исходов.

Показан процент пациентов с глюкозопонижающим медикаментозным лечением, начатым после первого пробного введения и без предварительного (продолжающегося или прекращенного) назначения того же предпочтительного наименования. Увеличение доз не рассматривается. Соотношение рисков (HR) для времени до первого начала применения соответствующего антидиабетического медикаментозного лечения основывается на регрессионной модели Кокса.

Фигура 3D показывает начало применения или повышение дозы инсулина в этом Исследовании сердечно-сосудистых и почечных исходов.

Оценка Каплана-Мейера и HR (доверительный интервал 95 %) для времени до начала применения или повышения дозы инсулина. Начало применения инсулина рассматривали, если непрерывный период применения инсулина  $\geq 3$  месяцев. Повышение дозы инсулина определяли как повышение в течение по меньшей мере 3 месяцев  $>50\%$ ;  $>30\%$ ;  $>20\%$  для пациентов с исходной дневной дозой инсулина  $\leq 10$  единиц;  $>10$  и  $\leq 20$  единиц;  $> 20$  единиц, соответственно.

Фигуры с 4А по 4D показывают первичный и дальнейшие сердечно-сосудистые исходы в этом Исследовании сердечно-сосудистых и почечных исходов:

Фигура 4А показывает время до первого возникновения ЗР-ТНССЯ,

Фигура 4В показывает время до первого случая сердечно-сосудистой (CV) смерти,

Фигура 4С показывает время до первого случая смерти по любой причине,

Фигура 4D показывает время до первого возникновения госпитализации с сердечной недостаточностью.

Фигуры с 5А по 5D показывают ключевой вторичный исход и дальнейшие микрососудистые исходы в этом Исследовании сердечно-сосудистых и почечных исходов:

Фигура 5А показывает время до первого возникновения составного почечного исхода,

Фигура 5В показывает время до первого случая почечной смерти или устойчивой конечной стадии болезни почек,

5 Фигура 5С показывает время до первого возникновения прогрессирования альбуминурии,

Фигура 5D показывает время до первого возникновения составного микрососудистого конечного результата.

10 Фигура 6 показывает показатели гипогликемии в подгруппах пациентов с повышенным риском гипогликемии в этом Исследовании сердечно-сосудистых и почечных исходов.

Фигура 7 показывает сердечно-сосудистые исходы и смертность в общей исследуемой популяции и среди азиатских пациентов в этом Исследовании сердечно-сосудистых и почечных исходов.

15 CI – доверительный интервал, CV – сердечно-сосудистый, HR – отношение рисков, THССЯ – тяжелые неблагоприятные сердечно-сосудистые явления.

Фигура 8 показывает почечные и микрососудистые исходы в общей исследуемой популяции и среди азиатских пациентов в этом Исследовании сердечно-сосудистых и почечных исходов.

20 <sup>a</sup> Смерть вследствие почечной недостаточности, устойчивая абсолютная почечная недостаточность (ESKD), устойчивое снижение  $\geq 50$  % pСКФ, прогрессирование альбуминурии, применение фотокоагуляции сетчатки или интравитреальных инъекций в рамках терапии с применением ингибитора ФРЭС при диабетической ретинопатии, кровоизлиянии в стекловидное тело или  
25 связанной с диабетом слепоте;

<sup>b</sup> Терапия с лазерной коагуляцией сетчатки или интравитреальная(ые) инъекция(и) в рамках терапии с применением ингибитора ФРЭС при диабетической ретинопатии, кровоизлиянии в стекловидное тело или связанной с диабетом слепоте.

30 CI – доверительный интервал; pСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации, ESKD – абсолютная почечная недостаточность, HR – отношение рисков, ФРЭС – фактор роста эндотелия сосудов.

Подробное описание изобретения

Более подробно были получены следующие результаты:

## Исследование сердечно-сосудистых и почечных исходов

### Эффективность:

Влияние линаглиптина на сердечно-сосудистый риск у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 типа и с повышенным риском для сердечно-сосудистой системы, который подтверждался анамнезом диагностированного макрососудистого или почечного заболевания (например, как определено в данном описании), оценивали в многоцентровом международном рандомизированном двойном слепом исследовании в параллельных группах. В исследовании сравнивали риск возникновения тяжелого неблагоприятного сердечно-сосудистого явления (ТНССЯ) между линаглиптином и плацебо, когда их добавляли и применяли параллельно со стандартами лечения при диабете (HbA1c), сердечно-сосудистых факторах риска и почечном заболевании. Исследование управлялось событиями, и за пациентами вели наблюдение до накопления по меньшей мере 611 первичных событий исхода.

В целом 6979 пациентов проходили лечение (линаглиптин 5 мг = 3494; плацебо = 3485) и наблюдались в среднем 2,2 года (среднее время лечения 1,9 года). Приблизительно 80 % исследуемой популяции составляли представители европеоидной расы, 9 % составляли представители монголоидной расы, и 6 % составляли представители экваториальной расы. Средний возраст составлял 66 лет, и 63 % были мужчинами.

Средний показатель HbA1c на исходном уровне составлял 8,0 %, и средняя продолжительность сахарного диабета 2 типа у участников составляла приблизительно 15 лет, причем 10 % были постоянными курильщиками. Общая популяция включала 1211 (17,4 %) пациентов в возрасте  $\geq 75$  лет и 4348 (62,3 %) пациентов с почечной недостаточностью. Приблизительно 19 % популяции имели умеренную почечную недостаточность (pСКФ от  $\geq 45$  до  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), 28 % популяции имели умеренно тяжелую почечную недостаточность (pСКФ от  $\geq 30$  до  $< 45$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), и 15 % имели тяжелую почечную недостаточность (pСКФ  $< 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). В целом применение медикаментозных средств от диабета было сбалансированным по экспериментальным группам (метформин 54 %, сульфамочевина 32 % и инсулин 57 %). Применение медикаментозных средств для снижения сердечно-сосудистого риска также было сбалансированным (аспирин 62 %, статины 71 %, и

ингибиторы АСЕ или БРА 81 %, бета-блокаторы 60 % и блокаторы кальциевых канальцев 41 %).

Первичной конечной точкой в этом исследовании было время до первого возникновения трехточечного (ЗР) ТНССЯ. Тяжелое неблагоприятное сердечно-сосудистое явление определяли как сердечно-сосудистую смерть или несмертельный инфаркт миокарда (МИ) или несмертельный инсульт. План статистического анализа испытывали на не меньшую эффективность для случаев (ЗР) ТНССЯ. Если демонстрировалась не меньшая эффективность, стратегия многоуровневых испытаний включала более высокую эффективность по (ЗР) ТНССЯ и параллельно по составной почечной конечной точке. Вторичной конечной точкой была составная почечная конечная точка, определяемая как почечная смерть или почечное заболевание устойчивой конечной стадии или устойчивое снижение на 40 % или более показателя рСКФ.

После среднего периода наблюдения 2,2 года (среднее время лечения 1,9 года) линаглиптин, добавляемый к стандарту лечения, не повышал риск тяжелых неблагоприятных сердечно-сосудистых явлений (ТНССЯ) или почечных исходов (Таблица 1+Таблица 2 и Фигура 1).

Результаты первичной конечной точки (состоящей из первого явления сердечно-сосудистой смерти, несмертельного МИ или несмертельного инсульта (ТНССЯ)) этого исследования показаны в Таблице 1 и на Фигуре 1. Частота случаев (ЗР) ТНССЯ в двух получавших лечение группах была подобной; плацебо (56,3 ТНССЯ на 1000 пациенто-лет) и линаглиптин (57,7 ТНССЯ на 1000 пациенто-лет). Оценочное отношение рисков ТНССЯ, связанных с линаглиптином, относительно плацебо составляло 1,02 (95 % CI; 0,89, 1,17). Верхняя граница этого доверительного интервала равнялась 1,17, с исключением предварительно установленного предела риска, превышающего 1,3.

Таблица 1 Тяжелые неблагоприятные сердечно-сосудистые явления (ТНССЯ) по экспериментальными группам в этом Исследовании сердечно-сосудистых и почечных исходов

|                                                                                                                 | Линаглиптин 5 мг<br>n = 3494   |                                                      | Плацебо<br>n = 3485            |                                                      | Отношение<br>рисков  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|------------------------------------------------------|--------------------------------|------------------------------------------------------|----------------------|
|                                                                                                                 | Количество<br>субъектов<br>(%) | Коэффициент<br>частоты<br>заболеваний<br>на 1000 ПЛ* | Количество<br>субъектов<br>(%) | Коэффициент<br>частоты<br>заболеваний<br>на 1000 ПЛ* | (95% CI)             |
| Первичная CV<br>составная<br>конечная точка<br>(CV смерть,<br>несмертельный<br>MI,<br>несмертельный<br>инсульт) | 434 (12,4)                     | 57,7                                                 | 420 (12,1)                     | 56,3                                                 | 1.02 (0,89,<br>1,17) |

5 \* ПЛ=пациенто-лет

В этом исследовании отсутствовало повышение риска госпитализации с сердечной недостаточностью, что стало дополнительным подтвержденным явлением. Оценочное отношение рисков госпитализации с сердечной недостаточностью, связанных с линаглиптином, относительно плацебо составляло 0,90 (95 % CI; 0,74, 1,08). В исследовании 209 (6,0 %) пациентов, получавших линаглиптин, и 226 (6,5 %) пациентов, получавших плацебо, были госпитализированы с сердечной недостаточностью.

Жизненный статус был получен для 99,7 % субъектов в исследовании. Во время этого исследования всего было зафиксировано 740 смертей (Таблица 3). Из этих смертных случаев 70 % были признаны случаями сердечно-сосудистой смерти. По риску смерти по любой причине статистических различий между группами не было (HR: 0,98; 95 % CI: 0,84, 1,13).

Таблица 3 Смертность по экспериментальными группам в этом Исследовании сердечно-сосудистых и почечных исходов

|                                   | Линаглиптин 5 мг<br>n = 3494   |                                                      | Плацебо<br>n = 3485            |                                                      | Отношение<br>рисков  |
|-----------------------------------|--------------------------------|------------------------------------------------------|--------------------------------|------------------------------------------------------|----------------------|
|                                   | Количество<br>субъектов<br>(%) | Коэффициент<br>частоты<br>заболеваний на<br>1000 ПЛ* | Количество<br>субъектов<br>(%) | Коэффициент<br>частоты<br>заболеваний на<br>1000 ПЛ* | (95% CI)             |
| Смертность<br>по любой<br>причине | 367 (10,5 %)                   | 46,9                                                 | 373 (10,7 %)                   | 48,0                                                 | 0,98 (0,84,<br>1,13) |

|           | Линаглиптин 5 мг<br>n = 3494   |                                                      | Плацебо<br>n = 3485            |                                                      | Отношение<br>рисков  |
|-----------|--------------------------------|------------------------------------------------------|--------------------------------|------------------------------------------------------|----------------------|
|           | Количество<br>субъектов<br>(%) | Коэффициент<br>частоты<br>заболеваний на<br>1000 ПЛ* | Количество<br>субъектов<br>(%) | Коэффициент<br>частоты<br>заболеваний на<br>1000 ПЛ* | (95% CI)             |
| CV смерть | 255 (7,3 %)                    | 32,6                                                 | 264 (7,6 %)                    | 34,0                                                 | 0,96 (0,81,<br>1,14) |

Частота случаев составной почечной конечной точки (определяемой как почечная смерть или почечное заболевание устойчивой конечной стадии или устойчивое снижение на 40 % или более показателя рСКФ) в двух получавших лечение группах была подобной; плацебо (46,6 составной почечной конечной точки на 1000 пациенто-лет) и линаглиптин (48,9 составной почечной конечной точки на 1000 пациенто-лет). Оценочное отношение рисков составной почечной конечной точки, связанных с линаглиптином, относительно плацебо составляло 1,04 (95 % CI; 0,89, 1,22).

Таблица 2 Явления почечного исхода по экспериментальными группам в этом Исследовании сердечно-сосудистых и почечных исходов

|                                                                                                    | Линаглиптин 5 мг<br>n = 3494   |                                                      | Плацебо<br>n = 3485            |                                                      | Отношение<br>рисков  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|------------------------------------------------------|--------------------------------|------------------------------------------------------|----------------------|
|                                                                                                    | Количество<br>субъектов<br>(%) | Коэффициент<br>частоты<br>заболеваний на<br>1000 ПЛ* | Количество<br>субъектов<br>(%) | Коэффициент<br>частоты<br>заболеваний на<br>1000 ПЛ* | (95% CI)             |
| Вторичная составная почечная конечная точка (почечная смерть, ТХПН, 40 % устойчивое снижение рСКФ) | 327 (9,4)                      | 48,9                                                 | 306 (8,8)                      | 46,6                                                 | 1,04 (0,89,<br>1,22) |

\* ПЛ=пациенто-лет

В анализах на прогрессирование альбуминурии (изменение от нормоальбуминурии до микро- или макроальбуминурии или от микроальбуминурии до макроальбуминурии) наблюдали отношение рисков 0,86 (95 % CI 0,78, 0,95) между группами линаглиптина и плацебо.

Оценочное отношение рисков по времени до первого возникновения для составного микрососудистого конечного результата (почечных и ретинальных

исходов) составляло 0,86 (95 % CI 0,78, 0,95) между группами линаглиптина и плацебо; главным образом под воздействием прогрессирования альбуминурии. Микрососудистый конечный результат почечных и ретинальных исходов определяли как составную почечную смерть, устойчивую ТХПН, устойчивое

5 снижение на  $\geq 50$  % рСКФ, прогрессирование альбуминурии, применение фотокоагуляции сетчатки или интравитреальных инъекций в рамках терапии с применением ингибитора ФРЭС при диабетической ретинопатии или кровоизлияние в стекловидное тело или связанную с диабетом слепоту.

#### Безопасность:

10 В этом исследовании исхода оценивали сердечно-сосудистую и почечную безопасность линаглиптина с плацебо-контролем у пациентов с диабетом 2 типа и с повышенным риском для сердечно-сосудистой системы, который подтверждался анамнезом диагностированного макрососудистого или почечного

15 заболевания. Исследование включало 3494 пациента, получавших линаглиптин, (5 мг) и 3485 пациентов, получавших плацебо. Оба средства лечения добавляли к стандарту лечения, ориентированному на региональные стандарты для HbA1c и сердечно-сосудистых факторов риска. Данные по безопасности из этого исследования соответствовали прежнему известному профилю безопасности линаглиптина. Общая частота неблагоприятных явлений и серьезных

20 неблагоприятных явлений у пациентов, получавших линаглиптин, была подобной той, которая наблюдалась у пациентов, получавших плацебо. Новых результатов относительно безопасности получено не было.

В подвергавшейся лечению популяции тяжелые гипогликемические явления (требующие врачебной помощи) отмечались у 3,0 % пациентов,

25 получавших линаглиптин, и 3,1 % у получавших плацебо. Среди пациентов, которые получали сульфомочевину на исходном уровне, частота случаев тяжелой гипогликемии составляла 2,0 % у получавших линаглиптин пациентов и 1,7 % у получавших плацебо пациентов у получавших плацебо пациентов. Среди пациентов, которые получали инсулин на исходном уровне, частота случаев

30 тяжелой гипогликемии составляла 4,4 % у получавших линаглиптин пациентов и 4,9 % у получавших плацебо пациентов.

За общий период наблюдения в рамках исследования подтвержденный острый панкреатит отмечался у 9 (0,3 %) пациентов, получавших линаглиптин, и у 5 (0,1 %) пациентов, получавших плацебо.

В этом исследовании буллезный пемфигоид отмечался у 7 (0,2 %) пациентов, получавших линаглиптин, и ни у одного пациента из получавших плацебо.

Выводы:

5 В этом испытании оценивали влияние линаглиптина на сердечно-сосудистые и почечные исходы у пациентов с диабетом 2 типа, которые были подвержены высокому сердечно-сосудистому риску. В отличие от других  
10 завершенных исследований сердечно-сосудистых исходов с применением ингибиторов DPP-4, это испытание включало особенно высокую долю пациентов с ранее диагностированной болезнью почек помимо тех, у кого было  
15 диагностировано макрососудистое заболевание, что позволяло исследовать популяцию, особенно уязвимую перед сердечно-сосудистыми и связанными с почками явлениями. В этом исследовании линаглиптин продемонстрировал не меньшую эффективность относительно плацебо при применении помимо  
20 стандарта лечения по времени до первого возникновения сердечно-сосудистой смерти, несмертельного МІ или несмертельного инсульта (ЗР-ТНССЯ). Также не существовало повышенного риска госпитализации с сердечной недостаточностью или любой другой сердечной недостаточности как конечной точки. Линаглиптин был сравним с плацебо по времени до первого  
25 возникновения почечной смерти, устойчивой ТХПН или устойчивому снижению на 40 % или более показателя рСКФ относительно исходного значения. Линаглиптин снижал альбуминурию, а также HbA1c, без повышения риска гипогликемии. Линаглиптин в целом хорошо переносился, и профиль безопасности в этом исследовании соответствовал известному профилю  
30 лекарства. Таким образом, сердечно-сосудистая и почечная безопасность линаглиптина была продемонстрирована в популяции с высоким сердечно-сосудистым риском с устойчивой макрососудистой и/или ранее диагностированной болезнью почек.

Соответственно:

30 Настоящее изобретение касается линаглиптина, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими действующими агентами, для применения в лечении пациентов с диабетом (предпочтительно диабетом 2 типа), причем линаглиптин влияет на лечение без повышения риска 3-точечных тяжелых неблагоприятных сердечно-сосудистых явлений (ЗР-ТНССЯ), причем

3-точечные тяжелые неблагоприятные сердечно-сосудистые явления (ЗР-ТНССЯ) включают сердечно-сосудистую смерть, несмертельный инфаркт миокарда (МИ) и/или несмертельный инсульт.

5 Настоящее изобретение касается линаглиптина, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими действующими агентами, для применения в лечении пациентов с диабетом (предпочтительно диабетом 2 типа), причем лечение с применением линаглиптина приводит к риску трехточечных тяжелых неблагоприятных сердечно-сосудистых явлений (ЗР-ТНССЯ), как показано в Таблице 1 описания, например, приводит к отношению  
10 рисков (HR) 1,02 (95 % CI; 0,89, 1,17) для риска трехточечных тяжелых неблагоприятных сердечно-сосудистых явлений (ЗР-ТНССЯ) по сравнению с применением плацебо.

Настоящее изобретение касается линаглиптина, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими действующими агентами, для  
15 применения в лечении пациентов с диабетом (предпочтительно диабетом 2 типа), причем линаглиптин влияет на лечение без повышения риска госпитализации с сердечной недостаточностью.

Настоящее изобретение касается линаглиптина, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими действующими агентами, для  
20 применения в лечении пациентов с диабетом (предпочтительно диабетом 2 типа), причем лечение с применением линаглиптина приводит к риску госпитализации с сердечной недостаточностью, как показано на Фигуре 2 описания, например, приводит к отношению рисков (HR) 0,90 (95 % CI; 0,74, 1,08) для риска госпитализации с сердечной недостаточностью по сравнению с  
25 применением плацебо.

Настоящее изобретение касается линаглиптина, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими действующими агентами, для применения в лечении пациентов с диабетом (предпочтительно диабетом 2 типа), причем линаглиптин влияет на лечение без повышения риска основных  
30 явлений почечного исхода, причем основные явления почечного исхода включают почечную смерть, почечное заболевание устойчивой конечной стадии (ТХПН) и/или устойчивое снижение на 40 % или более расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ).

Настоящее изобретение касается линаглиптина, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими действующими агентами, для применения в лечении пациентов с диабетом (предпочтительно диабетом 2 типа), причем лечение с применением линаглиптина приводит к риску основных явлений почечного исхода, как показано в Таблице 2 описания, например, приводит к отношению рисков (HR) 1,04 (95 % CI; 0,89, 1,22) для риска явлений почечного исхода по сравнению с применением плацебо.

Настоящее изобретение касается линаглиптина, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими действующими агентами, для применения в лечении диабета (предпочтительно диабет 2 типа) у пациентов, которые в этом нуждаются, причем лечение характеризуется тем, что:

I) линаглиптин не повышает риск 3-точечных тяжелых неблагоприятных сердечно-сосудистых явлений (ЗР-ТНССЯ), причем 3-точечные тяжелые неблагоприятные сердечно-сосудистые явления (ЗР-ТНССЯ) включают сердечно-сосудистую смерть, несмертельный инфаркт миокарда (МИ) и/или несмертельный инсульт,

II) линаглиптин не повышает риск госпитализации с сердечной недостаточностью, и/или

III) линаглиптин не повышает риск основных явлений почечного исхода, причем основные явления почечного исхода включают почечную смерть, почечное заболевание устойчивой конечной стадии (ТХПН) и/или устойчивое снижение на 40 % или более расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ).

Настоящее изобретение касается линаглиптина, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими действующими агентами, для применения в лечении пациентов с диабетом (предпочтительно диабетом 2 типа), причем линаглиптин влияет на лечение без повышения риска смерти по любой причине (смертность по любой причине).

Настоящее изобретение касается линаглиптина, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими действующими агентами, для применения в лечении пациентов с диабетом (предпочтительно диабетом 2 типа), причем лечение с применением линаглиптина приводит к риску смертности по любой причине, как показано в Таблице 3 описания, например,

приводит к отношению рисков (HR) 0,98 (95 % CI; 0,84, 1,13) для смертности по любой причине по сравнению с применением плацебо.

5 Настоящее изобретение касается линаглиптина, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими действующими агентами, для применения в лечении пациентов с диабетом (предпочтительно диабетом 2 типа), причем линаглиптин влияет на лечение без повышения риска смерти по сердечно-сосудистой причине (CV смерть).

10 Настоящее изобретение касается линаглиптина, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими действующими агентами, для применения в лечении пациентов с диабетом (предпочтительно диабетом 2 типа), причем лечение с применением линаглиптина приводит к риску сердечно-сосудистой смерти, как показано в Таблице 3 описания, например, приводит к отношению рисков (HR) 0,96 (95 % CI; 0,81, 1,14) для сердечно-сосудистой смерти по сравнению с применением плацебо.

15 Настоящее изобретение касается линаглиптина, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими действующими агентами, для применения в лечении пациентов с диабетом (предпочтительно диабетом 2 типа), причем вышеупомянутое лечение с применением линаглиптина не приводит (например, за 2,2 года) к отношению рисков (HR) для риска 3-точечных тяжелых неблагоприятных сердечно-сосудистых явлений (ЗР-ТНССЯ),  
20 которое является существенно большим, чем 1 (например, 95 % доверительный интервал (CI) для HR для риска ЗР-ТНССЯ от 0,89 до 1,17) относительно лечения с применением плацебо, причем 3-точечные тяжелые неблагоприятные сердечно-сосудистые явления (ЗР-ТНССЯ) включают сердечно-сосудистую  
25 смерть, несмертельный инфаркт миокарда (МИ) и/или несмертельный инсульт.

Настоящее изобретение касается линаглиптина, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими действующими агентами, для применения в лечении пациентов с диабетом (предпочтительно диабетом 2 типа), причем вышеупомянутое лечение с применением линаглиптина не  
30 приводит (например, за 2,2 года) к отношению рисков (HR) для риска основных явлений почечного исхода, которое является существенно большим, чем 1 (например, 95 % доверительный интервал (CI) для HR для риска основных явлений почечного исхода от 0,89 до 1,22) относительно лечения с применением плацебо, причем основные явления почечного исхода включают почечную

смерть, почечное заболевание устойчивой конечной стадии (ТХПН) и/или устойчивое снижение на 40 % или более расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ).

5 Настоящее изобретение касается линаглиптина, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими действующими агентами, для применения в лечении пациентов с диабетом (предпочтительно диабетом 2 типа), причем вышеупомянутое лечение с применением линаглиптина приводит (например, за 2,2 года) к численному снижению частоты случаев госпитализации с сердечной недостаточностью и/или не приводит к отношению рисков (HR) для  
10 риска госпитализации с сердечной недостаточностью, которое является существенно большим, чем 1 (например, 95 % доверительный интервал (CI) для HR для риска госпитализации с сердечной недостаточностью от 0,74 до 1,08) относительно лечения с применением плацебо.

15 Настоящее изобретение касается линаглиптина, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими действующими агентами, для применения в лечении пациентов с диабетом (предпочтительно диабетом 2 типа), причем вышеупомянутое лечение с применением линаглиптина приводит (например, за 2,2 года) к численному снижению частоты случаев смертности по любой причине и/или не приводит к отношению рисков (HR) для риска  
20 смертности по любой причине, которое является существенно большим, чем 1 (например, 95 % доверительный интервал (CI) для HR для риска смертности по любой причине от 0,84 до 1,12) относительно лечения с применением плацебо.

25 Настоящее изобретение касается линаглиптина, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими действующими агентами, для применения в лечении пациентов с диабетом (предпочтительно диабетом 2 типа), причем вышеупомянутое лечение с применением линаглиптина приводит (например, за 2,2 года) к численному снижению частоты случаев сердечно-сосудистой смертности и/или не приводит к отношению рисков (HR) для риска  
30 сердечно-сосудистой смерти, которое является существенно большим, чем 1 (например, 95 % доверительный интервал (CI) для HR для риска сердечно-сосудистой смерти от 0,81 до 1,14) относительно лечения с применением плацебо.

Настоящее изобретение касается линаглиптина, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими действующими агентами, для

применения в лечении пациентов с диабетом (предпочтительно диабетом 2 типа), причем линаглиптин влияет на лечение со снижением риска прогрессирования альбуминурии, причем прогрессирование альбуминурии включает изменение от нормоальбуминурии до микро- или макроальбуминурии и/или изменение от микроальбуминурии до макроальбуминурии.

Настоящее изобретение касается линаглиптина, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими действующими агентами, для применения в лечении пациентов с диабетом (предпочтительно диабетом 2 типа), причем вышеупомянутое лечение с применением линаглиптина приводит (например, за 2,2 года) к численному снижению частоты случаев прогрессирования альбуминурии и/или к отношению рисков (HR) для риска прогрессирования альбуминурии, которое является значительно меньшим, чем 1 (например, 95 % доверительный интервал (CI) для HR для риска прогрессирования альбуминурии от 0,78 до 0,95, например, 0,86) относительно лечения с применением плацебо, причем прогрессирование альбуминурии включает изменение от нормоальбуминурии до микро- или макроальбуминурии и/или изменение от микроальбуминурии до макроальбуминурии.

Настоящее изобретение касается линаглиптина, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими действующими агентами, для применения в лечении пациентов с диабетом (предпочтительно диабетом 2 типа), причем линаглиптин влияет на лечение со снижением риска прогрессирования альбуминурии, причем прогрессирование альбуминурии включает изменение от нормоальбуминурии до микро- или макроальбуминурии и/или изменение от микроальбуминурии до макроальбуминурии, причем вышеупомянутый риск прогрессирования альбуминурии снижается от приблизительно 5 % до приблизительно 25 % или от приблизительно 10 % до приблизительно 20 % по сравнению с плацебо, например, снижается приблизительно на 14 % по сравнению с плацебо.

Настоящее изобретение касается линаглиптина, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими действующими агентами, для применения в лечении пациентов с диабетом (предпочтительно диабетом 2 типа), причем линаглиптин влияет на лечение со снижением риска микрососудистых почечных и/или ретинальных осложнений, причем микрососудистые почечные и/или ретинальные осложнения включают почечную

смерть, устойчивую ТХПН, устойчивое снижение на  $\geq 50$  % рСКФ, прогрессирование альбуминурии, применение фотокоагуляции сетчатки, применение интравитреальных инъекций в рамках терапии с применением ингибитора ФРЭС при диабетической ретинопатии, кровоизлияние в стекловидное тело и/или связанную с диабетом слепоту.

Настоящее изобретение касается линаглиптина, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими действующими агентами, для применения в лечении пациентов с диабетом (предпочтительно диабетом 2 типа), причем вышеупомянутое лечение с применением линаглиптина приводит (например, за 2,2 года) к численному снижению частоты случаев микрососудистых почечных и/или ретинальных осложнений и/или к отношению рисков (HR) для риска микрососудистых почечных и/или ретинальных осложнений, которое является значительно меньшим, чем 1 (например, 95 % доверительный интервал (CI) для HR для риска прогрессирования альбуминурии от 0,78 до 0,95, например, 0,86) относительно лечения с применением плацебо, причем микрососудистые почечные и/или ретинальные осложнения включают почечную смерть, устойчивую ТХПН, устойчивое снижение на  $\geq 50$  % рСКФ, прогрессирование альбуминурии, применение фотокоагуляции сетчатки, применение интравитреальных инъекций в рамках терапии с применением ингибитора ФРЭС при диабетической ретинопатии, кровоизлияние в стекловидное тело и/или связанную с диабетом слепоту.

Настоящее изобретение касается линаглиптина, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими действующими агентами, для применения в лечении пациентов с диабетом (предпочтительно диабетом 2 типа), причем линаглиптин влияет на лечение со снижением риска микрососудистых почечных и/или ретинальных осложнений, причем микрососудистые почечные и/или ретинальные осложнения включают почечную смерть, устойчивую ТХПН, устойчивое снижение на  $\geq 50$  % рСКФ, прогрессирование альбуминурии, применение фотокоагуляции сетчатки, применение интравитреальных инъекций в рамках терапии с применением ингибитора ФРЭС при диабетической ретинопатии, кровоизлияние в стекловидное тело и/или связанную с диабетом слепоту, причем вышеупомянутый риск микрососудистых почечных и/или ретинальных осложнений снижается от приблизительно 5 % до приблизительно 25 % или

приблизительно 10 % до приблизительно 20 % по сравнению с плацебо, например, снижается приблизительно на 14 % по сравнению с плацебо.

Настоящее изобретение касается линаглиптина, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими действующими агентами, для применения в лечении диабета (предпочтительно диабет 2 типа) у пациентов, которые в этом нуждаются, причем лечение характеризуется тем, что:

I) линаглиптин не повышает риск 3-точечных тяжелых неблагоприятных сердечно-сосудистых явлений (ЗР-ТНССЯ), причем 3-точечные тяжелые неблагоприятные сердечно-сосудистые явления (ЗР-ТНССЯ) включают сердечно-сосудистую смерть, несмертельный инфаркт миокарда (МИ) и/или несмертельный инсульт,

II) линаглиптин не повышает риск госпитализации с сердечной недостаточностью,

III) линаглиптин не повышает риск основных явлений почечного исхода, причем основные явления почечного исхода включают почечную смерть, почечное заболевание устойчивой конечной стадии (ТХПН) и/или устойчивое снижение на 40 % или более расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ), и/или

IV) линаглиптин предотвращает или снижает риск прогрессирования альбуминурии, причем прогрессирование альбуминурии включает изменение от нормоальбуминурии до микро- или макроальбуминурии и/или изменение от микроальбуминурии до макроальбуминурии.

Настоящее изобретение касается линаглиптина, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими действующими агентами, для применения в лечении диабета (предпочтительно диабет 2 типа) у пациентов, которые в этом нуждаются, причем лечение характеризуется тем, что:

I) линаглиптин не повышает риск 3-точечных тяжелых неблагоприятных сердечно-сосудистых явлений (ЗР-ТНССЯ), причем 3-точечные тяжелые неблагоприятные сердечно-сосудистые явления (ЗР-ТНССЯ) включают сердечно-сосудистую смерть, несмертельный инфаркт миокарда (МИ) и/или несмертельный инсульт,

II) линаглиптин не повышает риск госпитализации с сердечной недостаточностью,

III) линаглиптин не повышает риск основных явлений почечного исхода, причем основные явления почечного исхода включают почечную смерть, почечное заболевание устойчивой конечной стадии (ТХПН) и/или устойчивое снижение на 40 % или более расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ),

IV) линаглиптин предотвращает или снижает риск прогрессирования альбуминурии, причем прогрессирование альбуминурии включает изменение от нормоальбуминурии до микро- или макроальбуминурии и/или изменение от микроальбуминурии до макроальбуминурии, и/или

V) линаглиптин предотвращает или снижает риск микрососудистых почечных и/или ретинальных осложнений, причем микрососудистые почечные и/или ретинальные осложнения включают почечную смерть, устойчивую ТХПН, устойчивое снижение на  $\geq 50$  % pСКФ, прогрессирование альбуминурии, применение фотокоагуляции сетчатки, применение интравитреальных инъекций в рамках терапии с применением ингибитора ФРЭС при диабетической ретинопатии, кровоизлияние в стекловидное тело и/или связанную с диабетом слепоту.

Настоящее изобретение касается линаглиптина, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими действующими агентами, для применения в лечении пациента с диабетом (предпочтительно диабетом 2 типа), причем линаглиптин влияет (например, через 2,2 года) на лечение следующим образом:

I) без повышения риска (одного или нескольких) трехточечных тяжелых неблагоприятных сердечно-сосудистых явлений (ЗР-ТНССЯ) по сравнению с пациентом, получающим плацебо, причем одно или несколько трехточечных тяжелых неблагоприятных сердечно-сосудистых явлений (ЗР-ТНССЯ) выбраны из группы, к которой относятся сердечно-сосудистая смерть, несмертельный инфаркт миокарда (МИ) и несмертельный инсульт,

II) без повышения риска госпитализации с сердечной недостаточностью по сравнению с пациентом, получающим плацебо,

III) без повышения риска смертности по любой причине по сравнению с пациентом, получающим плацебо,

IV) без повышения риска сердечно-сосудистой (CV) смерти по сравнению с пациентом, получающим плацебо,

V) без повышения риска (одного или нескольких) явления почечного исхода по сравнению с пациентом, получающим плацебо, причем одно или несколько явлений почечного исхода выбраны из группы, к которой относятся почечная смерть, почечное заболевание устойчивой конечной стадии (ТХПН) и устойчивое снижение на 40 % или более расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ),

VI) с предотвращением, задержкой возникновения или снижением риска прогрессирования альбуминурии по сравнению с пациентом, получающим плацебо, причем прогрессирование альбуминурии выбрано из группы, к которой относятся изменение от нормоальбуминурии до микро- или макроальбуминурии и изменение от микроальбуминурии до макроальбуминурии, и/или

VII) с предотвращением, задержкой возникновения или снижением риска (одного или нескольких) микрососудистых почечных и/или ретинальных осложнений по сравнению с пациентом, получающим плацебо, одно или несколько микрососудистых почечных и/или ретинальных осложнений выбраны из группы, к которой относятся почечной смерти, устойчивой ТХПН, устойчивого снижения на  $\geq 50$  % pСКФ, прогрессирования альбуминурии, применения фотokoагуляции сетчатки, применения интравитреальных инъекций в рамках терапии с применением ингибитора ФРЭС при диабетической ретинопатии, кровоизлияние в стекловидное тело и связанную с диабетом слепоту.

Настоящее изобретение касается линаглиптина, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими действующими агентами, для применения в способе лечения пациента с диабетом (предпочтительно диабетом 2 типа) (в частности, без повышения риска сердечно-сосудистых и/или почечных осложнений или явлений), причем вышеупомянутый способ включает введение линаглиптина, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими действующими агентами, пациенту, который в этом нуждается,

причем лечение вышеупомянутого пациента с применением линаглиптина не повышает частоту (главным образом сердечно-сосудистых, ЗР-ТНССЯ) составных конечных точек сердечно-сосудистой смерти, несмертельного инфаркта миокарда (MI) или несмертельного инсульта по сравнению с пациентом, получающим плацебо, и/или

лечение вышеупомянутого пациента с применением линаглиптина не повышает частоту госпитализации с сердечной недостаточностью по сравнению с пациентом, получающим плацебо, и/или

5 лечение вышеупомянутого пациента с применением линаглиптина не повышает частоту смертности по любой причине по сравнению с пациентом, получающим плацебо, и/или

лечение вышеупомянутого пациента с применением линаглиптина не повышает частоту сердечно-сосудистой смерти по сравнению с пациентом, получающим плацебо, и/или

10 лечение вышеупомянутого пациента с применением линаглиптина не повышает частоту (вторичной почечной) составной конечной точки почечной смерти, почечного заболевания устойчивой конечной стадии (ТХПН) или устойчивого снижения на 40 % или более расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) по сравнению с пациентом, получающим плацебо, и/или

15 лечение вышеупомянутого пациента с применением линаглиптина не повышает частоту (прогрессирования альбуминурии) составной конечной точки изменения от нормоальбуминурии до микро- или макроальбуминурии или изменения от микроальбуминурии до макроальбуминурии по сравнению с пациентом, получающим плацебо, и/или

20 лечение вышеупомянутого пациента с применением линаглиптина не повышает частоту составной (микрососудистых, почечных и ретинальных исходов) конечной точки почечной смерти, устойчивой ТХПН, устойчивого снижения на  $\geq 50$  % рСКФ, прогрессирования альбуминурии, применения фотокоагуляции сетчатки, применения интравитреальных инъекций в рамках  
25 терапии с применением ингибитора ФРЭС при диабетической ретинопатии, кровоизлияния в стекловидное тело или связанной с диабетом слепоты по сравнению с пациентом, получающим плацебо.

В некоторых случаях настоящее изобретение касается линаглиптина, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими действующими  
30 агентами, для применения в лечении диабета (предпочтительно диабет 2 типа) для пациента, который в этом нуждается, причем лечение характеризуется тем, что линаглиптин снижает риск, предотвращает или задерживает (время до первого случая) госпитализацию с сердечной недостаточностью.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение касается линаглиптина, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими действующими агентами (которые не включают инсулин), для применения в лечении диабета (предпочтительно диабет 2 типа) для пациента, который в этом  
5 нуждается, причем лечение характеризуется тем, что линаглиптин снижает риск, предотвращает или задерживает (время до первого случая) госпитализацию с сердечной недостаточностью, причем пациент не подвергается фоновой терапии с применением инсулина.

В некоторых случаях настоящее изобретение касается линаглиптина, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими действующими  
10 агентами, для применения в лечении диабета (предпочтительно диабет 2 типа) для пациента, который в этом нуждается, причем лечение характеризуется тем, что линаглиптин снижает риск, предотвращает, замедляет или задерживает (время до первого случая) прогрессирование альбуминурии, причем  
15 прогрессирование альбуминурии включает изменение от нормоальбуминурии до микро- или макроальбуминурии и/или изменение от микроальбуминурии до макроальбуминурии.

В одном варианте осуществления вышеупомянутый риск прогрессирования альбуминурии снижают при помощи лечения от приблизительно 5 % до  
20 приблизительно 25 % или от приблизительно 10 % до приблизительно 20 % по сравнению с плацебо, например, снижают приблизительно на 14 % по сравнению с плацебо.

В некоторых случаях настоящее изобретение касается линаглиптина, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими действующими  
25 агентами, для применения в лечении диабета (предпочтительно диабет 2 типа) для пациента, который в этом нуждается, причем лечение характеризуется тем, что линаглиптин снижает риск, предотвращает или задерживает (время до первого случая) микрососудистых почечных и/или ретинальных осложнений, причем микрососудистые почечные и/или ретинальные осложнения включают  
30 почечную смерть, устойчивую ТХПН, устойчивое снижение на  $\geq 50$  % рСКФ, прогрессирование альбуминурии, применение фотокоагуляции сетчатки, применение интравитреальных инъекций в рамках терапии с применением ингибитора ФРЭС при диабетической ретинопатии, кровоизлияние в стекловидное тело и/или связанную с диабетом слепоту.

В одном варианте осуществления вышеупомянутый риск микрососудистых почечных и/или ретинальных осложнений снижают при помощи лечения от приблизительно 5 % до приблизительно 25 % или от приблизительно 10 % до приблизительно 20 % по сравнению с плацебо, например, снижают приблизительно на 14 % по сравнению с плацебо.

В частном варианте осуществления пациент в соответствии с настоящим изобретением является субъектом, имеющим диабет (например, диабет 1 типа или 2 типа или LADA, в частности, диабет 2 типа).

В частности, пациент в соответствии с настоящим изобретением является человеком, в частности, взрослым человеком.

В частности, пациент в соответствии с настоящим изобретением является человеком с диабетом 2 типа.

К пациентам с диабетом (предпочтительно диабетом 2 типа) в соответствии с настоящим изобретением относятся пациенты с высоким или повышенным сердечно-сосудистым (CV) и/или почечным риском, который, например, подтверждался анамнезом ранее диагностированного макрососудистого и/или почечного заболевания (например, как определено в данном описании), например, в случаях, когда у пациента с диабетом подтверждена уже имеющаяся болезнь почек или нарушенная функция почек, с макрососудистым (сердечно-сосудистым) заболеванием или без него, как определяется i) альбуминурией и ранее диагностированным макрососудистым заболеванием и/или ii) нарушением функции почек с предварительно определенным соотношением альбумин / креатинин в моче (UACR), например, как определено авторами (например, Состояние а, Состояние b, Состояние I или Состояние II).

В конкретном варианте осуществления к пациентам с диабетом в соответствии с настоящим изобретением относятся пациенты с наличием или риском (микро- и/или макро-)сосудистых заболеваний, осложнений или явлений, например, такие пациенты имеют высокий риск сосудистых заболеваний, в частности, высокий риск осложнений как со стороны сердечно-сосудистой системы, так и со стороны почек, или (основных) явлений, в частности, у таких пациентов подтверждена нарушенная функция почек с заболеванием CV или без него.

Например, такие пациенты в соответствии с настоящим изобретением с высоким риском сосудистых заболеваний имеют (Состояние а):

альбуминурию (например, микро- или макроальбуминурию)

и

ранее диагностированное макрососудистое (например, кардио- или цереброваскулярное) заболевание (такое, как, например, инфаркт миокарда, заболевание коронарной артерии, (ишемический или геморрагический) инсульт, заболевание сонной артерии и/или заболевание периферических артерий);

и/или

любое из состояний, к которым относятся

(легкая или умеренная) почечная недостаточность (например, ХБП 1, 2 или 3-й стадии, такая, как ХБП 1-й или 2-й стадии (легкая) или стадии 3a (легкая-умеренная), предпочтительно  $\text{pСКФ} \geq 45\text{-}75 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ ) с макроальбуминурией,

или

(умеренная или тяжелая) почечная недостаточность (например, ХБП 3-й или 4-й стадии, такая, как ХБП стадии 3b (умеренная-тяжелая) или 4-й стадии (тяжелая), предпочтительно  $\text{pСКФ} 15\text{-}45 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ ), с любой альбуминурией или без нее (например, с микро- или макроальбуминурией или без нее).

Более подробно, таким пациентом в соответствии с настоящим изобретением с высоким риском сосудистых заболеваний является пациент (предпочтительно пациент с диабетом, в частности, диабетом 2 типа) имеющий (Состояние b):

(i) альбуминурию (микро или макро) (например, соотношение альбумин / креатинин в моче (UACR)  $\geq 30 \text{ мг/г креатинина}$  или  $\geq 30 \text{ мг/л (миллиграммов альбумина на литр мочи)}$  или  $\geq 30 \text{ мкг/мин (микрограммов альбумина в минуту)}$  или  $\geq 30 \text{ мг/24 ч (миллиграммов альбумина за 24 часа)}$ ) и

ранее диагностированное макрососудистое заболевание, такое, как, например, определено в одном или нескольких из пунктов с а) по е):

- а) ранее диагностированный инфаркт миокарда,
- б) прогрессирующее заболевание коронарной артерии,
- с) высокий риск заболевания коронарной артерии с однососудистым поражением,
- г) ранее диагностированный ишемический или геморрагический инсульт,
- д) наличие заболевания сонной артерии,

е) наличие заболевания периферических артерий;

и/или

(ii) нарушение функции почек (например, с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями или без них), такое, как, например, определяемое по следующим признакам:

- нарушение функции почек (например, как определяется формулой МДБП) с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (рСКФ) 15-45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> с любым соотношением альбумин / креатинин в моче (UACR) или

- нарушение функции почек (например, как определяется формулой МДБП) с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (рСКФ)  $\geq 45$ -75 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> с соотношением альбумин / креатинин в моче (UACR)  $> 200$  мг/г креатинина или  $> 200$  мг/л (миллиграммов альбумина на литр мочи) или  $> 200$  мкг/мин (микрограммов альбумина в минуту) или  $> 200$  мг/24 ч (миллиграммов альбумина за 24 часа).

Еще более подробно, таким пациентом в соответствии с настоящим изобретением с высоким риском сосудистых заболеваний является пациент (предпочтительно пациент с диабетом, в частности, диабетом 2 типа) с Состоянием I (1-й вариант осуществления) и/или с Состоянием II (2-й вариант осуществления), каждое как определено ниже.

Состояние I:

альбуминурия (такая, как, например, соотношение альбумин / креатинин в моче (UACR)  $\geq 30$  мг/г креатинина или  $\geq 30$  мг/л (миллиграммов альбумина на литр мочи) или  $\geq 30$  мкг/мин (микрограммов альбумина в минуту) или  $\geq 30$  мг/24 ч (миллиграммов альбумина за 24 часа)) и

ранее диагностированное макрососудистое заболевание, такое, как, например, определено в одном или нескольких из пунктов с а) по е):

а) ранее диагностированный инфаркт миокарда (например,  $> 2$  месяцев),

б) прогрессирующее заболевание коронарной артерии, такое, как, например, определяемое по любому из следующих признаков:

- $\geq 50$  % сужение диаметра просвета в 2 или более магистральных коронарных артериях (например, LAD, CX или RCA) при коронароангиографии или КТ-ангиографии,

- левая магистральная стволовая коронарная артерия с  $\geq 50$  % сужением диаметра просвета,

- ранее проводившаяся чрескожная или хирургическая реваскуляризация  $\geq 2$  магистральных коронарных артерий (например,  $\geq 2$  месяца),

- комбинация ранее проводившейся чрескожной или хирургической реваскуляризации, например, 1 магистральной коронарной артерии (например,  $\geq 2$  месяца) и  $\geq 50\%$  сужения диаметра просвета при коронароангиографии или КТ-ангиографии по меньшей мере еще одной магистральной коронарной артерии,

в) высокий риск заболевания коронарной артерии с однососудистым поражением, например, определяемый наличием  $\geq 50\%$  сужения диаметра просвета одной магистральной коронарной артерии (например, при коронароангиографии или КТ-ангиографии у не подвергавшихся реваскуляризации пациентов) и по меньшей мере один из следующих факторов:

- положительный неинвазивный стресс-тест, например, подтвержденный любым из следующих показателей:

- положительный ЭКГ-тест переносимости физической нагрузки у пациентов без блокады левой ножки пучка Гиса, синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта, гипертрофия левого желудочка с нарушением реполяризации или навязанный желудочковый ритм, предсердная фибрилляция в случае патологии сегмента ST и зубца T,

- положительная стресс-эхокардиограмма, показывающая индуцированное регионарное систолическое нарушение движения стенок,

- визуализирующий стресс-тест перфузии миокарда с позитивным ядерным окрашиванием, показывающий вызванное стрессом обратимое нарушение перфузии,

- пациент, выписанный из больницы с задокументированным диагнозом нестабильной стенокардии (например,  $\geq 2 - 12$  месяцев),

- г) ранее диагностированный ишемический или геморрагический инсульт (например,  $> 3$  месяцев),

д) наличие заболевания сонной артерии (например, симптоматического или бессимптомного), которое, например, документируется следующими способами:

- технологии визуализации, при которой по меньшей мере одно повреждение оценивается как имеющее  $\geq 50\%$  сужение диаметра просвета,

- ранее проводившаяся чрескожная или хирургическая реваскуляризация сонной артерии,

е) наличие заболевания периферических артерий, которое, например, документируется следующими способами:

- ранее проводившиеся пластика сосудов конечностей, стентирование или шунтирование,

5 - ранее проводившаяся ампутация конечности или ступни из-за недостаточности макроциркуляции,

10 - ангиографические данные о стенозе периферических артерий  $\geq 50\%$  сужение диаметра просвета в по меньшей мере одной конечности (например, определение периферической артерии: общая подвздошная артерия, внутренняя подвздошная артерия, внешняя подвздошная артерия, бедренная артерия, подколенная артерия),

Состояние II:

15 нарушение функции почек (например, с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями или без них), такое, как, например, определяемое по следующим признакам:

• нарушение функции почек (например, как определяется формулой МДБП) с рСКФ 15-45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> с любым соотношением альбумин / креатинин в моче (UACR), или

20 • нарушение функции почек (например, как определяется формулой МДБП) с рСКФ  $\geq 45-75$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> с соотношением альбумин / креатинин в моче (UACR)  $> 200$  мг/г креатинина или  $> 200$  мг/л (миллиграммов альбумина на литр мочи) или  $> 200$  мкг/мин (микрограммов альбумина в минуту) или  $> 200$  мг/24 ч (миллиграммов альбумина за 24 часа).

25 В еще одном варианте осуществления к пациентам в соответствии с настоящим изобретением относятся, помимо прочих, пациенты с застарелым диабетом 2 типа, например, с продолжительностью сахарного диабета 2 типа  $> 5$  лет или  $> 10$  лет или  $> 15$  лет.

30 В еще одном варианте осуществления к пациентам в соответствии с настоящим изобретением относятся, помимо прочих, пожилые пациенты, например, в возрасте  $\geq 65$  лет или  $\geq 75$  лет.

В еще одном варианте осуществления к пациентам в соответствии с настоящим изобретением относятся, помимо прочих, пациенты с почечной недостаточностью.

В еще одном варианте осуществления к пациентам в соответствии с настоящим изобретением относятся, помимо прочих, пациенты с легкой почечной недостаточностью (рСКФ от  $\geq 60$  до  $< 90$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>).

5 В еще одном варианте осуществления к пациентам в соответствии с настоящим изобретением относятся, помимо прочих, пациенты с умеренной почечной недостаточностью (рСКФ от  $\geq 45$  до  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>).

В еще одном варианте осуществления к пациентам в соответствии с настоящим изобретением относятся, помимо прочих, пациенты с умеренно тяжелой почечной недостаточностью (рСКФ от  $\geq 30$  до  $< 45$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>).

10 В еще одном варианте осуществления к пациентам в соответствии с настоящим изобретением относятся, помимо прочих, пациенты с тяжелой почечной недостаточностью (рСКФ  $< 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>).

15 В еще одном варианте осуществления к пациентам в соответствии с настоящим изобретением относятся, помимо прочих, пациенты с нормальной функцией почек (рСКФ  $\geq 90$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>).

В еще одном варианте осуществления к пациентам в соответствии с настоящим изобретением относятся, помимо прочих, пациенты с микроальбуминурией (UACR 30-300 мг/г).

20 В еще одном варианте осуществления к пациентам в соответствии с настоящим изобретением относятся, помимо прочих, пациенты с макроальбуминурией (UACR  $> 300$  мг/г).

В еще одном варианте осуществления к пациентам в соответствии с настоящим изобретением относятся, помимо прочих, пациенты с нормальбуминурией (UACR  $< 30$  мг/г).

25 В еще одном варианте осуществления к пациентам в соответствии с настоящим изобретением относятся, помимо прочих, пациенты с болезнью почек, такие, как, например

имеющие i) альбуминурию, например, микроальбуминурию (UACR 30-300 мг/г) или макроальбуминурию (UACR  $> 300$  мг/г), и/или

30 имеющие ii) нарушение функции почек, например, легкую (рСКФ от  $\geq 60$  до  $< 90$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), умеренную (рСКФ от  $\geq 45$  до  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), умеренную / тяжелую (рСКФ от  $\geq 30$  до  $< 45$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) или тяжелую (рСКФ  $< 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) почечную недостаточность;

в частном подварианте осуществления пациенты в соответствии с настоящим изобретением имеют как альбуминурию, так и почечную недостаточность.

5 В еще одном варианте осуществления к пациентам в соответствии с настоящим изобретением относятся, помимо прочих, пациенты, к которым применяется один или два вида антидиабетической фоновой терапии.

10 В еще одном варианте осуществления к пациентам в соответствии с настоящим изобретением относятся, помимо прочих, пациенты, к которым применяется по меньшей мере одна антидиабетическая фоновая терапия, включающая метформин.

В еще одном варианте осуществления к пациентам в соответствии с настоящим изобретением относятся, помимо прочих, пациенты, к которым применяется по меньшей мере одна антидиабетическая фоновая терапия, включающая сульфомочевину.

15 В еще одном варианте осуществления к пациентам в соответствии с настоящим изобретением относятся, помимо прочих, пациенты, к которым применяется по меньшей мере одна антидиабетическая фоновая терапия, включающая инсулин.

20 В еще одном варианте осуществления к пациентам в соответствии с настоящим изобретением относятся, помимо прочих, пациенты, к которым применяется по меньшей мере одна антидиабетическая фоновая терапия, не включающая инсулин.

25 В еще одном варианте осуществления к пациентам в соответствии с настоящим изобретением относятся, помимо прочих, пациенты, к которым применяется по меньшей мере одна фоновая терапия для снижения сердечно-сосудистого риска.

30 В еще одном варианте осуществления к пациентам в соответствии с настоящим изобретением относятся, помимо прочих, пациенты, к которым применяется по меньшей мере одна фоновая терапия для снижения сердечно-сосудистого риска, которая включает аспирин или ингибитор агрегации тромбоцитов.

В еще одном варианте осуществления к пациентам в соответствии с настоящим изобретением относятся, помимо прочих, пациенты, к которым

применяется по меньшей мере одна фоновая терапия для снижения сердечно-сосудистого риска, которая включает статин.

В еще одном варианте осуществления к пациентам в соответствии с настоящим изобретением относятся, помимо прочих, пациенты, к которым  
5 применяется по меньшей мере одна фоновая терапия для снижения сердечно-сосудистого риска, которая включает ингибитор АПФ (ангиотензин-превращающего фермента) или БРА (блокатор рецепторов ангиотензина).

В еще одном варианте осуществления к пациентам в соответствии с настоящим изобретением относятся, помимо прочих, пациенты, к которым  
10 применяется по меньшей мере одна фоновая терапия для снижения сердечно-сосудистого риска, которая включает ингибитор АПФ, БРА, бета-блокатор, диуретик или блокатор кальциевых каналов.

В еще одном варианте осуществления к пациентам в соответствии с настоящим изобретением относятся, помимо прочих, пациенты с избыточным  
15 весом.

В еще одном варианте осуществления к пациентам в соответствии с настоящим изобретением относятся, помимо прочих, пациенты с ожирением.

В еще одном варианте осуществления к пациентам в соответствии с настоящим изобретением относятся, помимо прочих, пациенты с нормальным  
20 весом.

В еще одном варианте осуществления к пациентам в соответствии с настоящим изобретением относятся, помимо прочих, пациенты из европейского  
региона.

В еще одном варианте осуществления к пациентам в соответствии с настоящим изобретением относятся, помимо прочих, пациенты из  
25 североамериканского региона.

В еще одном варианте осуществления к пациентам в соответствии с настоящим изобретением относятся, помимо прочих, пациенты из  
южноамериканского региона.

В еще одном варианте осуществления к пациентам в соответствии с настоящим изобретением относятся, помимо прочих, пациенты из азиатского  
30 региона.

В еще одном варианте осуществления к пациентам в соответствии с настоящим изобретением относятся, помимо прочих, пациенты с высоким

риском неблагоприятных почечных явлений (прогноз ХБП по категориям рСКФ и альбуминурии):

Высокий риск:

UACR (мг/г) >300 и рСКФ (мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) >60 или

5 UACR (мг/г) 30–299 и рСКФ (мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) 45–59 или

UACR (мг/г) <30 и рСКФ (мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) 30–44.

В еще одном варианте осуществления к пациентам в соответствии с настоящим изобретением относятся, помимо прочих, пациенты с очень высоким риском неблагоприятных почечных явлений (прогноз ХБП по категориям рСКФ и альбуминурии):

Очень высокий риск:

UACR (мг/г) >300 и рСКФ (мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) 45–59 или 30–44 или <30 или

UACR (мг/г) 30–299 и рСКФ (мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) 30–44 или <30 или

UACR (мг/г) <30 и рСКФ (мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) <30.

15 Соответственно, настоящее изобретение касается линаглиптина, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими действующими агентами, для применения в лечении пациентов с диабетом (предпочтительно диабетом 2 типа) с наличием или с риском (микро- и/или макро-)сосудистых заболеваний, такие, как, например, пациенты с наличием или с риском сердечно-сосудистых и/или микрососудистых (например, почечных) заболеваний, такие, как, например, пациенты с высоким или повышенным (кардиоренальным) риском (например, такие, как описанные выше или далее в этом описании, например, имеющие Состояние а, Состояние б, Состояние I или Состояние II),

25 В одном варианте осуществления настоящее изобретение касается линаглиптина, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими действующими агентами, для применения в лечении пациентов с диабетом (предпочтительно диабетом 2 типа), характеризующемся тем, что пациенты являются мужчинами или женщинами, которые до начала лечения с применением линаглиптина

30 · не получали медикаментозного лечения или ранее подвергались любой антидиабетической фоновой терапии, за исключением лечения с применением агонистов рецептора GLP-1, ингибиторов DPP-4 или ингибиторов SGLT-2 в течение 7 или более последовательных дней,

· получают антидиабетическую фоновую терапию с неизменной дневной дозой в течение по меньшей мере 8 недель, причем если инсулин является частью фоновой терапии, средняя дневная доза инсулина не должна была изменяться более, чем на 10 % в течение 8 недель по сравнению с первоначальной дневной дозой инсулина,

· имеют  $HbA1c \geq 6,5\%$  и  $\leq 10,0\%$ ,

· имеют индекс массы тела (ИМТ)  $\leq 45$  кг/м<sup>2</sup> и

· имеют высокий риск сердечно-сосудистых или связанных с почками явлений, определяемых по а) альбуминурии и ранее диагностированному макрососудистому заболеванию и/или б) нарушению функции почек с заданным показателем UACR, таким, как, например:

(i) альбуминурия (микро или макро) (например, соотношение альбумин / креатинин в моче (UACR)  $\geq 30$  мг/г креатинина или  $\geq 30$  мг/л (миллиграммов альбумина на литр мочи) или  $\geq 30$  мкг/мин (микрограммов альбумина в минуту) или  $\geq 30$  мг/24 ч (миллиграммов альбумина за 24 часа)) и

ранее диагностированное макрососудистое заболевание, такое, как, например, определено в одном или нескольких из пунктов с а) по е):

а) ранее диагностированный инфаркт миокарда,

б) прогрессирующее заболевание коронарной артерии,

в) высокий риск заболевания коронарной артерии с однососудистым поражением,

г) ранее диагностированный ишемический или геморрагический инсульт,

д) наличие заболевания сонной артерии,

е) наличие заболевания периферических артерий;

и/или

(ii) нарушение функции почек (например, с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями или без них), такое, как, например, определяемое по следующим признакам:

· нарушение функции почек (например, как определяется формулой МДБП с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (pСКФ) 15-45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> с любым соотношением альбумин / креатинин в моче (UACR) или

· нарушение функции почек (например, как определяется формулой МДБП с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (pСКФ)  $\geq 45$ -75 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> с соотношением альбумин / креатинин в моче (UACR)  $> 200$  мг/г креатинина или

> 200 мг/л (миллиграммов альбумина на литр мочи) или > 200 мкг/мин (микрограммов альбумина в минуту) или > 200 мг/24 ч (миллиграммов альбумина за 24 часа).

5 Также настоящее изобретение касается способа лечения пациента с диабетом (предпочтительно диабетом 2 типа) с повышенным или высоким сосудистым риском (например, повышенным риском (микро- и/или макро-)сосудистых заболеваний, таким, как повышенный сердечно-сосудистый и/или почечный риск), на основе диагностированного макрососудистого заболевания и/или микрососудистого (почечного) заболевания (например, как определяется  
10 авторами по а) альбуминурии и ранее диагностированному макрососудистому заболеванию и/или б) нарушению функции почек с заданным показателем UACR), например, ср. Состояние а, Состояние b, Состояние I или Состояние II), причем способ включает лечение пациента с применением линаглиптина (необязательно в комбинации с одним или несколькими другими действующими  
15 агентами).

Кроме того, настоящее изобретение касается способа лечения пациента с диабетом (предпочтительно диабетом 2 типа) при повышенном или высоком сосудистом риске (например, при повышенном риске (микро- и/или макро-)сосудистых заболеваний, таком, как повышенный сердечно-сосудистый и/или  
20 почечный риск) на основе диагностированного макрососудистого заболевания и/или микрососудистого (почечного) заболевания (например, как описывается авторами, например, имеющего Состояние а, Состояние b, Состояние I или Состояние II)

I) без повышения риска 3-точечных тяжелых неблагоприятных сердечно-сосудистых явлений (ЗР-ТНССЯ), причем 3-точечные тяжелые неблагоприятные сердечно-сосудистые явления (ЗР-ТНССЯ) включают сердечно-сосудистую  
25 смерть, несмертельный инфаркт миокарда (МИ) и/или несмертельный инсульт,

II) без повышения риска госпитализации с сердечной недостаточностью,

III) без повышения риска основных явлений почечного исхода, причем  
30 основные явления почечного исхода включают почечную смерть, почечное заболевание устойчивой конечной стадии (ТХПН) и/или устойчивое снижение на 40 % или более расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ),

IV) с предотвращением или снижением риска прогрессирования альбуминурии, причем прогрессирование альбуминурии включает изменение от

нормоальбуминурии до микро- или макроальбуминурии и/или изменение от микроальбуминурии до макроальбуминурии, и/или

V) с предотвращением или снижением риска микрососудистых почечных и/или ретинальных осложнений, причем микрососудистые почечные и/или ретинальные осложнения включают почечную смерть, устойчивую ТХПН, устойчивое снижение на  $\geq 50$  % рСКФ, прогрессирование альбуминурии, применение фотокоагуляции сетчатки, применение интравитреальных инъекций в рамках терапии с применением ингибитора ФРЭС при диабетической ретинопатии, кровоизлияние в стекловидное тело и/или связанную с диабетом слепоту;

причем способ включает лечение пациента с применением линаглиптина (необязательно в комбинации с одним или несколькими другими действующими агентами).

В некоторых вариантах осуществления такое лечение пациента с наличием или с риском (микро- и/или макро-)сосудистых заболеваний также может включать этап распознавания такого пациента, например, на основе диагностированного макрососудистого заболевания и/или микрососудистого (почечного) заболевания, как описывается авторами (например, на основе подтвержденного нарушения функции почек с заболеванием CV или без него, например, как описывается авторами, например, ср. Состояние а, Состояние б, Состояние I или Состояние II), перед лечением с применением линаглиптина.

Соответственно, настоящее изобретение касается линаглиптина, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими действующими агентами, для применения в лечении диабета (предпочтительно диабет 2 типа) у пациентов, которые в этом нуждаются, причем лечение характеризуется тем, что:

I) линаглиптин не повышает риск 3-точечных тяжелых неблагоприятных сердечно-сосудистых явлений (ЗР-ТНССЯ), причем 3-точечные тяжелые неблагоприятные сердечно-сосудистые явления (ЗР-ТНССЯ) включают сердечно-сосудистую смерть, несмертельный инфаркт миокарда (МИ) и/или несмертельный инсульт,

II) линаглиптин не повышает риск госпитализации с сердечной недостаточностью,

III) линаглиптин не повышает риск основных явлений почечного исхода, причем основные явления почечного исхода включают почечную смерть, почечное заболевание устойчивой конечной стадии (ТХПН) и/или устойчивое снижение на 40 % или более расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ),

IV) линаглиптин предотвращает или снижает риск прогрессирования альбуминурии, причем прогрессирование альбуминурии включает изменение от нормоальбуминурии до микро- или макроальбуминурии и/или изменение от микроальбуминурии до макроальбуминурии, и/или

V) линаглиптин предотвращает или снижает риск микрососудистых почечных и/или ретинальных осложнений, причем микрососудистые почечные и/или ретинальные осложнения включают почечную смерть, устойчивую ТХПН, устойчивое снижение на  $\geq 50$  % pСКФ, прогрессирование альбуминурии, применение фотокоагуляции сетчатки, применение интравитреальных инъекций в рамках терапии с применением ингибитора ФРЭС при диабетической ретинопатии, кровоизлияние в стекловидное тело и/или связанную с диабетом слепоту;

в том числе у пациентов (людей) с наличием или с риском (микро- и/или макро-) сосудистых заболеваний, такие, как, например, пациенты с наличием или с риском сердечно-сосудистых и/или микрососудистых (например, почечных) заболеваний, такие, как, например, пациенты с высоким или повышенным (кардиоренальным) риском (например, такие, как описанные выше или далее в этом описании, например, имеющие Состояние а, Состояние б, Состояние I или Состояние II).

В одном варианте осуществления настоящее изобретение касается линаглиптина, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими действующими агентами, для применения в лечении пациента с диабетом (предпочтительно диабетом 2 типа) с риском сердечной недостаточности,

причем линаглиптин влияет на лечение без повышения риска госпитализации с сердечной недостаточностью.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение касается способа лечения пациента с диабетом (предпочтительно диабетом 2 типа) с риском сердечной недостаточности без повышения риска госпитализации с сердечной недостаточностью, причем способ включает лечение пациента с

применением линаглиптина (необязательно в комбинации с одним или несколькими другими действующими агентами).

Такое лечение пациентов с риском сердечной недостаточности также может включать этап распознавания такого пациента, например, на основе  
5 диагностированного макрососудистого заболевания и/или микрососудистого (почечного) заболевания, как описывается авторами (например, на основе подтвержденного нарушения функции почек с заболеванием CV или без него, например, как описывается авторами, например, имеющие Состояние а, Состояние b, Состояние I или Состояние II), перед лечением с применением  
10 линаглиптина.

Соответственно, настоящее изобретение касается линаглиптина, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими действующими агентами, для применения в лечении пациентов с диабетом (предпочтительно диабетом 2 типа),

I) причем линаглиптин влияет на лечение без повышения риска 3-точечных тяжелых неблагоприятных сердечно-сосудистых явлений (ЗР-ТНССЯ), причем  
15 3-точечные тяжелые неблагоприятные сердечно-сосудистые явления (ЗР-ТНССЯ) включают сердечно-сосудистую смерть, несмертельный инфаркт миокарда (МИ) и/или несмертельный инсульт,

20 II) линаглиптин влияет на лечение без повышения риска госпитализации с сердечной недостаточностью,

III) линаглиптин влияет на лечение без повышения риска основных явлений почечного исхода, причем основные явления почечного исхода включают почечную смерть, почечное заболевание устойчивой конечной стадии (ТХПН)  
25 и/или устойчивое снижение на 40 % или более расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ),

IV) линаглиптин влияет на лечение с предотвращением или снижением риска прогрессирования альбуминурии, причем прогрессирование альбуминурии включает изменение от нормоальбуминурии до микро- или макроальбуминурии  
30 и/или изменение от микроальбуминурии до макроальбуминурии, и/или

V) линаглиптин влияет на лечение с предотвращением или снижением риска микрососудистых почечных и/или ретинальных осложнений, причем микрососудистые почечные и/или ретинальные осложнения включают почечную смерть, устойчивую ТХПН, устойчивое снижение на  $\geq 50$  % pСКФ,

прогрессирование альбуминурии, применение фотокоагуляции сетчатки, применение интравитреальных инъекций в рамках терапии с применением ингибитора ФРЭС при диабетической ретинопатии, кровоизлияние в стекловидное тело и/или связанную с диабетом слепоту;

5 включение пациентов (людей) с высоким или повышенным (кардиоренальным) риском (например, с высоким или повышенным риском сердечно-сосудистых и/или связанных с почками явлений), например, на основе (истории) диагностированного макрососудистого заболевания и/или почечного заболевания (например, альбуминурии и/или нарушения функции почек), как  
10 определяется i) альбуминурией и ранее диагностированным макрососудистым заболеванием и/или ii) нарушением функции почек с предварительно определенным соотношением альбумин / креатинин в моче (UACR), например, имеющих:

(I) альбуминурию (микро или макро) (например, соотношение альбумин /  
15 креатинин в моче (UACR)  $\geq 30$  мг/г креатинина или  $\geq 30$  мг/л (миллиграммов альбумина на литр мочи) или  $\geq 30$  мкг/мин (микрограммов альбумина в минуту) или  $\geq 30$  мг/24 ч (миллиграммов альбумина за 24 часа)) и

ранее диагностированное макрососудистое заболевание, такое, как, например, определено в одном или нескольких из пунктов с а) по е):

20 а) ранее диагностированный инфаркт миокарда,  
б) прогрессирующее заболевание коронарной артерии,  
в) высокий риск заболевания коронарной артерии с однососудистым поражением,  
г) ранее диагностированный ишемический или геморрагический инсульт,  
25 д) наличие заболевания сонной артерии,  
е) наличие заболевания периферических артерий;  
и/или

(II) нарушение функции почек (например, с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями или без них), такое, как, например, определяемое  
30 по следующим признакам:

- нарушение функции почек (например, как определяется формулой МДБП) с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (рСКФ) 15-45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> с любым соотношением альбумин / креатинин в моче (UACR) или

• нарушение функции почек (например, как определяется формулой МДБП) с расчетной скоростью клубочковой фильтрации ( $\text{pСКФ}$ )  $\geq 45\text{-}75$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> с соотношением альбумин / креатинин в моче ( $\text{UACR}$ )  $> 200$  мг/г креатинина или  $> 200$  мг/л (миллиграммов альбумина на литр мочи) или  $> 200$  мкг/мин (микрограммов альбумина в минуту) или  $> 200$  мг/24 ч (миллиграммов альбумина за 24 часа)).

В некоторых случаях настоящее изобретение касается линаглиптина, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими действующими агентами, для применения в лечении пациентов с диабетом (предпочтительно диабетом 2 типа), причем линаглиптин влияет на лечение со снижением риска, предотвращением, защитой, задержкой возникновения, задержкой прогрессирования и/или лечением микро- (почечного или ретинального) или макрососудистого кардио- или цереброваскулярного) заболевания, осложнения или явления; в том числе у пациентов (людей) с наличием или с риском (микро- и/или макро-)сосудистых заболеваний, таких, как, например, пациенты с наличием или с риском сердечно-сосудистых и/или микрососудистых (например, почечных) заболеваний, таких, как, например, пациенты с высоким или повышенным (кардиоренальным) риском (например, такие, как описанные выше или далее в этом описании, например, имеющие Состояние а, Состояние б, Состояние I или Состояние II).

С точки зрения значения и цели данной заявки любые касающиеся риска особенности / свойства линаглиптина могут рассматриваться относительно плацебо. Любой анализ (с точки зрения риска) данных может основываться на отношении рисков (HR) (и его статистической значимости), обнаруженном при исследовании лекарства с применением линаглиптина по сравнению с плацебо (помимо стандарта лечения). В альтернативном варианте любой анализ данных может основываться на числовых различиях (например, количестве случаев, например, без достижения статистической значимости), обнаруженных при исследовании лекарства с применением линаглиптина по сравнению с плацебо (помимо стандарта лечения).

Длительность лечения с применением линаглиптина (предпочтительно 5 мг в день, вводимого перорально, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими активными веществами, например, такими, как описывается авторами)  $f_c$  точки зрения настоящего изобретения может

охватывать продолжительный период, например, по меньшей мере 1 - 5 лет или по меньшей мере 12 - 48 месяцев или по меньшей мере 18 - 54 месяца, предпочтительно по меньшей мере приблизительно 20 - 24 месяца. В одном варианте осуществления средняя длительность лечения составляет по меньшей мере приблизительно 1,8 или 1,9 года. В одном варианте осуществления пациенты проходят наблюдение в течение по меньшей мере 2,2 года.

Другие аспекты настоящего изобретения станут очевидны специалистам в данной области из вышеизложенного и нижеследующего (включая примеры и формулу изобретения).

#### 10      Подробное описание изобретения

Особенно предпочтительным ингибитором DPP-4, которому отдается преимущество согласно настоящему изобретению, является линаглиптин. Термин "линаглиптин" в контексте данного описания касается линаглиптина или его фармацевтически приемлемой соли, включая его гидраты или сольваты, и его аморфных или кристаллических форм; предпочтительно линаглиптин означает 1-[(4-метил-хиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-(3-(R)-амино-пиперидин-1-ил)-ксантин.

Предпочтительно линаглиптин вводят в пероральной дневной дозе 5 мг (например, 2,5 мг два раза в день или – предпочтительно – 5 мг в день).

#### 20      Другие варианты осуществления:

В одном варианте осуществления к пациентам с диабетом в контексте данного описания могут относиться пациенты, которые ранее не получали лечения с применением антидиабетического препарата (не получавшие медикаментозного лечения пациенты). Таким образом, в одном варианте осуществления описываемые авторами средства лечения могут применяться для не получавших медикаментозного лечения пациентов. В некоторых вариантах осуществления средств лечения согласно этому изобретению ингибитор DPP-4 (предпочтительно линаглиптин) могут применяться отдельно или в комбинации с одним или несколькими другими антидиабетическими препаратами для таких пациентов. В другом варианте осуществления к пациентам с диабетом в контексте этого изобретения могут относиться пациенты, ранее получавшие традиционную антидиабетическую фоновую терапию, такие, как, например, пациенты с запущенной или поздней стадией сахарного диабета 2 типа (включая пациентов, для которых традиционная антидиабетическая терапия оказалась

безуспешной), такие, как, например, пациенты с недостаточным гликемическим контролем по одному, двум и более традиционным пероральным и/или не предназначенным для перорального введения антидиабетическим препаратам, как определено в данном описании, такие, как, например, пациенты с
   
 5 недостаточным гликемическим контролем, несмотря на (моно-)терапию с применением метформина, тиазолидиндиона (в частности, пиоглитазона), сульфонилмочевины, меглитинида, GLP-1 или аналога GLP-1, инсулина или аналога инсулина или ингибитора  $\alpha$ -глюкозидазы, или несмотря на двойную комбинированную терапию с применением метформина / сульфонилмочевины,
   
 10 метформина / тиазолидиндиона (в частности, пиоглитазона), сульфонилмочевины / ингибитора  $\alpha$ -глюкозидазы, пиоглитазона / сульфонилмочевины, метформина / инсулина, пиоглитазона / инсулина или сульфонилмочевины / инсулина. Таким образом, в одном варианте осуществления описываемые авторами средства лечения могут применяться для
   
 15 пациентов, уже подвергавшихся терапии, например, с применением традиционного перорального и/или не предназначенного для перорального введения антидиабетического моно- или двойного или тройного комбинированного препарата, как упоминается авторами. В некоторых вариантах осуществления средств терапии согласно этому изобретению для
   
 20 таких пациентов ингибитор DPP-4 (предпочтительно линаглиптин) применяют на фоне или в дополнение к существующему или текущему традиционному пероральному и/или не предназначенному для перорального введения антидиабетическому моно- или двойному или тройному комбинированному препарату, которым ранее лечили таких пациентов, или к которому они
   
 25 привычны.

Например, пациент с диабетом (в частности, пациент с диабетом 2 типа, с недостаточным гликемическим контролем) в контексте данного описания может быть не получавшим лечения или ранее получавшим лечение с применением
   
 одного или нескольких (например, одного или двух) традиционных
   
 30 антидиабетических средств, выбранных из метформина, тиазолидиндионов (в частности, пиоглитазона), сульфонилмочевин, меглитинидов, ингибиторов  $\alpha$ -глюкозидазы (например, акарбозы, воглибозы) и инсулина или аналогов инсулина, например, ранее получавшим лечение или привычным к следующему лечению:

монотерапии с применением метформина, ингибитора  $\alpha$ -глюкозидазы, сульфонилмочевины или меглитинида, или двойной комбинированной терапии, включающей метформин плюс ингибитор  $\alpha$ -глюкозидазы, метформин плюс сульфонилмочевина, метформин плюс меглитинид, ингибитор  $\alpha$ -глюкозидазы  
 5 плюс сульфонилмочевина или ингибитор  $\alpha$ -глюкозидазы плюс меглитинид.

В некоторых вариантах осуществления, касающихся таких не получавших лечения пациентов, ингибитор DPP-4 (предпочтительно линаглиптин) применяют в качестве монотерапии или начальной комбинированной терапии, например, с применением метформина, тиазолидиндиона (в частности, пиоглитазона), сульфонилмочевины, меглитинида, ингибитора  $\alpha$ -глюкозидазы  
 10 (например, акарбозы, воглибозы), GLP-1 или аналога GLP-1, или инсулина или аналога инсулина; предпочтительно в качестве монотерапии.

В некоторых вариантах осуществления, касающихся таких пациентов, ранее получавших лечение или привычных к одному или двум традиционным  
 15 антидиабетическим средствам, ингибитор DPP-4 (предпочтительно линаглиптин) применяют в качестве дополнительной комбинированной терапии, т. е., добавляют к существующей или фоновой терапии с применением одного или двух традиционных антидиабетических средств для пациентов с недостаточным гликемическим контролем, несмотря на терапию с применением одного или  
 20 нескольких традиционных антидиабетических средств, например, в качестве дополнительной терапии к одному или нескольким (например, одному или двум) традиционным антидиабетическим средствам, выбранным из метформина, тиазолидиндионов (в частности, пиоглитазона), сульфонилмочевин, меглитинидов, ингибиторов  $\alpha$ -глюкозидазы (например, акарбозы, воглибозы),  
 25 GLP-1 или аналогов GLP-1 и инсулина или аналогов инсулина, например:

в качестве дополнительной терапии к метформину, к ингибитору  $\alpha$ -глюкозидазы, к сульфонилмочевине или к меглитиниду;

или в качестве дополнительной терапии к метформину плюс ингибитору  $\alpha$ -глюкозидазы, к метформину плюс сульфонилмочевине, к метформину плюс  
 30 меглитиниду, к ингибитору  $\alpha$ -глюкозидазы плюс сульфонилмочевине или к ингибитору  $\alpha$ -глюкозидазы плюс меглитиниду;

или в качестве дополнительной терапии к инсулину, с применением или без применения метформина, тиазолидиндиона (в частности, пиоглитазона),

сульфонилмочевины, меглитинида или ингибитора  $\alpha$ -глюкозидазы (например, акарбозы, воглибозы).

В еще одном варианте осуществления пациенты с диабетом, как описывается авторами, могут означать пациентов, не подлежащих терапии с применением метформина, включая

- пациентов, для которых терапия с применением метформина противопоказана, например, пациентов, имеющих одно или несколько противопоказаний против терапии с применением метформина в соответствии с инструкцией, например, пациентов с по меньшей мере одним противопоказанием, выбранным из следующих:

почечное заболевание, почечная недостаточность или почечная дисфункция (например, как указано в информации о продукте для утвержденного на местном уровне метформина),

обезвоживание,

нестабильная или острая застойная сердечная недостаточность,

острый или хронический метаболический ацидоз и

наследственная непереносимость галактозы;

и

- пациентов, страдающих от одного или нескольких непереносимых побочных эффектов, обусловленных метформином, побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, связанных с метформином, например, пациентов, страдающих от по меньшей мере одного побочного эффекта со стороны желудочно-кишечного тракта, выбранного из следующих:

тошнота,

рвота,

диарея,

газ в кишечнике и

сильный дискомфорт в животе.

В еще одном варианте осуществления к пациентам с диабетом в контексте данного описания могут относиться, помимо прочих, пациенты с диабетом, для которых нормальная терапия с применением метформина является неприемлемой, например, пациенты с диабетом, требующие терапии с применением сниженной дозы метформина из-за сниженной переносимости, непереносимости или противопоказания против метформина или из-за (слегка)

нарушенной/сниженной функции почек (включая пожилых пациентов, например,  $\geq 60 - 65$  лет).

В еще одном варианте осуществления к пациентам с диабетом могут относиться пациенты с почечным заболеванием, почечной дисфункцией или недостаточностью или нарушением функции почек (включая легкую, умеренную и/или тяжелую почечную недостаточность), например, на которую указывают (если не обнаруживается иным образом) повышенный уровень креатинина в сыворотке (например, уровень креатинина в сыворотке, превышающий верхний предел нормы для их возраста, например,  $\geq 130 - 150$  мкмоль/л или  $\geq 1,5$  мг/дл ( $\geq 136$  мкмоль/л) у мужчин и  $\geq 1,4$  мг/дл ( $\geq 124$  мкмоль/л) у женщин) или нарушение клиренса креатинина (например, скорость клубочковой фильтрации (СКФ)  $\leq 30 - 60$  мл/мин).

В этом контексте в еще одном варианте осуществления на легкую почечную недостаточность, например, может указывать (если не обнаруживается иным образом) клиренс креатинина  $50 - 80$  мл/мин (приблизительно соответствующий уровню креатинина в сыворотке  $\leq 1,7$  мг/дл у мужчин и  $\leq 1,5$  мг/дл у женщин); на умеренную почечную недостаточность, например, может указывать (если не обнаруживается иным образом) клиренс креатинина  $30-50$  мл/мин (приблизительно соответствующий уровню креатинина в сыворотке от  $>1,7$  до  $\leq 3,0$  мг/дл у мужчин и от  $>1,5$  до  $\leq 2,5$  мг/дл у женщин); и на тяжелую почечную недостаточность, например, может указывать (если не обнаруживается иным образом) клиренс креатинина  $< 30$  мл/мин (приблизительно соответствующий уровню креатинина в сыворотке  $>3,0$  мг/дл у мужчин и  $>2,5$  мг/дл у женщин). Пациенты с конечной стадией почечного заболевания требуют диализа (например, гемодиализа или брюшинного диализа).

В еще одном варианте осуществления к пациентам с почечным заболеванием, почечной дисфункцией или почечной недостаточностью могут относиться пациенты с хронической почечной недостаточностью или нарушением, которые могут быть разделены (если не обнаруживается иным образом) согласно скорости клубочковой фильтрации (СКФ, мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) на 5 стадий заболевания: стадию 1, характеризующуюся нормальной СКФ  $\geq 90$  (необязательно плюс либо стойкая альбуминурия (например, UACR  $\geq 30$  мг/г), либо известное структурное или наследственное почечное заболевание); стадию 2, характеризующуюся легким снижением СКФ (СКФ  $60-89$ ), указывающим на

легкую почечную недостаточность; стадию 3, характеризующуюся умеренным снижением СКФ (СКФ 30-59), указывающим на умеренную почечную недостаточность [или более подробно: стадию 3a, характеризующуюся легким-умеренным снижением СКФ (СКФ 45-59), указывающим на легкую-умеренную почечную недостаточность, стадию 3b, характеризующуюся умеренным-тяжелым снижением СКФ (СКФ 30-44), указывающим на умеренную-тяжелую почечную недостаточность]; стадию 4, характеризующуюся сильным снижением СКФ (СКФ 15-29), указывающим на тяжелую почечную недостаточность; и терминальную стадию 5, характеризующуюся необходимостью диализа или СКФ < 15, указывающим на устойчивое нарушение функции почек (терминальная стадия хронической почечной недостаточности, ТХПН).

Хроническая болезнь почек и ее стадии (ХБП 1-5) обычно могут быть соответственно охарактеризованы и классифицированы, например, на основе наличия повреждения почки (альбуминурия) или нарушенной расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ < 60 [мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>], с повреждением почки или без него).

Стадии альбуминурии классифицируют, например, как описано авторами, и/или по соотношению альбумин / креатинин в моче (обычно UACR ≥ 30 мг/г, в некоторых случаях ≥ 20 мкг/мин скорость экскреции альбумина), например, микроальбуминурия может быть классифицирована, например, по UACR 30-300 мг/г (в некоторых случаях 20-200 мкг/мин) или, в другом варианте осуществления, по UACR 30-200 мг/г, и/или макроальбуминурия может быть классифицирована, например, по UACR > 300 мг/г (в некоторых случаях > 200 мкг/мин) или, в другом варианте осуществления, по UACR > 200 мг/г. Очень высокое соотношение UACR ≥ 2000 мг/г может быть классифицировано как нефротическое.

В еще одном варианте осуществления к пациентам с диабетом могут относиться пациенты с недостаточным контролем альбуминурии, несмотря на терапию с применением ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и/или блокатора рецепторов ангиотензина-II (БРА).

В еще одном варианте осуществления к пациентам с диабетом могут относиться пациенты (предпочтительно пациенты с диабетом, в частности, пациенты с диабетом 2 типа), имеющие в анамнезе микро- (почечное) и/или макро- (сердечно-сосудистое) заболевание и/или медикаментозное лечение,

такое, как ХБП / диабетическая нефропатия, почечная недостаточность и/или (микро- или макро)альбуминурия, и/или макрососудистое заболевание (например, заболевание коронарной артерии, заболевание периферических артерий, цереброваскулярное заболевание, гипертония), и/или микрососудистое заболевание (например, диабетическая нефропатия, нейропатия, ретинопатия), и/или проходящие медикаментозное лечение с применением ацетилсалициловой кислоты, гипотензивных и/или липид-понижающих лекарственных средств, например, получающие терапию (предыдущую или текущую) с применением ацетилсалициловой кислоты, ингибитора АПФ, БРА, бета-блокатора, антагониста кальция или диуретика, или их комбинации, и/или получающие терапию (предыдущую или текущую) с применением фибрата, ниацина или статина или их комбинации.

В еще одном варианте осуществления к пациентам с диабетом могут относиться пациенты с диабетической нефропатией (с дополнительной стандартной фоновой терапией, такой, как, например, ACEi или БРА, или без нее), например, включая пациентов, подверженных диабетической нефропатии, например, в возрасте  $\geq 65$  лет, обычно с длительным течением диабета ( $> 5$  лет), с почечной недостаточностью (такой, как легкая (от 60 до  $<90$  рСКФ мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) или умеренной (от 30 до  $<60$  рСКФ мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) почечной недостаточностью) и/или более высоким исходным значением UACR (например, микро- или макроальбуминурией на запущенных стадиях).

В еще одном варианте осуществления к пациентам с диабетом могут относиться пациенты с диабетической нефропатией, в особенности пациенты, получающие (например, предыдущую или текущую) терапию с применением ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и/или блокатора рецепторов ангиотензина-II (БРА), такие, как, например, пациенты с недостаточным контролем альбуминурии, несмотря на терапию с применением ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и/или блокатора рецепторов ангиотензина-II (БРА).

Ингибитор DPP-4 вводят пациенту в комбинации (например, на фоне, в дополнение) с фоновой терапией, например, с применением ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) или блокатора рецептора ангиотензина II (БРА).

В контексте этого изобретения следует понимать, что комбинации, композиции или комбинированное применение в соответствии с этим изобретением может предусматривать одновременное, последовательное или отдельное введение активных компонентов или ингредиентов.

5 В этом контексте “комбинация” или “комбинированный” в пределах значений согласно изобретению может включать, помимо прочего, фиксированные и нефиксированные (например, свободные) формы (включая комплекты) и способы применения, например, одновременное, последовательное или отдельное применение компонентов или ингредиентов.

10 Комбинированное введение согласно этому изобретению осуществляют путем совместного введения активных компонентов или ингредиентов, например, путем их одновременного введения одной или двумя отдельными композициями или дозированными формами. В альтернативном варианте введение осуществляют путем последовательного введения активных  
15 компонентов или ингредиентов, например, последовательно двумя отдельными композициями или дозированными формами.

Для комбинированной терапии согласно этому изобретению активные компоненты или ингредиенты вводят по отдельности (что предполагает их отдельное рецептирование) или рецептируют вместе (что предполагает их  
20 рецептирование в одном препарате или в одной дозированной форме). Таким образом, введение одного элемента комбинации согласно настоящему изобретению осуществляют до, во время или после введения другого элемента комбинации.

Если не указывается иное, комбинированная терапия может означать  
25 терапию первой линии, второй линии или третьей линии, или начальную или дополнительную комбинированную терапию или заместительную терапию.

Если не указывается иное, монотерапия может означать терапию первой линии (например, терапию для пациентов с недостаточным гликемическим контролем только через диету и физические упражнения, например, не  
30 получавших медикаментозного лечения пациентов, как правило, пациентов вскоре после диагностирования и/или тех, которые ранее не подвергались лечению антидиабетическим средством, и/или пациентов, не подлежащих терапии с применением метформина таких, как, например, пациенты, для которых терапия с применением метформина противопоказана, например, из-за

почечной недостаточности, или не подходящих, например, из-за непереносимости).

Если не указывается иное, дополнительная комбинированная терапия может означать терапию второй линии или третьей линии (например, терапию для пациентов с недостаточным гликемическим контролем, несмотря на терапию (диета и физические упражнения плюс) с применением одного или двух традиционных антидиабетических средств, как правило, для пациентов, ранее подвергавшихся лечению с применением одного или двух антидиабетических средств, таких, как, например, пациенты с такой существующей антидиабетической фоновой терапией).

Если не указывается иное, начальная комбинированная терапия может означать терапию первой линии (например, терапию для пациентов с недостаточным гликемическим контролем только через диету и физические упражнения, например, не получавших медикаментозного лечения пациентов, как правило, пациентов вскоре после диагностирования и/или тех, которые ранее не подвергались лечению антидиабетическим средством).

Поскольку различные функциональные расстройства обмена веществ часто случаются одновременно, довольно часто может быть показано сочетание нескольких разных активных веществ друг с другом. Таким образом, в зависимости от диагностированных функциональных расстройств, улучшенные исходы лечения могут быть получены, если ингибитор DPP-4 сочетается с одним или несколькими активными веществами, традиционными при соответствующих нарушениях, например, одним или несколькими активными веществами, выбранными из других антидиабетических веществ, в частности, активных веществ, снижающих уровень сахара в крови или уровень липидов в крови, повышающих уровень ЛПВП в крови, снижающих кровяное давление или показанных для лечения атеросклероза или ожирения.

Вышеупомянутые ингибиторы DPP-4 – помимо их применения в монотерапии – также могут применяться в сочетании с одним или несколькими другими активными веществами, при помощи которых могут быть получены улучшенные результаты лечения. Такое комбинированное лечение может обеспечиваться как свободная комбинация веществ или в форме фиксированной комбинации, например, в таблетках или капсулах. Лекарственные формы из необходимых для этого компонентов комбинации могут быть приобретены через

торговую сеть в виде фармацевтических композиций или могут быть рецептированы специалистами в данной области с применением традиционных способов. Активные вещества, которые могут быть приобретены через торговую сеть в виде фармацевтических композиций, описываются в многочисленных источниках существующего уровня техники, например в ежегодно публикуемом списке лекарств, "Rote Liste ®" федеральной ассоциации фармацевтической промышленности, или в ежегодно обновляемой сводной информации от производителей о рецептурных препаратах, известной как "Настольный справочник врача".

Примерами компонентов антидиабетической комбинации могут быть метформин; сульфонилмочевины, такие, как глибенкламид, толбутамид, глимепирид, глипизид, гликвидон, глиборнурид и гликлазид; натеглинид; репаглинид; митиглинид; тиазолидиндионы, такие, как росиглитазон и пиоглитазон; блокаторы альфа-глюкозидазы, такие, как акарбоза, воглибоза и миглитол; инсулин и аналоги инсулина, такие, как человеческий инсулин, лизпро-инсулин, инсулин глузилин, рДНК-инсулинаспарт, Инсулин НПХ, инсулин детемир, инсулин деглудек, инсулин трегопил, инсулин цинк суспензия и инсулин гларгин; амилин и аналоги амилина (например, прамлинтид или давалинтид); GLP-1 и аналоги GLP-1, такие, как Exendin-4, например, эксенатид, эксенатид LAR, лираглутид, таспоглутид, ликсисенатид (AVE-0010), LY-2428757 (пегилированный вариант GLP-1), дулаглутид (LY-2189265), семаглутид или албиглутид; и/или ингибиторы SGLT2, такие, как, например, дапаглифлозин, серглифлозин (KGT-1251), атиглифлозин, канаглифлозин, ипраглифлозин, лузеоглифлозин или тофоглифлозин.

Метформин обычно вводят в дозах от приблизительно 500 мг до 2000 мг до 2500 мг в день с применением различных режимов дозирования от приблизительно 100 мг до 500 мг или от 200 мг до 850 мг (1 - 3 раза в день), или от приблизительно 300 мг до 1000 мг один или два раза в день, или метформин с отсроченным высвобождением в дозах от приблизительно 100 мг до 1000 мг или предпочтительно от 500 мг до 1000 мг один или два раза в день или приблизительно от 500 мг до 2000 мг раз в день. Конкретная доза может составлять 250, 500, 625, 750, 850 и 1000 мг метформина гидрохлорида.

Доза пиоглитазона обычно составляет приблизительно 1 - 10 мг, 15 мг, 30 мг или 45 мг раз в день.

Росиглитазон обычно вводят в дозах от 4 до 8 мг раз в день (или два раза частичной дозой) (типичные дозы составляют 2, 4 и 8 мг).

5 Глибенкламид (глибурид) обычно вводят в дозах от 2,5 - 5 до 20 мг раз в день (или два раза частичной дозой) (типичные дозы составляют 1,25, 2,5 и 5 мг), или микронизированный глибенкламид в дозах от 0,75 - 3 до 12 мг раз в день (или два раза частичной дозой) (типичные дозы составляют 1,5, 3, 4,5 и 6 мг).

10 Глипизид обычно вводят в дозах от 2,5 до 10 - 20 мг раз (или до 40 мг два раза частичной дозой) в день (типичные дозы составляют 5 и 10 мг), или глибенкламид с замедленным высвобождением в дозах от 5 до 10 мг (до 20 мг) раз в день (типичные дозы составляют 2,5, 5 и 10 мг).

Глимепирид обычно вводят в дозах от 1 - 2 до 4 мг (до 8 мг) раз в день (типичные дозы составляют 1, 2 и 4 мг).

15 Двойную комбинацию глибенкламида / метформина обычно вводят в дозах от 1,25/250 раз в день до 10/1000 мг два раза в день (типичные дозы составляют 1,25/250, 2,5/500 и 5/500 мг).

Двойную комбинацию глипизид / метформина обычно вводят в дозах от 2,5/250 до 10/1000 мг два раза в день (типичные дозы составляют 2,5/250, 2,5/500 и 5/500 мг).

20 Двойную комбинацию глимепирида / метформина обычно вводят в дозах от 1/250 до 4/1000 мг два раза в день.

Двойную комбинацию росиглитазона / глимепирида обычно вводят в дозах от 4/1 один или два раза в день до 4/2 мг два раза в день (типичные дозы составляют 4/1, 4/2, 4/4, 8/2 и 8/4 мг).

25 Двойную комбинацию пиоглитазона / глимепирида обычно вводят в дозах от 30/2 до 30/4 мг в день (типичные дозы составляют 30/4 и 45/4 мг).

Двойную комбинацию росиглитазона / метформина обычно вводят в дозах от 1/500 до 4/1000 мг два раза в день (типичные дозы составляют 1/500, 2/500, 4/500, 2/1000 и 4/1000 мг).

30 Двойную комбинацию пиоглитазона / метформина обычно вводят в дозах от 15/500 один или два раза в день до 15/850 мг три раза в день (типичные дозы составляют 15/500 и 15/850 мг).

Несульфонилмочевинный стимулятор секреции инсулина натеглинид обычно вводят в дозах от 60 до 120 мг во время еды (до 360 мг/день, типичные

дозы составляют 60 и 120 мг); репаглинид обычно вводят в дозах от 0,5 до 4 мг во время еды (до 16 мг/день, типичные дозы составляют 0,5, 1 и 2 мг). Двойная комбинация репаглинида / метформина доступна в дозах 1/500 и 2/850 мг.

Акарбозу обычно вводят в дозах от 25 до 100 мг во время еды. Миглитол  
5 обычно вводят в дозах от 25 до 100 мг во время еды.

Примерами компонентов комбинации, снижающих уровень липидов в крови, могут быть ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, такие, как симвастатин, аторвастатин, ловастатин, флувастатин, правастатин, питавастатин и розувастатин; фибраты, такие, как безафибрат, фенофибрат, клофибрат,  
10 гемфиброзил, этофибрат и этофиллинклофибрат; никотиновая кислота и ее производные, такие, как аципимокс; агонисты PPAR-альфа; агонисты PPAR-дельта; агонисты PPAR-альфа/дельта; ингибиторы ацилкофермент А : холестеринацилтрансферазы (АСАТ; ЕС 2.3.1.26), такие, как авазимиб; ингибиторы резорбции холестерина, такие, как; вещества, которые связываются  
15 с желчной кислотой, такие как холестирамин, колестипол и колесевелам; ингибиторы транспорта желчных кислот, активные вещества, модулирующие ЛПВП, такие, как D4F, обратный D4F, модулирующие LXR активные вещества и модулирующие FXR активные вещества; ингибиторы CETP, такие, как торсетрапиб, JTT-705 (далцетрапиб) или соединение 12, описанное в документе  
20 WO 2007/005572 (анацетрапиб); модуляторы рецепторов ЛПНП; ингибиторы МТР (например, ломитапид); и антисмысловая РНК ApoB 100.

Доза аторвастатина обычно составляет от 1 мг до 40 мг или от 10 мг до 80 мг раз в день.

Примерами компонентов комбинаций, которые снижают кровяное  
25 давление, могут быть бета-блокаторы, такие, как атенолол, бисопролол, целипролол, метопролол и карведилол; диуретики, такие, как гидрохлортиазид, хлорталидон, ксипамид, фуросемид, пиретанид, торасемид, спиронолактон, эплеренон, амилорид и триамтерен; блокаторы кальциевых каналов, такие, как амлодипин, нифедипин, нитрендипин, низолдипин, никардипин, фелодипин, лацидипин,  
30 лерканипидин, манидипин, израдипин, нилвадипин, верапамил, галлопамил и дилтиазем; ингибиторы АКФ, такие, как рамиприл, лизиноприл, цилазаприл, хинаприл, каптоприл, эналаприл, беназеприл, периндоприл, фозиноприл и трандолаприл; а также блокаторы рецепторов ангиотензина II

(БРА), такие, как телмисартан, кандесартан, валсартан, лозартан, ирбесартан, олмесартан, азилсартан и эпросартан.

Доза телмисартана обычно составляет от 20 мг до 320 мг или от 40 мг до 160 мг в день.

5       Примерами компонентов комбинации, которые повышают уровень ЛПВП в крови, могут быть ингибиторы белка-переносчика эфиров холестерина (СЕТР); ингибиторы эндотелиальной липазы; регуляторы ABC1; антагонисты LXR-альфа; агонисты LXR-бета; агонисты PPAR-дельта; регуляторы LXR-альфа/бета и вещества, которые повышают экспрессию и/или концентрацию в плазме  
10       аполипопротеина А-I.

Примерами компонентов комбинации для лечения ожирения могут быть сибутрамин, тетрагидролипостатин (орлистат), ализим, дексфенфлурамин, аксокин, антагонисты каннабиноидных рецепторов 1, такие, как антагонист CB1 римонобант, антагонисты рецептора MCH-1; агонисты рецептора MC4;  
15       Антагонисты NPY5 и NPY2 (например, велнеперит); агонисты бета-3-AR, такие, как SB-418790 и AD-9677; агонисты рецептора 5HT<sub>2c</sub>, такие, как APD 356 (лоркасерин); ингибиторы миостатина; Аср30 и адипонектин; ингибиторы стериол-кофермент А-десатуразы (SCD1); ингибиторы синтазы жирных кислот (FAS); Агонисты рецептора ССК; модуляторы рецепторов грелина; Руу 3-36;  
20       антагонисты орексиновых рецепторов и тезофензин; а также двойные комбинации бупропион / налтрексон, бупропион / зонизамид, топирамат / фентермин и прамлинтид / метрелептин.

Примерами компонентов комбинации для лечения атеросклероза могут быть ингибиторы фосфолипазы А2, ингибиторы тирозинкиназ (от 50 до 600 мг),  
25       такие, как рецепторная киназа ТФР (ср. документы EP-A-564409, WO 98/35958, US 5093330, WO 2004/005281 и WO 2006/041976); антитела против oxLDL и вакцины против oxLDL; apoA-1 Milano; ASA; и ингибиторы VCAM-1.

Кроме того, определенный ингибитор DPP-4 согласно этому изобретению применяют в комбинации с субстратом DPP-4 (в частности, с  
30       противовоспалительным субстратом DPP-4), который может быть отличным от GLP-1, в соответствии с настоящим изобретением, к таким субстратам DPP-4, помимо прочих, относятся, например, один или несколько из следующих:

Инкретины:

Глюкагоноподобный пептид (GLP)-1

Глюкозозависимый инсулиотропный пептид (GIP)

Нейроактивные:

5

Вещество Р

Нейропептид Y (NPY)

Пептид YY

Энергетический гомеостаз:

GLP-2

10

Пролактин

Пептид, активирующий аденилатциклазу гипофиза (PACAP)

Другие гормоны:

PACAP 27

Альфа-цепь хорионического гонадотропина человека

15

Фактор, высвобождающий гормон роста (GHRF)

Альфа-цепь лютеинизирующего гормона

Инсулиноподобный фактор роста (IGF-1)

CCL8 / эотаксин

CCL22 / макрофагальный хемокин

20

CXCL9 / монокин, индуцируемый интерфероном-гамма

Хемокины:

CXCL10 / индуцируемый интерфероном-гамма белок 10

CXCL11 / индуцируемый интерфероном хемоаттрактант Т-клеток альфа

CCL3L1 / 1-альфа изоформа воспалительного белка макрофагов

25

LD78-бета

CXCL12 / стромальный фактор 1 альфа и бета

Другие:

Энкефалины, гастрин-высвобождающий пептид, вазостатин-1,

пептид гистидинметионин, тиреотропин альфа

30

Кроме того, определенный ингибитор DPP-4 согласно этому изобретению применяют в комбинации с одним или несколькими активными веществами, которые показаны для лечения нефропатии, например, выбранные из диуретиков, ингибиторов АКФ и/или БРА.

Кроме того, определенный ингибитор DPP-4 согласно этому изобретению применяют в комбинации с одним или несколькими активными веществами, которые показаны для лечения или профилактики сердечно-сосудистых заболеваний или явлений (например, значительных сердечно-сосудистых явлений).

Также, необязательно, определенный ингибитор DPP-4 согласно этому изобретению применяют в комбинации с одним или несколькими антитромбоцитарными средствами, такими, как, например, (низкодозированный) аспирин (ацетилсалициловая кислота), селективный ингибитор COX-2 или неселективный ингибитор COX-1/COX-2, или ингибитор рецептора АДФ, такой, как тиенопирдин (например, клопидогрел или прасугрел), элиногрел или тикагрелор, или агонист тромбинового рецептора, такой, как ворапаксар.

Также, необязательно, определенный ингибитор DPP-4 согласно этому изобретению применяют в комбинации с одним или несколькими антикоагулянтами, такими, как, например, гепарин, кумарин (такой, как варфарин или фенпрокумон), пентасахаридный ингибитор Фактора Ха (например, фондапаринукс), или прямой ингибитор тромбина (такой, как, например, дабигатран), или ингибитор Фактора Ха (такой, как, например, ривароксабан или апиксабан или эдоксабан или отамиксабан).

Также, необязательно, определенный ингибитор DPP-4 согласно этому изобретению применяют в комбинации с одним или несколькими средствами лечения от сердечной недостаточности (такими, как, например, упомянутые в документе WO 2007/128761).

Объем настоящего изобретения не ограничивается конкретными описанными авторами вариантами осуществления. Различные модификации изобретения, помимо описываемых авторами, могут стать очевидными для специалистов в данной области по ознакомлении с представленным описанием. Предполагается, что такие модификации охватываются объемом прилагаемой формулы изобретения.

Все упомянутые авторами патентные заявки, таким образом, включены в их полном объеме.

#### ПРИМЕРЫ

Для более полного понимания этого изобретения авторами приводятся примеры. Другие варианты осуществления, особенности, эффекты, свойства или

аспекты настоящего изобретения могут стать очевидными по ознакомлении с примерами. Примеры предназначены для пояснения принципов изобретения, не ограничивая его.

5 Исследование сердечно-сосудистых и почечных исходов с оценкой сердечно-сосудистой безопасности и почечный микрососудистый исход у пациентов с диабетом 2 типа с высоким риском сосудистых заболеваний

Лечение пациентов с сахарным диабетом 2 типа при высоком сердечно-сосудистом и почечном микрососудистом риске:

10 Долгосрочное воздействие на сердечно-сосудистую и почечную (микрососудистую) безопасность, заболеваемость и/или смертность и соответствующие параметры эффективности (например, HbA1c, глюкоза в плазме натощак, устойчивость лечения) лечения с применением линаглиптина (необязательно в комбинации с одним или несколькими другими активными веществами, например, одним или несколькими другими антидиабетическими  
15 средствами) в соответствующей популяции пациентов с сахарным диабетом 2 типа (например, с высоким риском сосудистых заболеваний и/или на поздней стадии диабетической болезни почек; например, имеющих диагностированное сердечно-сосудистое заболевание, болезнь почек или и то, и другое), исследуют следующим образом:

20 Пациента с диабетом 2 типа с недостаточным гликемическим контролем (ранее не получавший лечения или подвергавшийся любой антидиабетической фоновой терапии, за исключением лечения с применением агонистов рецептора GLP-1, ингибиторов DPP-4 или ингибиторов SGLT-2, если  $\geq$  последовательных 7 дней, например, имеющий HbA1c 6,5 - 10 %) и высоким риском сердечно-сосудистых явлений, определяемых, например, по следующим факторам:

25 альбуминурия (микро или макро) и ранее диагностированное макрососудистое заболевание: например, определяемое согласно Состоянию I, как указывается ниже;

и/или

30 нарушение функции почек: например, определяемое согласно Состоянию II, как указывается ниже;

Состояние I:

альбуминурия (такая, как, например, соотношение альбумин / креатинин в моче (UACR)  $\geq$  30 мг/г креатинина или  $\geq$  30 мг/л (миллиграммов альбумина на

литр мочи) или  $\geq 30$  мкг/мин (микрограммов альбумина в минуту) или  $\geq 30$  мг/24 ч (миллиграммов альбумина за 24 часа)) и

ранее диагностированное макрососудистое заболевание, такое, как, например, определено в одном или нескольких из пунктов с а) по е):

- 5 а) ранее диагностированный инфаркт миокарда (например,  $> 2$  месяцев),  
 б) прогрессирующее заболевание коронарной артерии, такое, как, например, определяемое по любому из следующих признаков:

10 •  $\geq 50$  % сужение диаметра просвета в 2 или более магистральных коронарных артериях (например, LAD (левой передней нисходящей артерии), CX огибающей ветви) или RCA (Правой коронарной артерии)) при коронароангиографии или КТ-ангиографии,

• левая магистральная стволовая коронарная артерия с  $\geq 50$  % сужением диаметра просвета,

15 • ранее проводившаяся чрескожная или хирургическая реваскуляризация  $\geq 2$  магистральных коронарных артерий (например,  $\geq 2$  месяца),

20 • комбинация ранее проводившейся чрескожной или хирургической реваскуляризации, например, 1 магистральной коронарной артерии (например,  $\geq 2$  месяца) и  $\geq 50$  % сужения диаметра просвета при коронароангиографии или КТ-ангиографии по меньшей мере еще одной магистральной коронарной артерии,

25 в) высокий риск заболевания коронарной артерии с однососудистым поражением, например, определяемый наличием  $\geq 50$  % сужения диаметра просвета одной магистральной коронарной артерии (например, при коронароангиографии или КТ-ангиографии у не подвергавшихся реваскуляризации пациентов) и по меньшей мере один из следующих факторов:

• положительный неинвазивный стресс-тест, например, подтвержденный любым из следующих показателей:

30 - положительный ЭКГ-тест переносимости физической нагрузки у пациентов без блокады левой ножки пучка Гиса, синдрома Вольфа-Паркинсона-Уайта, гипертрофия левого желудочка с нарушением реполяризации или навязанный желудочковый ритм, предсердная фибрилляция в случае патологии сегмента ST и зубца T,

- положительная стресс-эхокардиограмма, показывающая индуцированное регионарное систолическое нарушение движения стенок,

- визуализирующий стресс-тест перфузии миокарда с позитивным ядерным окрашиванием показывающий вызванное стрессом обратимое нарушение перфузии,

5 - пациент, выписанный из больницы с задокументированным диагнозом нестабильной стенокардии (например,  $\geq 2$  - 12 месяцев),

г) ранее диагностированный ишемический или геморрагический инсульт (например,  $> 3$  месяцев),

д) наличие заболевания сонной артерии (например, симптоматического или бессимптомного), которое, например, документируется следующими способами:

10 - технологии визуализации, при которой по меньшей мере одно повреждение оценивается как имеющее  $\geq 50$  % сужение диаметра просвета,

- ранее проводившаяся чрескожная или хирургическая реваскуляризация сонной артерии,

15 е) наличие заболевания периферических артерий, которое, например, документируется следующими способами:

- ранее проводившиеся пластика сосудов конечностей, стентирование или шунтирование,

- ранее проводившаяся ампутация конечности или ступни из-за недостаточности макроциркуляции,

20 - ангиографические данные о стенозе периферических артерий  $\geq 50$  % сужение диаметра просвета в по меньшей мере одной конечности (например, определение периферической артерии: общая подвздошная артерия, внутренняя подвздошная артерия, внешняя подвздошная артерия, бедренная артерия, подколенная артерия),

25 Состояние II:

нарушение функции почек (например, с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями или без них), такое, как, например, определяемое по следующим признакам:

30 • нарушение функции почек (например, как определяется формулой МДБП) с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (pСКФ) 15 - 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> с любым соотношением альбумин / креатинин в моче (UACR) или

• нарушение функции почек (например, как определяется формулой МДБП) с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (pСКФ)  $\geq 45$  - 75 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> с соотношением альбумин / креатинин в моче (UACR)  $> 200$  мг/г креатинина

или > 200 мг/л (миллиграммов альбумина на литр мочи) или > 200 мкг/мин (микрограммов альбумина в минуту) или > 200 мг/24 ч (миллиграммов альбумина за 24 часа);

5 подвергают лечению в течение длительного периода (например, в течение по меньшей мере 12 - 48 месяцев, предпочтительно по меньшей мере приблизительно 20 - 24 месяца) с применением линаглиптина (предпочтительно 5 мг в день, вводимого перорально, предпочтительно в форме таблетки, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими активными веществами, например, такими, как описывается авторами) и сравнивают с 10 пациенты, которые в процессе лечения получали плацебо (в качестве дополнительной терапии помимо стандарта лечения).

Подтверждение терапевтического успеха по сравнению с пациентами, которые в процессе лечения получали плацебо, может обнаруживаться в не 15 меньшей эффективности или превосходящей эффективности по сравнению с плацебо, например, в (более длительном) времени до первого наступления кардио- или цереброваскулярных явлений, например, времени до первого возникновения любых из следующих компонентов составной сердечно-сосудистой конечной точки: сердечно-сосудистой смерти (включая смертельный инсульт, смертельный инфаркт миокарда и внезапную смерть), несмертельного 20 инфаркта миокарда (за исключением бессимптомного инфаркта миокарда), несмертельного инсульта и (необязательно) госпитализации, например, с сердечной недостаточностью; и/или в (более длительном) времени до первого наступления почечных микрососудистых явлений, например, времени до первого возникновения любых из следующих компонентов составной почечной 25 конечной точки: почечной смерти, устойчивой терминальной стадии хронической почечной недостаточности (ТХПН) и устойчивого снижения на 40 % или более (или 50 % или более) рСКФ.

Другой терапевтический успех может обнаруживаться в (меньшем) количестве или в (более длительном) времени до первого наступления любого из 30 следующих явлений: сердечно-сосудистой смерти, (не)смертельного инфаркта миокарда, бессимптомного инфаркта миокарда, (не)смертельного инсульта, госпитализации с нестабильной стенокардией, госпитализации для коронарной реваскуляризации, госпитализации для реваскуляризации периферических артерий, госпитализации с (застойной) сердечной недостаточностью, смерти по

любой причине, почечной смерти, устойчивой терминальной стадии хронической почечной недостаточности, потери рСКФ, нового случая макроальбуминурии, прогрессирования альбуминурии, прогрессирования ХБП, потребности в терапии против ретинопатии; или улучшения в альбуминурии, почечной функции, ХБП; или улучшения когнитивной функции или профилактики / защиты от ускоренного снижения когнитивных способностей.

Когнитивные функции оценивают при помощи стандартизированных тестов как меры когнитивного функционирования, например, путем использования Краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE), Теста с построением маршрута (TMT) и/или Теста на беглость речи (VFT).

Дополнительный терапевтический успех (по сравнению с плацебо) может обнаруживаться в большем изменении относительно исходного значения HbA1c и/или FPG.

Еще один дополнительный терапевтический успех наблюдают, если у большей части пациентов, проходящих исследуемое лечение, в конце исследования поддерживается гликемический контроль (например, HbA1c  $\leq$  7 %).

Еще один дополнительный терапевтический успех наблюдают, если у большей части пациентов, проходящих исследуемое лечение, в конце исследования поддерживается гликемический контроль без необходимости в дополнительном антидиабетическом медикаментозном лечении (во время лечения) для получения HbA1c  $\leq$  7 %.

Еще один дополнительный терапевтический успех наблюдают, если меньшая часть пациентов, проходящих исследуемое лечение, переходит на инсулин или лечится инсулином или применяет сниженную дозу инсулина.

Еще один дополнительный терапевтический успех наблюдают при меньших изменениях относительно исходного значения массы тела или большей части пациентов, имеющих  $\leq$  2 % набора лишнего веса, или меньшей части пациентов, имеющих  $\geq$  2 % набора лишнего веса в конце исследования.

Соответствующий анализ в подгруппах в этом исследовании возможен для пациентов, имеющих хроническую болезнь почек (ХБП), например, до 3-й стадии, и/или имеющих расчетную скорость клубочковой фильтрации (рСКФ; мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) на уровне до 45 или до 30, например, для пациентов с (хронической) почечной недостаточностью умеренной стадии (ХБП 3-й стадии,

рСКФ 30-60), в частности, легкой-умеренной стадии (ХБП стадии 3a), например, имеющих уровень рСКФ 45-59 или умеренно-тяжелой стадии (ХБП стадии 3b), например, имеющих уровень рСКФ 30-44; необязательно с микро- или макроальбуминурией или без нее.

5 Более двух третей (71 %) от общего количества участников вышеупомянутого исследования классифицируются как имеющие (почечный) прогноз высокого риска (27,2 %) или очень высокого риска (43,5 %) по категориям рСКФ и альбуминурии на исходном уровне:

10 Прогноз ХБП в исследуемой популяции по категориям рСКФ и альбуминурии

Высокий риск:

UACR (мг/г) >300 и рСКФ (мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) >60 или

UACR (мг/г) 30–299 и рСКФ (мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) 45-59 или

UACR (мг/г) <30 и рСКФ (мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) 30-44;

15 Очень высокий риск:

UACR (мг/г) >300 и рСКФ (мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) 45-59 или 30-44 или <30 или

UACR (мг/г) 30–299 и рСКФ (мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) 30-44 или <30 или

UACR (мг/г) <30 и рСКФ (мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) <30.

20 Соответствующий анализ в подгруппах в этом исследовании также возможен для пациентов, имеющих почечный прогноз высокого риска или очень высокого риска, как определено выше.

Результаты

Краткие выводы

25 Участвующие в исследовании пациенты и соблюдение протокола исследования:

30 Охватываемая исследованием популяция соответствовала предназначению, что позволяло оценивать сердечно-сосудистые и почечные исходы среди популяции, часто встречающейся в клинической практике. 6979 проходивших лечение пациентов представляли основные географические регионы и расы. В соответствии с критериями включения, все пациенты были подвержены высокому риску сердечно-сосудистых явлений.

Большинство пациентов (74 %) уже имели болезнь почек на исходном уровне, определяемую по рСКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> или соотношению альбумин / креатинин в моче (UACR) ≥300 мг/г. Более половины (57 %) пациентов имели

как диагностированное макрососудистое заболевание, так и и альбуминурию. Всего 71 % пациентов в популяции считались подверженными высокому риску или очень высокому риску неблагоприятных почечных явлений согласно их рСКФ и статусу альбуминурии (категории риска KDIGO).

- 5 В целом все демографические и клинические характеристики были сбалансированы между экспериментальными группами. Менее 1 % пациентов были потеряны для последующего наблюдения жизненного статуса. Преждевременное прекращение исследуемого медикаментозного лечения было несколько выше в группе плацебо, чем в группе, получавшей линаглиптин.
- 10 Очень мало существенных нарушений протокола отмечалось в каждой экспериментальной группе, и >99 % пациентов были включены в популяцию анализа по протоколу. Среднее время исследования составляло 2,2 года как в группе, получавшей линаглиптин, так и в группе, получавшей плацебо. Средняя продолжительность лечения составляла 1,9 и 1,8 года в группах, получавших
- 15 линаглиптин и плацебо, соответственно.

Эффективность:

Первичные и основные вторичные конечные точки

- Всего у 854 пациентов отмечалось подтвержденное экспертами явление первичной конечной точки (первое возникновение любого из следующих
- 20 подтвержденных экспертами компонентов: сердечно-сосудистой смерти, несмертельного инфаркта миокарда или несмертельного инсульта [ЗР-ТНССЯ]). Явление наблюдалось у 434 пациентов (12,4 %) в получавшей линаглиптин группе и 420 пациентов (12,1 %) в группе плацебо. Отношение рисков (HR) на основе модели пропорциональной регрессии рисков Кокса для линаглиптина по сравнению с плацебо составляло 1,02 (95 % CI 0,89, 1,17). Таким образом,
- 25 линаглиптин продемонстрировал не меньшую эффективность, чем плацебо, с верхней границей 95 % CI ниже 1,3 и отсутствие преимущества перед плацебо.

- Всего у 633 пациентов отмечалось подтвержденное экспертами явление основной вторичной конечной точки (первое возникновение любого из
- 30 следующих подтвержденных экспертами компонентов: почечной смерти, устойчивой ТХПН (почечное заболевание конечной стадии) или устойчивое снижение на 40 % или более показателя рСКФ (расчетной скорости клубочковой фильтрации) относительно исходного значения [составная почечная конечная точка 1]). Явление наблюдалось у 327 пациентов (9,4 %) в получавшей

линаглиптин группе и 306 пациентов (8,8 %) в группе плацебо. Отношение рисков на основе регрессии Кокса для линаглиптина по сравнению с плацебо составляло 1,04 (96 % CI 0,88, 1,23). Таким образом, линаглиптин продемонстрировал отсутствие преимущества перед плацебо. Несмотря на положительную тенденцию, наблюдаемую для анализов комбинированной устойчивой ТХПН или почечной смерти (линаглиптин: 136 пациентов [3,9 %], плацебо: 154 пациентов [4,4 %] с явлением), отношение рисков 0,87 не было статистически значимым.

Анализ чувствительности первичных и основных вторичных конечных точек выполняли в PPS (группа пациентов без нарушений протокола), OS (группа в процессе лечения), TS (группа пролеченных пациентов) + 30 дней цензурирования и TS (группа пролеченных пациентов) + 0 дней цензурирования, и все результаты соответствовали результатам основных анализов.

Первичную конечную точку также анализировали по всем подгруппам и в целом непротиворечивые результаты эффекта лечения наблюдались по всем подгруппам. Не наблюдалось значительных различий эффекта лечения между получавшими и не получавшими лечение инсулином пациентами на исходном уровне или в других исследуемых подгруппах, таких, как пациенты с наличием или отсутствием уже имеющейся болезни почек или по всем категориям рСКФ на исходном уровне.

Регрессия Кокса для времени до первого ЗР-ТНССЯ и событий составной почечной конечной точки 1, линаглиптин по сравнению с (vs.) плацебо - TS

|                                                                            | Линаглиптин       | Плацебо           |
|----------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|
| Всего пациентов в TS, N (100 %)                                            | 3494              | 3485              |
| 3-точ. ТНССЯ, кол-во ( %) [частота случаев/1000 г.]                        | 434 (12,4) [57,7] | 420 (12,1) [56,3] |
| HR vs. плацебо 95 % CI; альфа-уровень=2,5 %                                | 1,02 (0,89, 1,17) |                   |
| 99 % CI; альфа-уровень=0,5 %                                               | (0,86, 1,22)      |                   |
| p-значение для HR >1,3 (1-стор.)                                           | 0,0002            |                   |
| p-значение для HR >1,0 (1-стор.)                                           | 0,6301            |                   |
| Составная почечная конечная точка 1, кол-во ( %) [частота случаев/1000 г.] | 327 (9,4) [48,9]  | 306 (8,8) [46,6]  |
| HR vs. плацебо (95 % CI; альфа-уровень=2,5 %)                              | 1,04 (0,89, 1,22) |                   |
| (96 % CI: альфа-уровень=2,0 %)                                             | (0,88, 1,23)      |                   |
| p-значение для HR > 1,0 (1-стор.)                                          | 0,6918            |                   |

## Третичные конечные точки

## Сердечно-сосудистые исходы

Для конечных точек 4Р-ТНССЯ, сердечно-сосудистой смерти, смертности по любой причине и связанных с инфарктом миокарда конечных точек, не  
5 наблюдалось значительных различий между группами, получавшими линаглиптин и плацебо.

## Цереброваскулярные результаты

Для конечных точек смертельного и несмертельного инсульта и  
10 преходящего ишемического нарушения не наблюдалось значительных различий между группами, получавшими линаглиптин и плацебо.

## Результаты конечных точек сердечной недостаточности

Для конечных точек госпитализации с сердечной недостаточностью;  
сердечно-сосудистой смерти или госпитализации с сердечной недостаточностью;  
смертности по любой причине или госпитализации с сердечной  
15 недостаточностью; и неблагоприятных явлений сердечной недостаточности не наблюдалось значительных различий между пациентами, получавшими линаглиптин, и теми, кто получал плацебо. Также не наблюдалось различий в подгруппах пациентов с наличием или отсутствием в анамнезе сердечной недостаточности и пациентов с наличием или отсутствием уже имеющейся  
20 болезни почек. Для пациентов с наличием или отсутствием применения инсулина на исходном уровне наблюдали значительную зависимость подгруппы от режима лечения в пользу линаглиптина у пациентов без применения инсулина по сравнению с нейтральным результатом у получавших инсулин.

|                                                          | Линаглиптин       | Плацебо           |
|----------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|
| Всего пациентов в TS, N (100 %)                          | 3494              | 3485              |
| Госпитализация с сердечной недостаточностью, кол-во ( %) | 209 (6,0) [27,7]  | 226 (6,5) [30,4]  |
| [коэффициент частоты заболеваний/1000 г.]                |                   |                   |
| HR vs. плацебо (95 % CI; альфа-уровень=2,5 %)            | 0,90 (0,74, 1,08) |                   |
| CV смерть, кол-во ( %)                                   | 255 (7,3) [32,6]  | 264 (7,6) [34,0]  |
| [коэффициент частоты заболеваний/1000 г.]                |                   |                   |
| HR vs. плацебо (95 % CI; альфа-уровень=2,5 %)            | 0,96 (0,81, 1,14) |                   |
| Смертность по любой причине, кол-во ( %)                 | 367 (10,5) [46,9] | 373 (10,7) [48,0] |
| [коэффициент частоты заболеваний/1000 г.]                |                   |                   |
| HR vs. плацебо (95 % CI; альфа-уровень=2,5 %)            | 0,98 (0,84, 1,13) |                   |

## 25 Результаты почечных исходов

Значительных различий между экспериментальными группами по  
устойчивой ТХПН или почечной смерти не наблюдалось.

Не наблюдалось значительных различий между группой, получавшей линаглиптин, и группой, получавшей плацебо, по подтвержденной составной почечной конечной точке 2 (почечная смерть, устойчивая ТХПН или устойчивое снижение на 50 % или более рСКФ относительно исходного значения) или по составной почечной конечной точке 3 (почечная смерть, устойчивая ТХПН, или устойчивое снижение на 30 % или более рСКФ (МДБП) относительно исходного значения в сочетании с рСКФ (МДБП) <60 мл/мин/м<sup>2</sup>), последний показатель не был подтвержден, а основывался лишь на данных центральной лаборатории.

Также не было значительных различий между экспериментальными группами по другим комбинированным конечным точкам устойчивого снижения на 30 % или более рСКФ (МДБП) относительно исходного значения в сочетании с рСКФ (МДБП) <60 мл/мин/м<sup>2</sup>; и почечной смерти, устойчивой ТХПН или сердечно-сосудистой смерти.

#### Микрососудистые результаты

Для конечной точки времени до составного микрососудистого исхода 1 (почечная смерть, устойчивая ТХПН, устойчивое снижение на 50 % или более рСКФ относительно исходного значения, прогрессирование альбуминурии, применение фотокоагуляции сетчатки или интравитреальная(ые) инъекция(и) терапии с применением ингибитора ФРЭС при диабетической ретинопатии или кровоизлиянии в стекловидное тело или связанной с диабетом слепоте) риск значительно снижался в получавшей линаглиптин группе по сравнению с группой, получавшей плацебо. Различие было обусловлено главным образом меньшей частотой случаев прогрессирования альбуминурии в получавшей линаглиптин группе.

Для конечных точек составного микрососудистого исхода 2 и 3, с применением снижения рСКФ на 40 % и 30 %, соответственно, риск также значительно снижался в получавшей линаглиптин группе по сравнению с группой, получавшей плацебо. Эти различия также были обусловлены меньшей частотой случаев прогрессирования альбуминурии в получавшей линаглиптин группе.

#### Связанные с альбуминурией результаты

Для конечной точки прогрессирования альбуминурии риск значительно снижался в получавшей линаглиптин группе по сравнению с группой, получавшей плацебо. Новые случаи микро- и макроальбуминурии были

согласующимися по направлению с прогрессированием альбуминурии, при большем снижении, наблюдаемом у пациентов с уже имеющейся альбуминурией или уже имеющейся болезнью почек. Статистически и клинически значимое снижение UACR наблюдали в получавшей линаглиптин группе до 132-й недели по сравнению с плацебо, и более значительный эффект наблюдали у пациентов с ранее диагностированной болезнью почек на исходном уровне. Также оценивали конечные точки изменений рСКФ со временем и перехода к статусу хронической болезни почек (ХБП), и клинически значимых различий между экспериментальными группами не наблюдали.

#### 10 Другие результаты третичных конечных точек

Конечные точки тромбоза стента, госпитализации с периферической васкуляризацией и связанные с ретинопатией конечные точки не продемонстрировали значительных различий между получавшими линаглиптин и плацебо экспериментальными группами.

#### 15 Другие конечные точки

Различие между экспериментальными группами в изменениях HbA1c относительно исходного значения со временем были значительными до визита на 132-й неделе. Пропорция пациентов, достигших гликемического контроля к завершающему визиту исследования без дополнительного антидиабетического медикаментозного лечения или увеличения фонового антидиабетического медикаментозного лечения, был значительно больше в получавшей линаглиптин группе, чем в группе плацебо. Подобную картину наблюдали в отношении пропорции пациентов, достигших гликемического контроля в конце исследования независимо от антидиабетического медикаментозного лечения (линаглиптин: 1012 пациента [29,0 %], плацебо: 685 пациентов [19,7 %]). Подобную картину наблюдали для глюкозы в плазме натощак (FPG), со значительными различиями, наблюдаемыми между экспериментальными группами до 84-й минуты.

Клинически значимых различий между экспериментальными группами не наблюдали для изменений массы тела или окружности талии в течение исследования. У пациентов без применения инсулина на исходном уровне время до начала усиления или начала применения инсулина позже наступало у пациентов, получавших линаглиптин, чем у пациентов, получавших плацебо.

### Выводы:

В этом испытании оценивали влияние линаглиптина на сердечно-сосудистые и почечные исходы у пациентов с диабетом 2 типа, которые были подвержены высокому сердечно-сосудистому риску. В отличие от других  
5  
завершенных исследований сердечно-сосудистых исходов с применением ингибиторов DPP-4, это испытание включало особенно высокую долю пациентов с ранее диагностированной болезнью почек помимо тех, у кого было диагностировано макрососудистое заболевание, что позволяло исследовать популяцию, особенно уязвимую перед сердечно-сосудистыми и связанными с  
10  
почками явлениями. В этом исследовании линаглиптин продемонстрировал не меньшую эффективность относительно плацебо при применении помимо стандарта лечения по времени до первого возникновения сердечно-сосудистой смерти, несмертельного МИ или несмертельного инсульта (3Р-ТНССЯ). Также не существовало повышенного риска госпитализации с сердечной  
15  
недостаточностью или любой другой сердечной недостаточности как конечной точки. Линаглиптин был сравним с плацебо по времени до первого возникновения почечной смерти, устойчивой ТХПН или устойчивому снижению на 40 % или более показателя рСКФ относительно исходного значения. Линаглиптин снижал альбуминурию, а также HbA1c, без повышения риска  
20  
гипогликемии. Линаглиптин в целом хорошо переносился, и профиль безопасности в этом исследовании соответствовал известному профилю лекарства. Таким образом, сердечно-сосудистая и почечная безопасность линаглиптина была продемонстрирована в популяции с высоким сердечно-сосудистым риском с устойчивой макрососудистой и/или ранее  
25  
диагностированной болезнью почек.

Еще более подробно:

Влияние линаглиптина на исходы сердечной недостаточности у пациентов с диабетом 2 типа и кардиоренальное заболевание в данном исследовании сердечно-сосудистых и почечных исходов

30  
Предпосылки и цели: Люди с диабетом 2 типа (T2D) подвержены повышенному риску госпитализации с сердечной недостаточностью (гСН), в частности, в условиях сопутствующего сердечно-сосудистого (CV) заболевания и/или болезни почек. Некоторые, хотя и не все, ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (DPP-4) связывают с повышенным риском гСН в

популяции с повышенным сердечно-сосудистым риском. В данном описании представлен анализ исходов сердечной недостаточности с ингибитором DPP-4 линаглиптином (LINA) по сравнению с плацебо (РВО) по результатам исследования сердечно-сосудистых и почечных исходов с оценкой сердечно-сосудистой безопасности и почечного микрососудистого исхода у пациентов с диабетом 2 типа с высоким риском сосудистых заболеваний, большого исследования сердечно-сосудистых исходов, в которые были включены участники с T2D с высоким риском гСН по причине сопутствующего сердечно-сосудистого заболевания и/или хронической болезни почек.

Материалы и способы: Люди с T2D и сопутствующим сердечно-сосудистым заболеванием и/или хронической болезнью почек рандомизированно распределяли по группам, получавшим LINA, 5 мг, или РВО раз в день (1:1), помимо стандарта лечения. Все гСН, сердечно-сосудистые исходы и смертельные случаи были подтверждены на центральном уровне, с анализами отдельных и составных связанных с СН исходов в сравнении LINA с плацебо. Сообщаемые исследователями связанные с СН неблагоприятные явления, независимо от того, подтверждены ли они экспертами, также подвергали анализу. Для анализов первых явлений использовали модель пропорциональных рисков Кокса с учетом региона и истории СН. Рецидивирующие явления гСН анализировали с использованием отрицательной биномиальной модели. Влияние LINA на гСН сравнивали по всем исходным подгруппам, включая историю СН, применение инсулина, возраст < или  $\geq 65$  лет, рСКФ < или  $\geq 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и географический регион.

Результаты: В это Исследование сердечно-сосудистых и почечных исходов было включено 6979 участников со средним возрастом 65,9 г., ИМТ 31,3 кг/м<sup>2</sup>, рСКФ 54,6 мл/мин/м<sup>2</sup> и HbA1c 8,0 %; 62,9 % мужчин; 58,5 % имели ишемическую болезнь сердца, и 26,8 % с СН в анамнезе. Средний период последующего наблюдения составлял 2,2 г. с завершенностью исследования и наличием жизненного статуса 98,6 % и 99,7 %, соответственно. LINA не влиял на риск времени до первого явления гСН (LINA 209/3494, 27,7/1000 пациенто-лет по сравнению с РВО 226/3485, 30,4/1000 пациенто-лет; HR 0,90 [95 % CI 0,74, 1,08]). Соответственно нейтральное влияние LINA по сравнению с РВО наблюдали по ряду отдельных и составных связанных с СН исходов, рецидивирующих явлений гСН и начала мочегонной терапии (Фигура 2, Влияние

LINA по сравнению с PBO на отдельные и составные связанных с СН исходов, рецидивирующих явлений гСН, начала мочегонной терапии и в целевых подгруппах.). По исследуемым подгруппам наблюдали неоднородность по применению инсулина на исходном уровне, причем LINA в результате  
 5 обеспечивал условно значимое снижение гСН среди тех, кто не принимал, в отличие от тех, кто принимал инсулин на исходном уровне ( $p$  взаимодей.=0,036), и по региону, с условно значимым снижением гСН после применения LINA в Северной Америке и Азии ( $p$  взаимодей.=0,037).

10 Заключение: В большом международном исследовании сердечно-сосудистых исходов у пациентов с T2D и сопутствующим сердечно-сосудистым заболеванием и/или хронической болезнью почек линаглиптин не повышал риск гСН или других связанных с СН исходов, в том числе среди участников с наличием или отсутствием в анамнезе СН.

Также, еще более подробно:

15 Влияние линаглиптина на почечные и сердечно-сосудистые исходы у пациентов с диабетом 2 типа и болезнью почек в данном Исследовании сердечно-сосудистых и почечных исходов

20 Предпосылки: Диабет 2 типа (T2D) является распространенной причиной конечной стадии болезни почек (ESKD), поэтому влияние глюкозопонижающей терапии на почечные исходы представляет большой интерес, в особенности у людей с ХБП.

Способы: В данное исследование сердечно-сосудистых и почечных исходов рандомизированно были включены люди с T2D и i) сопутствующим сердечно-сосудистым заболеванием с  $UACR > 30$  мг/г или ii) диагностированной ХБП (т. е.,  
 25 СКФ  $< 45$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и/или  $UACR > 200$  мг/г) для получения ингибитора DPP-4 линаглиптина (5 мг) или плацебо раз в день в двойном слепом режиме. Первичной сердечно-сосудистой конечной точкой было ЗР-ТНССЯ, также с оценкой основной вторичной почечной конечной точки (подтвержденной ESKD, почечной смерти или устойчивого снижения на  $\geq 40$  % рСКФ относительно  
 30 исходного значения) и других почечных исходов (включая альбуминурию и снижение рСКФ). Подгруппы оценивали по функции почек на исходном уровне ( $рСКФ \geq / < 45$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и  $рСКФ \geq / < 30, 45$  или  $60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>).

Результаты: 6979 участников (средний возраст 65,9 н., HbA1c 8,0 %, рСКФ 54,6 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, 43 % рСКФ  $\leq 45$ , и 80,3 %  $UACR > 30$  мг/г) из 660 центров

27 стран проходили наблюдение средней длительностью 2,2 г. Линаглиптин снижал прогрессирование альбуминурии и уровень альбуминурии; снижение рСКФ (Таблица 4) осталось без изменений. Показатели вторичной почечной конечной точки (HR 1,04 [0,89, 1,22]), почечной смерти или устойчивой ESKD (0,87 [0,69, 1,10]) и почечной смерти, устойчивой ESKD или устойчивого  $\geq$  удвоенного креатинина в сыворотке (0,92 [0,77, 1,11]), а также ЗР-ТНССЯ и госпитализации с сердечной недостаточностью (Таблица 4) также были подобными среди рандомизированных групп. Все исходы имели место при повышенном коэффициенте частоты заболеваний у пациентов со сниженной рСКФ, однако результаты были сопоставимы по всем подгруппам функции почек (общая неоднородность  $>0,1$ ).

Выводы: Линаглиптин замедлял прогрессирование альбуминурии, не влияя на долговременное снижение рСКФ или другие почечные исходы. Линаглиптин также продемонстрировал сердечно-сосудистую безопасность, в том числе у пациентов с поздней стадией ХБП, среди которых клинические подтверждения были особенно малочисленны.

Таблица 4:

|                                                     |                                                                                  |                         |                                 |                         |                         |                        |              |
|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|---------------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------------|--------------|
| Влияние на суррогатные параметры почек              | Линаглиптин                                                                      |                         | Плацебо                         |                         |                         |                        |              |
| Прогрессирование альбуминурии <sup>1</sup> (n=4291) | кол-во (%)                                                                       | Показ./100 пациенто-лет | кол-во (%)                      | Показ./100 пациенто-лет | HR прогрессирования     | Р-величина             |              |
|                                                     | 763 (35,3)                                                                       | 21,36                   | 819 (38,5)                      | 24,54                   | 0,86 (0,78, 0,95)       | 0,0034                 |              |
| Абсолютное изменение в UACR <sup>2</sup> , мг/г     | Исходный уровень, средн. (IQR)                                                   |                         |                                 |                         | Разница на 36-й неделе  | Разница на 84-й неделе | Р-величина   |
|                                                     | 158,41 (43,36, 684,07) (n=3258)                                                  |                         | 154,87 (42,48, 706,19) (n=3231) |                         | 0,87 (0,81, 0,93)       | 0,88 (0,82, 0,95)      | Оба p < 0,01 |
| Снижение рСКФ (МДБП), расчетн.±SE (n=6740)          | снижение рСКФ относительно исходного значения последнего показателя цикла / года |                         |                                 |                         | Различие между группами |                        |              |
|                                                     | -2,459±0,106                                                                     |                         | -2,284±0,108                    |                         | -0,175±0,151            |                        | 0,2485       |
| Влияние на сердечно-сосудистые и почечные исходы    | Линаглиптин (N = 3494)                                                           |                         | Плацебо (N = 3485)              |                         | HR (95 % CI)            | Р-величина             |              |
|                                                     | кол-во (%)                                                                       | Показ./100 пациенто-лет | кол-во (%)                      | Показ./100 пациенто-лет |                         |                        |              |
| ЗР-ТНССЯ (CV смерть, несмертельный                  | 434 (12,4)                                                                       | 4,69                    | 420 (12,1)                      | 5,63                    | 1,02 (0,89, 1,17)       | 0,7398                 |              |



1: изменение от нормоальбуминурии до микро- / макроальбуминурии или изменение от микроальбуминурии до макроальбуминурии.  
 2: ср. геом. отношение относительного изменения между группами линаглиптина и плацебо.  
 3: удвоение креатинина в сыворотке в сочетании с рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (МДБП).

Также, еще более подробно:

#### План исследования

План данного Исследования сердечно-сосудистых и почечных исходов ранее был описан (см. публикацию Rosenstock J, Perkovic V, Alexander J et al. Rationale, Cardiovasc Diabetol. 2018; 17:39, содержание которой включено в это описание). В общих чертах, это было рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование, проводимое в 660 центрах 27 стран, которое должно было продолжаться, пока по меньшей мере у 611 участников не отмечалось подтвержденное экспертами первичное событие исхода.

#### Участники исследования

К включению в исследование допускались взрослые субъекты с диабетом 2 типа, HbA1c 6,5-10,0 % включительно и высоким сердечно-сосудистым риском. Высокий риск определяли как i) высокий уровень альбуминурии (микро- или макроальбуминурии, определяемой как соотношение альбумин:креатинин в моче (UACR) > 30 мг/г или равноценный показатель) и диагностированное макрососудистое заболевание и/или ii) нарушение функции почек (рСКФ 45-75 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и UACR > 200 мг/г или равноценный показатель, или рСКФ 15-45 независимо от UACR). Критерии отбора по макрососудистому заболеванию основывались на задокументированной и подтвержденной истории инфаркта миокарда, заболевания коронарной артерии, инсульта, заболевания сонной артерии или заболевания периферических артерий. Исключались участники с абсолютной почечной недостаточностью (ESKD), определяемой как рСКФ < 15 или требовавшие поддерживающего диализа.

#### Процедуры исследования

Прошедших отбор субъектов рандомизировали в соотношении 1:1 по группам, получавшим раз в день в двойном слепом режиме 5 мг линаглиптина перорально или плацебо в соответствующем режиме. Назначение лечения определяли при помощи компьютерно-генерированной случайной последовательности со стратификацией по географическому региону (Северная

Америка, Латинская Америка, Европа [плюс Южная Африка] и Азия). После рандомизации участники возвращались к предусмотренным исследованием визитам через 12 недель, а затем каждые 24 недели до конца исследования. Окончательный контрольный визит планировали через 30 дней после окончания

5 лечения. С целью поддержания гликемического равновесия исследователи должны были отслеживать и применять дополнительные медикаментозные средства для гликемического контроля (за исключением ингибиторов DPP-4, агонистов рецептора GLP1 и ингибиторов SGLT2) в соответствии с

10 действующим стандартом лечения на протяжении всего исследования, независимо от назначения исследуемого лечения, которое продолжали применять в слепом режиме. Лечение других сердечно-сосудистых факторов риска было рекомендовано в соответствии с действующими указаниями и стандартами лечения. Пациенты, которые преждевременно прекратили

15 принимать исследуемые препараты, проходили дальнейшее наблюдение на подтверждение сердечно-сосудистых и основных вторичных почечных исходов, и предпринимались попытки сбора информации о жизненном статусе каждого рандомизированного пациента по завершении исследования, в соответствии с местными законами и нормами.

#### Исходы исследования

20 Первичный исход определяли как время до первого возникновения сердечно-сосудистой смерти, несмертельного инфаркта миокарда (МИ) или несмертельного инсульта (3-точечное основное неблагоприятное сердечно-сосудистое явление; ТНССЯ). Ключевой вторичный исход определяли как время до первого возникновения составного явления подтвержденной экспертами

25 почечной смерти, ESKD или устойчивого снижения рСКФ на  $\geq 40$  % относительно исходного значения. К другим исходам относятся время до госпитализации с сердечной недостаточностью, смерти по любой причине, составного явления почечной смерти или ESKD и микрососудистого составного

30 исхода, включающего альбуминурию, тяжелые почечные исходы и основные явления со стороны зрения. Дополнительными исходами были прогрессирование категории альбуминурии и изменение HbA1c относительно исходного значения. Безопасность оценивали на основе зафиксированных неблагоприятных явлений.

## Результаты

### Участники исследования

5 Был рандомизирован 6991 пациент, из которых 6979 получали по меньшей мере одну дозу исследуемого медикамента и были включены в первичный анализ. Всего 98,7 % участников завершили исследование, при этом 25,6 %  
10 пациентов преждевременно прекратили прием исследуемого препарата. По завершении исследования жизненный статус был в наличии для 99,7 % пациентов. Исходные клинические характеристики были сбалансированы между группами, и пациенты находились под надлежащим общим контролем в отношении сердечно-сосудистых и почечных факторов риска (Таблица 5): 57 %  
15 имели диагностированное сердечно-сосудистое заболевание, у 74 % была уже имеющаяся болезнь почек (определяемая как рСКФ  $<60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и/или UACR  $>300$  мг/г креатинина), и 33 % имели и сердечно-сосудистое заболевание, и болезнь почек. 15,2 % имели рСКФ  $<30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Средняя продолжительность лечения и наблюдения составляла 1,9 и 2,2 года, соответственно.

### Гликемический контроль

20 После 12 недель лечения скорректированная средняя разница в уровне гликозилированного гемоглобина у принимающих линаглиптин с плацебо-контролем составляла  $-0,51$  % (95 % CI от  $-0,55$  до  $-0,46$ ) (Фиг. 3A), с общей разницей на протяжении всего периода исследования  $-0,36$  % (95 % CI  $-0,42$ ,  $-0,29$ ; на основе взвешенных средних), без повышения общего риска гипогликемии (Фиг. 3B) и, несмотря на большее применение дополнительных глюкозопонижающих медикаментов (Фиг. 3C), в группе плацебо, в которой было  
25 больше пациентов, начинающих терапию или повышающих дозы уже существующей инсулиновой терапии (Фиг. 3D).

### Вес, кровяное давление, Х-ЛПНП

30 В целом изменения в весе, систолическом и диастолическом кровяном давлении и холестерин липопротеинов низкой / высокой плотности не имели различий между группами. Новые назначения понижающих кровяное давление лекарственных средств, антикоагулянтов или понижающих холестерин липопротеинов низкой плотности медикаментов были подобными между группами, получавшими линаглиптин и плацебо.

### Сердечно-сосудистые исходы и смертность

Первичное составное 3-точечное ТНССЯ имело место у 434/3494 (12,4 %) пациентов, рандомизированно зачисленных в группу, получавшую линаглиптин (5,77 на 100 человеко-лет) и 420/3485 (12,1 %) пациентов, рандомизированно зачисленных в группу, получавшую (5,63 на 100 человеко-лет). Линаглиптин демонстрировал не меньшую эффективность по сравнению с плацебо (HR 1,02 [95 % CI 0,89, 1,17],  $p_{\text{noninferiority}}=0,0002$ ; Таблица 6 и Фигура 4А), но не достигал большей эффективности ( $p=0,7398$ ). Предусмотренные анализы чувствительности первичного исхода дали непротиворечивые результаты. В целом риск первичного исхода был сходным по всем предусмотренным подгруппам (Таблица 7), кроме определенного указания на неоднородность для подгрупп, принимавших гликозилированный гемоглобин и блокаторы кальциевых каналов. Четырехточечное ТНССЯ имело место у 463/3493 (13,3 %) по сравнению с 459/3485 (13,2 %) в группах, получавших линаглиптин и плацебо, соответственно (HR 1,00 [95 % CI 0,88, 1,13],  $p=0,9598$ ). Подобным образом не наблюдалось значительных различий в риске отдельных составляющих исходов, включая сердечно-сосудистую смерть (Таблица 6; Фигура 4В). Смерть по любой причине случалась в сравнимых пропорциях среди участников, получавших линаглиптин (10,5 %, 4,69 на 100 человеко-лет) и плацебо (10,7 %, 4,80 на 100 пациенто-лет) (HR 0,98 [95 % CI 0,84, 1,13],  $p=0,7402$ ) (Таблица 6; Фигура 4С).

### Почечные и микрососудистые исходы

Основной вторичный почечный исход наблюдался в сравнимых пропорциях среди участников в группах, получавших линаглиптин (9,4 %, 4,89 на 100 человеко-лет) и плацебо (8,8 %, 4,66 на 100 пациенто-лет) (HR 1,04 [95 % CI 0,89, 1,22],  $p=0,62$ ) (Таблица 6, Фиг. 5А); предусмотренные анализы чувствительности и анализы в подгруппах продемонстрировали сходные результаты, кроме некоторых указаний на неоднородность в продолжительности диабета 2 типа; Таблица 8. Составное явление почечной смерти, устойчивая ESKD или устойчивое снижение на 50 % или более рСКФ показали сходные результаты (Таблица 6). Дополнительный исход "тяжелых почечных явлений", включая составное явление устойчивой ESKD или смерти вследствие болезни почек, также не имел статистических различий (3,9 %, 1,78 на 100 пациенто-лет

по сравнению с 4,4 %, 2,04 на 100 пациенто-лет; HR 0,87 [95 % CI 0,69, 1,10],  $p=0,24$  [Таблица 6, Фиг. 5B]).

5 Прогрессирование категории альбуминурии (т. е., изменение от нормоальбуминурии до микроальбуминурии, или изменение от микроальбуминурии до макроальбуминурии) случалось реже в группе, получавшей линаглиптин (763/2162 [35,3 %], 21,4 на 100 пациенто-лет), чем в группе, получавшей плацебо (819/2129 [38,5 %], 24,5 на 100 пациенто-лет); HR 0,86 (95 % CI 0,78, 0,95),  $p=0,0034$ . (Таблица 6, Фиг. 5C). Другой  
10 предустановленный микрососудистый составной исход, включая как почечные явления, так и основные явления со стороны зрения (почечная смерть, ESKD или устойчивое снижение на 50 % рСКФ, прогрессирование альбуминурии, лазерная коагуляция сетчатки или инъекция ингибитора ФРЭС при диабетической ретинопатии, кровоизлиянии в стекловидное тело или связанной с диабетом слепоте), случался реже среди участников, получавших линаглиптин, чем среди  
15 получавших плацебо (HR 0,86 [95 % CI 0,78, 0,95],  $p=0,0032$ ) (Таблица 6, Фигура 5D). Исходы со стороны зрения не имели статистических различий между группами, получавшими линаглиптин и плацебо (HR 0,73 [95 % CI 0,47, 1,12],  $p=0,1472$ ), Таблица 9, Таблица 10.

#### Сердечная недостаточность

20 Госпитализация с сердечной недостаточностью случалась у 209/3494 пациентов рандомизированно включенных в группу, получавшую линаглиптин (6,0 %; 2,77 на 100 человеко-лет), и у 226/3485 пациентов, рандомизированно включенных в группу, получавшую плацебо (6,5 %; 3,04 на 100 человеко-лет), без значительных различий между двумя экспериментальными группами (HR  
25 0,90 [95 % CI 0,74, 1,08],  $p=0,2635$ ) (Таблица 6; Фигура 4D). Предустановленные анализы чувствительности дали непротиворечивые результаты. Составной исход времени до первого явления сердечно-сосудистой смерти или госпитализации с сердечной недостаточностью случался у 406/3494 пациентов, рандомизированно включенных в группу, получавшую линаглиптин (11,6 %; 5,37 на 100 человеко-  
30 лет), и 422/3485 пациентов, рандомизированно включенных в группу, получавшую плацебо (12,1 %; 5,66 на 100 человеко-лет), также без значительных различий между двумя экспериментальными группами (HR 0,94 [95 % CI 0,82, 1,08],  $p=0,3881$ ).

Помимо отсутствия различий между группами линаглиптина и плацебо в составных исходах госпитализации с сердечной недостаточностью или смерти (406 против 422 явлений; HR 0,94, 95 % CI 0,82, 1,08), также не было различий между группами линаглиптина и плацебо в госпитализации с сердечной недостаточностью или смертности по любой причине (499 против 518 явлений; HR 0,95, 95 % CI 0,84, 1,07, отмеченных исследователями явлений сердечной недостаточности (243 против 271 явлений; HR 0,87 [0,73, 1,03]) или комбинации времени до первого возникновения отмеченных исследователями явлений или подтвержденной госпитализации с сердечной недостаточностью (305 против 326 явлений, HR 0,92 [0,79, 1,08])). В анализе рецидивирующих явлений совокупное количество явлений госпитализации с сердечной недостаточностью (первое + рецидивное) не имело различий между группами линаглиптина и плацебо (326 против 359 явлений; отношение рисков 0,94, 95 % CI 0,75, 1,25), и в целом 60 (1,7 %) участников в получавшей линаглиптин группе и 78 (2,2 %) в группе плацебо имели  $\geq 2$  явлений госпитализации с сердечной недостаточностью. Новое назначение петлевых диуретиков не имело различий между линаглиптином и плацебо (318/2530 против 324/2461 участников, HR 0,94, 95 % CI 0,81, 1,10), без различий в составном исходе нового назначения петлевых диуретиков или госпитализации с сердечной недостаточностью (330/2530 против 333/2461 участников, HR 0,95, 95 % CI 0,82, 1,11). Предусмотренные и ретроспективно определенные анализы чувствительности госпитализации с сердечной недостаточностью дали непротиворечивые результаты с первичным анализом.

Частота случаев госпитализации с сердечной недостаточностью имела существенные различия по подгруппам, определяемым исходными характеристиками (Таблица 11). Однако среди подгруппы участников с наличием или отсутствием в анамнезе сердечной недостаточности на исходном уровне не наблюдалось значительных различий между экспериментальными группами по госпитализации с сердечной недостаточностью ( $p$  взаимодей. 0,8104). Также мне наблюдалось неоднородность влияния рандомизированного назначения лечения по анамнезу сердечной недостаточности на исходном уровне для сердечно-сосудистой смерти ( $p$  взаимодей. 0,763), или первичного исхода 3-точечного ТНССЯ ( $p$  взаимодей. 0,9588).

Наблюдалась статистическая неоднородность влияния линаглиптина на гСН по некоторым анализируемым подгруппам (Таблица 11): по региону (Таблица 11); по применению инсулина на исходном уровне (Таблица 11); и по кровяному давлению на исходном уровне. Статистически значимый сниженный риск госпитализации с сердечной недостаточностью для линаглиптина по сравнению с плацебо наблюдали у субъектов из Северной Америки или Азии ( $p$  взаимодей.=0,0368) и у тех, кто не получал лечение инсулином на исходном уровне ( $p$  взаимодей.=0,0360). Кроме того, неоднородность влияния линаглиптина на госпитализацию с сердечной недостаточностью также наблюдалась по исходному систолическому кровяному давлению (SBP), со статистически сниженным риском госпитализации с сердечной недостаточностью при приеме линаглиптина по сравнению с плацебо в подгруппе с  $< 140$  мм рт.ст., но не у тех, кто имел  $SBP \geq 140$  мм рт.ст. ( $p$  взаимодей. 0,0060); однако значение  $p$  взаимодей. составляло 0,1113 для  $SBP <$  против  $\geq 160$  мм рт.ст. Частота явлений для госпитализации с сердечной недостаточностью была выше в 2,7 раза у участников в группах плацебо с ранее диагностированной болезнью почек (определяемой как  $рСКФ < 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и макроальбуминурия: 3,65 на 100-пациенто-лет против 1,37 при ее отсутствии) на исходном уровне, и в 4,2 раза у участников с низкой  $рСКФ$  ( $рСКФ < 30$ : 6,23 на 100-пациенто-годы против 1,47 с  $рСКФ \geq 60$ ), однако различия воздействия по группе лечения не отмечалось ( $p$  взаимодей.=0,3918 и 0,8827).

На исходном уровне LV EF было зафиксировано для 945 (13,5 %) участников в течение года перед рандомизацией (458 в группе линаглиптина и 487 в группе плацебо). Способы оценки EF были разными, но эхокардиография с большим отрывом была наиболее часто применяемым способом (90,2 %), и среднее количество дней между оценкой EF и рандомизацией составляло 127 и 153 дней, соответственно, в группах, получавших линаглиптин и плацебо. Среднее значение EF до рандомизации составляло 54 % в получавшей линаглиптин группе и 55 % в группе плацебо, с 31,9 % и 29,2 %, соответственно, при  $EF \leq 50$  % (среднее значение LV EF, соответственно,  $39,1 \pm 8,4$  % и  $39,2 \pm 7,6$  %), и всего 11,6 % и 11,7 % с  $EF \leq 40$  % (среднее значение LV EF, соответственно,  $29,7 \pm 6,4$  % и  $31,7 \pm 6,1$  %). Всего у участников с оценкой EF перед рандомизацией случилось 116 явлений госпитализации с сердечной недостаточностью. Среди участников с по меньшей мере одним явлением госпитализации с сердечной

недостаточностью среднее значение EF до рандомизации составляло  $46,1 \pm 13,8$  % против  $47,7 \pm 12,8$  % в группе линаглиптина по сравнению с группой плацебо, соответственно, тогда как соответствующее среднее значение до EF у субъектов без госпитализации с сердечной недостаточностью составляло  $54,7 \pm 11,8$  % и  $55,2 \pm 12,0$  %. Не наблюдалось неоднородности влияния линаглиптина на риск по значению EF до рандомизации, с распределением по EF  $<$  или  $\geq 50$  % для госпитализации с сердечной недостаточностью ( $p$  взаимодей.=0,141) в отношении составного исхода госпитализации с сердечной недостаточностью или сердечно-сосудистой смерти ( $p$  взаимодей.=0,158), или 3-точечного ТНССЯ ( $p$  взаимодей.=0,310).

#### Другие аспекты безопасности и неблагоприятные явления

Неблагоприятные явления, серьезные неблагоприятные явления и неблагоприятные явления, ведущие к прекращению применения исследуемого препарата, случались в сходной пропорции у пациентов, получавших линаглиптин или плацебо (Таблица 6). Наблюдался численный дисбаланс для пемфигоидных явлений (линаглиптин 7 [0,2 %] против 0 плацебо), повреждений кожи (линаглиптин 5 [0,2 %] по сравнению с плацебо 1 [ $<0,1$  %]) и подтвержденных экспертами явлений острого панкреатита (линаглиптин 9 [0,3 %] против плацебо 5 [0,1 %]). Подтвержденные экспертами явления хронического панкреатита случались со сходной частотой (линаглиптин 2 [0,1 %] по сравнению с плацебо 3 [0,1 %]).

Случаи злокачественности отмечались со сходной частотой в обеих группах (линаглиптин 116 [3,3 %] против плацебо 134 [3,8 %]). В целом зафиксированные явления рака поджелудочной железы были редки, хотя в численном выражении их было больше в группе линаглиптина (11 [0,3 %]), чем в группе, получавшей плацебо (4 [0,1 %]). Состоящая их специалистов по онкологии комиссия по оценке считала, что 1 случай в каждой группе лечения мог быть связан с лечением исследуемым препаратом.

Подтвержденные гипогликемические неблагоприятные явления (включая явления тяжелой гипогликемии) в целом случались в сходной пропорции в группах пациентов, получавших линаглиптин и плацебо (Таблица 6, Фиг. 3В). Численно более высокий показатель гипогликемия наблюдали в группе линаглиптина по сравнению с плацебо у пациентов, принимавших

сульфомочевину на исходном уровне, но не в других подгруппах с повышенным риском гипогликемии (Фигура 6).

Таблица 5: Исходные характеристики

|                                                | Линаглиптин<br>(n = 3494) | Плацебо<br>(n = 3485) | Всего<br>(n = 6979) |
|------------------------------------------------|---------------------------|-----------------------|---------------------|
| Возраст, лет                                   | 66,1±9,05                 | 65,6±9,14             | 65,9±9,10           |
| Мужчины, кол-во ( %)                           | 2148 (61,5)               | 2242 (64,3)           | 4390 (62,9)         |
| Раса, кол-во ( %)                              |                           |                       |                     |
| Европеоидная                                   | 2827 (80,9)               | 2769 (79,5)           | 5596 (80,2)         |
| Монголоидная                                   | 307 (8,8)                 | 333 (9,6)             | 640 (9,2)           |
| Экваториальная / афроамериканцы                | 194 (5,6)                 | 217 (6,2)             | 411 (5,9)           |
| Другие                                         | 166 (4,8)                 | 166 (4,8)             | 332 (4,8)           |
| Регион, кол-во ( %)                            |                           |                       |                     |
| Европа (вкл. Южную Африку)                     | 1473 (42,2)               | 1461 (41,9)           | 2934 (42,0)         |
| Латинская Америка                              | 1156 (33,1)               | 1154 (33,1)           | 2310 (33,1)         |
| Северная Америка                               | 593 (17,0)                | 587 (16,8)            | 1180 (16,9)         |
| Азия                                           | 272 (7,8)                 | 283 (8,1)             | 555 (8,0)           |
| Статус курения, кол-во ( %)                    |                           |                       |                     |
| Никогда не курившие                            | 1897 (54,3)               | 1856 (53,3)           | 3753 (53,8)         |
| Бывшие курильщики                              | 1231 (35,2)               | 1276 (36,6)           | 2507 (35,9)         |
| Курящие в настоящее время                      | 362 (10,4)                | 350 (10,0)            | 712 (10,2)          |
| Потерянные                                     | 4 (0,1)                   | 3 (0,1)               | 7 (0,1)             |
| История сердечной недостаточности, кол-во ( %) | 952 (27,2)                | 921 (26,4)            | 1873 (26,8)         |
| Ишемическая болезнь сердца, кол-во ( %)        | 2029 (58,1)               | 2052 (58,9)           | 4081 (58,5)         |
| История гипертонии, кол-во ( %)                | 3171 (90,8)               | 3178 (91,2)           | 6349 (91,0)         |
| Предсердная фибрилляция, кол-во ( %)           | 319 (9,1)                 | 354 (10,2)            | 673 (9,6)           |
| рСКФ (МДБП), мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>        | 54,7±25,09                | 54,5±24,92            | 54,6±25,00          |
| рСКФ (МДБП), кол-во ( %)                       |                           |                       |                     |
| ≥90 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>                 | 363 (10,4)                | 365 (10,5)            | 728 (10,4)          |
| ≥60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>                 | 1294 (37,0)               | 1337 (38,4)           | 2631 (37,7)         |
| ≥45–<60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>             | 690 (19,7)                | 658 (18,9)            | 1348 (19,3)         |
| ≥30–<45 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>             | 994 (28,4)                | 944 (27,1)            | 1938 (27,8)         |
| <30 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>                 | 516 (14,8)                | 546 (15,7)            | 1062 (15,2)         |
| UACR, мг/г, среднее (25-й–75-й процентиль)     | 162 (43–700)              | 162 (44–750)          | 162 (44–728)        |
| UACR, кол-во ( %)*                             |                           |                       |                     |
| <30 мг/г                                       | 696 (20,0)                | 696 (20,0)            | 1392 (19,9)         |
| 30–300 мг/г                                    | 1463 (41,9)               | 1431 (41,1)           | 2894 (41,5)         |
| >300 мг/г                                      | 1333 (38,2)               | 1357 (38,9)           | 2690 (38,5)         |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>                         | 31,24±5,29                | 31,31±5,37            | 31,27±5,33          |
| HbA1c, %                                       | 7,94±1,00                 | 7,96±1,01             | 7,95±1,01           |
| Глюкоза в плазме натощак, мг/дл                | 151,2±45,95               | 151,2±45,95           | 151,2±45,95         |
| Продолжительность диабета, лет                 | 14,97±9,64                | 14,53±9,25            | 14,75±9,45          |
| Систолическое кровяное давление, мм рт.ст.     | 140,4±17,7                | 140,6±18,0            | 140,5±17,9          |
| Диастолическое кровяное давление, мм рт.ст.    | 77,8±10,5                 | 77,9±10,4             | 77,8±10,5           |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Линаглиптин<br>(n = 3494)     | Плацебо<br>(n = 3485)         | Всего<br>(n = 6979)           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| Сердечный ритм, уд/мин, средн. $\pm$ SD                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 69,8 $\pm$ 12,2               | 69,8 $\pm$ 12,3               | 69,8 $\pm$ 12,2               |
| Общий холестерин, ммоль/л (мг/дл)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 4,5 $\pm$ 1,3 (173 $\pm$ 49)  | 4,4 $\pm$ 1,2 (171 $\pm$ 47)  | 4,5 $\pm$ 1,3 (172 $\pm$ 48)  |
| Холестерин ЛПНП, ммоль/л (мг/дл)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 2,4 $\pm$ 1,0 (92 $\pm$ 40)   | 2,3 $\pm$ 1,0 (91 $\pm$ 39)   | 2,4 $\pm$ 1,0 (91 $\pm$ 40)   |
| Холестерин ЛПВП, ммоль/л (мг/дл)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 1,2 $\pm$ 0,3 (45 $\pm$ 13)   | 1,2 $\pm$ 0,3 (44 $\pm$ 13)   | 1,2 $\pm$ 0,3 (45 $\pm$ 13)   |
| Триглицериды, ммоль/л (мг/дл)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 2,1 $\pm$ 1,5 (190 $\pm$ 136) | 2,1 $\pm$ 1,5 (187 $\pm$ 130) | 2,1 $\pm$ 1,5 (188 $\pm$ 133) |
| Глюкозопонижающая терапия, кол-во ( %)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                               |                               | 6802 (97,4)                   |
| Метформин                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 1881 (53,8)                   | 1927 (55,3)                   | 3808 (54,6)                   |
| Сульфомочевина                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 1102 (31,5)                   | 1140 (32,7)                   | 2224 (32,1)                   |
| Инсулин                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 2056 (58,8)                   | 1995 (57,2)                   | 4051 (58,0)                   |
| Гипотензивные средства, кол-во ( %)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                               |                               |                               |
| Ингибиторы АПФ или БРА                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 2860 (81,9)                   | 2798 (80,3)                   | 5658 (81,1)                   |
| $\beta$ -блокаторы                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 2080 (59,5)                   | 2073 (59,5)                   | 4153 (59,5)                   |
| Диуретики                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 1892 (54,1)                   | 1936 (55,6)                   | 3828 (54,9)                   |
| Антагонисты кальция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 1433 (41,0)                   | 1446 (41,5)                   | 2879 (41,3)                   |
| Аспирин, кол-во ( %)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 2166 (62,0)                   | 2178 (62,5)                   | 4344 (62,2)                   |
| Статины, кол-во ( %)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 2495 (71,4)                   | 2523 (72,4)                   | 5018 (71,9)                   |
| Данные указываются как среднее значение $\pm$ SD, если специально не указано иного. □: Американские индейцы / Коренные жители Аляски или коренные жители Гавайских островов / другие жители тихоокеанских островов<br>* UACR: Данные отсутствуют для 3 (0,0 %) пациентов: 2 (0,1 %) линаглиптин и 1 (0,0 %) плацебо.<br>АПФ – ангиотензин-превращающий фермент, БРА – блокатор рецепторов ангиотензина, ИМТ – индекс массы тела, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации, HbA1c – гликозилированный гемоглобин A1c, ЛПВП – липопротеин высокой плотности, LDL – липопротеин низкой плотности, МДБП – модификация диеты при болезни почек, исследуемое равенство, UACR – соотношение альбумин / креатинин в моче. |                               |                               |                               |

Таблица 6: Сердечно-сосудистые исходы, почечные исходы, неблагоприятные явления и гипогликемические явления

|                                                                                                                     | Линаглиптин<br>(N = 3494) |                                 | Плацебо<br>(N = 3485) |                                 | Отношение<br>рисков<br>(95% CI)* | Р-<br>величина |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------------|-----------------------|---------------------------------|----------------------------------|----------------|
|                                                                                                                     | кол-во<br>(%)             | Показ./1000<br>пациенто-<br>лет | кол-во<br>(%)         | Показ./1000<br>пациенто-<br>лет |                                  |                |
| Сердечно-сосудистые исходы, смертность и сердечная недостаточность                                                  |                           |                                 |                       |                                 |                                  |                |
| Серд.-сосуд.<br>смерть, несм.<br>инфаркт миокарда<br>или несм. инсульт<br>(3-точечное<br>ТНССЯ):<br>первичный исход | 434<br>(12,4)             | 57,7                            | 420<br>(12,1)         | 56,3                            | 1,02 (0,89,<br>1,17)             |                |

[illegible]

|                                                                                                                                                                        | Линаглиптин<br>(N = 3494) |                                 | Плацебо<br>(N = 3485) |                                 | Отношение<br>рисков<br>(95% CI)* | Р-<br>величина |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------------|-----------------------|---------------------------------|----------------------------------|----------------|
|                                                                                                                                                                        | кол-во<br>(%)             | Показ./1000<br>пациенто-<br>лет | кол-во<br>(%)         | Показ./1000<br>пациенто-<br>лет |                                  |                |
| Почечная смерть,<br>уст. ESKD или уст.<br>снижение на 40 %<br>или более<br>показателя рСКФ<br>отн. исх. значения<br>(сост. почечный<br>исход): ключевой<br>втор. Исход | 327 (9,4)                 | 48,9                            | 306 (8,8)             | 46,6                            | 1,04 (0,89,<br>1,22)             | 0,6164         |
| Почечная смерть<br>ESKD                                                                                                                                                | 1 (0,03)                  |                                 | 1 (0,03)              |                                 |                                  |                |
| Устойчив.<br>снижение на 40 %<br>или более рСКФ                                                                                                                        | 63 (1,8)                  |                                 | 64 (1,8)              |                                 |                                  |                |
|                                                                                                                                                                        | 263 (7,5)                 |                                 | 241 (6,9)             |                                 |                                  |                |
| Почечная смерть,<br>уст. ESKD или уст.<br>сниж. на 50 % или<br>более рСКФ<br>относительно<br>исходного<br>значения                                                     |                           |                                 |                       |                                 | 0,98 (0,82,<br>1,18)             | 0,871          |
| Почечная смерть<br>или устойчивая<br>ESKD                                                                                                                              | 136 (3,9)                 | 17,8                            | 154 (4,4)             | 20,4                            | 0,87 (0,69,<br>1,10)             | 0,2371         |
| Прогрессирование<br>альбуминурии                                                                                                                                       | 763<br>(35,3)             | 213,6                           | 819<br>(38,5)         | 245,4                           | 0,86 (0,78,<br>0,95)             | 0,0034         |
| Сост.<br>микрососудистый<br>конечный<br>результат*                                                                                                                     | 785<br>(36,3)             | 221,4                           | 843<br>(39,6)         | 254,2                           | 0,86 (0,78,<br>0,95)             | 0,0032         |
| Сост. офтальм.<br>конечная точка                                                                                                                                       | 36 (1,0)                  | 4,7                             | 49 (1,4)              | 6,5                             | 0,73 (0,47,<br>1,12)             | 0,1472         |
| Неблагоприятные явления                                                                                                                                                |                           |                                 |                       |                                 |                                  |                |
|                                                                                                                                                                        | Линаглиптин<br>(n=3494)   |                                 | Плацебо<br>(n=3485)   |                                 |                                  |                |
|                                                                                                                                                                        | N                         | %                               | N                     | %                               |                                  |                |
| Любые неблаг.<br>явления                                                                                                                                               | 2697                      | 77,2                            | 2723                  | 78,1                            |                                  |                |
| Серьезн. небл.<br>явления                                                                                                                                              | 1293                      | 37,0                            | 1343                  | 38,5                            |                                  |                |
| Неблаг. явления,<br>приведш. к<br>прекращ.                                                                                                                             | 359                       | 10,3                            | 402                   | 11,5                            |                                  |                |
| Аллергич.<br>реакции <sup>§</sup> , все<br>неблаг. явления                                                                                                             | 114                       | 3,3                             | 109                   | 3,1                             |                                  |                |

|                                                                                                                       | Линаглиптин<br>(N = 3494) |                                 | Плацебо<br>(N = 3485) |                                 | Отношение<br>рисков<br>(95% CI)* | Р-<br>величина |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------------|-----------------------|---------------------------------|----------------------------------|----------------|
|                                                                                                                       | кол-во<br>(%)             | Показ./1000<br>пациенто-<br>лет | кол-во<br>(%)         | Показ./1000<br>пациенто-<br>лет |                                  |                |
| Явл. ангионевр.<br>отека с сопутств.<br>АПФ/БРА на<br>исходном уровне                                                 | 13                        | 0,45                            | 16                    |                                 |                                  | 0,57           |
| Пемфигоид                                                                                                             | 7                         | 0,2                             | 0                     |                                 |                                  | 0,0            |
| Повреждения<br>кожи                                                                                                   | 5                         | 0,1                             | 1                     |                                 |                                  | <0,1           |
| Острый<br>панкреатит,<br>подтвержд.<br>экспертами                                                                     | 9 <sup>1</sup>            | 0,3                             | 5                     |                                 |                                  | 0,1            |
| Хронич.<br>панкреатит,<br>подтвержд.<br>экспертами                                                                    | 2                         | 0,1                             | 3                     |                                 |                                  | 0,1            |
| Все виды рака                                                                                                         | 116                       | 3,3                             | 134                   |                                 |                                  | 3,8            |
| Рак толстой кишки                                                                                                     | 6                         | 0,2                             | 8                     |                                 |                                  | 0,2            |
| Рак<br>поджелудочной<br>железы <sup>2</sup>                                                                           | 11                        | 0,3                             | 4                     |                                 |                                  | 0,1            |
| ак желудка                                                                                                            | 0                         | 0,0                             | 3                     |                                 |                                  | 0,1            |
| Гипогликемические явления                                                                                             |                           |                                 |                       |                                 |                                  |                |
| Отмеч.<br>исследователя-ми<br>гипогликемия                                                                            | 1036                      | 29,7                            | 1024                  |                                 |                                  | 29,4           |
| Подтв.<br>гипогликемич.<br>неблаг. явления с<br>глюк. в плазме <54<br>мг/дл или<br>серьезное<br>явление <sup>†*</sup> | 557                       | 15,9                            | 572                   |                                 |                                  | 16,4           |
| Серьезное<br>явление <sup>†</sup>                                                                                     | 106                       | 3,0                             | 108                   |                                 |                                  | 3,1            |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Линаглиптин<br>(N = 3494) |                                 | Плацебо<br>(N = 3485) |                                 | Отношение<br>рисков<br>(95% CI)* | Р-<br>величина |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------------|-----------------------|---------------------------------|----------------------------------|----------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | кол-во<br>(%)             | Показ./1000<br>пациенто-<br>лет | кол-во<br>(%)         | Показ./1000<br>пациенто-<br>лет |                                  |                |
| HR на основе анализов регрессии Кокса у пациентов, получавших ≥1 дозы исследуемого медикамента.                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                           |                                 |                       |                                 |                                  |                |
| *: Время до первой почечной смерти, ESKD, устойчивое снижение > 50 % рСКФ, прогрессирование альбуминурии, фотокоагуляция сетчатки или терапия с инъекцией ингибитора ФРЭС при диабетической ретинопатии, кровоизлиянии в стекловидное тело или связанной с диабетом слепоте.                                                                                                             |                           |                                 |                       |                                 |                                  |                |
| □: Время до первого применения терапии с лазерной коагуляцией сетчатки или лечения с интравитреальной(ыми) инъекцией(ями) в рамках терапии с применением ингибитора ФРЭС при диабетической ретинопатии или кровоизлиянии в стекловидное тело или связанной с диабетом слепоте.                                                                                                           |                           |                                 |                       |                                 |                                  |                |
| Неблагоприятные явления классифицируют на основе MedDRA, версия 20.1, и к ним относятся неблагоприятные явления у пациентов, получавших ≥1 дозы исследуемого медикамента, до ≤7 дней после последнего приема исследуемых препаратов, за исключением панкреатита и видов рака, включающих все явления у пациентов, получавших ≥1 дозы исследуемого медикамента до окончания исследования. |                           |                                 |                       |                                 |                                  |                |
| 1: n=2 (0,1 %) смертельные случаи панкреатита                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                           |                                 |                       |                                 |                                  |                |
| 2: подтверждено экспертами                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                           |                                 |                       |                                 |                                  |                |
| §: На основе 276 предпочтительных терминов MedDRA 20.1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                           |                                 |                       |                                 |                                  |                |
| ‡: Требуется помощи другого человека для активного введения углевода, глюкагона, или других реанимационных действий.                                                                                                                                                                                                                                                                     |                           |                                 |                       |                                 |                                  |                |

Таблица 7: Соотношение рисков для первичного исхода (3-точечное ТНССЯ) в подгруппах

|                                    | Пациенты с явлением /<br>пациенты после анализа |          | Отношение<br>рисков | (95 % CI)  |
|------------------------------------|-------------------------------------------------|----------|---------------------|------------|
|                                    | Линаглиптин                                     | Плацебо  |                     |            |
| Все пациенты                       | 434/3493                                        | 420/3485 | 1,02                | 0,89, 1,17 |
| Возраст <sup>a</sup>               |                                                 |          |                     |            |
| <65 лет                            | 154/1467                                        | 140/1501 | 1,11                | 0,89, 1,40 |
| $\geq 65$ лет                      | 280/2027                                        | 280/1984 | 0,97                | 0,82, 1,15 |
| Пол                                |                                                 |          |                     |            |
| Мужской                            | 282/2148                                        | 276/2242 | 1,06                | 0,90, 1,25 |
| Женский                            | 152/1346                                        | 144/1243 | 0,96                | 0,77, 1,21 |
| Раса                               |                                                 |          |                     |            |
| Европейская                        | 340/2827                                        | 341/2769 | 0,97                | 0,83, 1,13 |
| Монголоидная                       | 40/307                                          | 40/333   | 1,09                | 0,70, 1,70 |
| Экваториальная /<br>афроамериканцы | 31/194                                          | 27/217   | 1,30                | 0,78, 2,18 |
| Другие                             | 23/166                                          | 12/166   | 1,86                | 0,93, 3,75 |
| Этническая принадлежность          |                                                 |          |                     |            |
| Латиноамериканцы                   | 143/1227                                        | 130/1274 | 1,13                | 0,89, 1,43 |
| Не латиноамериканцы                | 291/2267                                        | 290/2211 | 0,97                | 0,83, 1,14 |
| Регион <sup>b</sup>                |                                                 |          |                     |            |
| Европа + Южная Африка              | 182/1473                                        | 196/1461 | 0,92                | 0,75, 1,12 |
| Северная Америка                   | 91/593                                          | 72/587   | 1,25                | 0,92, 1,71 |
| Латинская Америка                  | 132/1156                                        | 119/1154 | 1,10                | 0,86, 1,40 |
| Азия                               | 29/272                                          | 33/283   | 0,90                | 0,55, 1,48 |

|                                                                                   | Пациенты с явлением /<br>пациенты после анализа |          | Отношение<br>рисков | (95 % CI)  |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|----------|---------------------|------------|
|                                                                                   | Линаглиптин                                     | Плацебо  |                     |            |
| Гликозилированный гемоглобин*                                                     |                                                 |          |                     |            |
| <8,0 %                                                                            | 229/1915                                        | 243/1855 | 0,90                | 0,75, 1,08 |
| ≥8,0 %                                                                            | 205/1579                                        | 177/1630 | 1,20                | 0,98, 1,46 |
| Индекс массы тела                                                                 |                                                 |          |                     |            |
| <30 кг/м <sup>2</sup>                                                             | 191/1516                                        | 189/1517 | 0,98                | 0,80, 1,20 |
| ≥30 кг/м <sup>2</sup>                                                             | 243/1978                                        | 230/1965 | 1,06                | 0,89, 1,27 |
| Контроль кровяного давления <sup>c</sup>                                          |                                                 |          |                     |            |
| SBP ≥140 мм рт.ст. или DBP ≥90 мм рт.ст.                                          | 249/1800                                        | 231/1834 | 1,11                | 0,93, 1,33 |
| SBP <140 мм рт.ст. и DBP <90 мм рт.ст.                                            | 185/1694                                        | 189/1651 | 0,93                | 0,76, 1,14 |
| Расчетная скорость клубочковой фильтрации <sup>d</sup>                            |                                                 |          |                     |            |
| ≥60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>                                                    | 103/1294                                        | 110/1337 | 0,96                | 0,73, 1,25 |
| от ≥45 до <60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>                                          | 81/690                                          | 69/658   | 1,12                | 0,81, 1,54 |
| от ≥30 до <45 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>                                          | 149/994                                         | 133/944  | 1,07                | 0,84, 1,35 |
| <30 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>                                                    | 101/516                                         | 108/546  | 0,97                | 0,74, 1,27 |
| Соотношение альбумин / креатинин в моче                                           |                                                 |          |                     |            |
| <30 мг/г                                                                          | 67/696                                          | 60/696   | 1,10                | 0,78, 1,56 |
| от 30 до 300 мг/г                                                                 | 158/1463                                        | 160/1431 | 0,95                | 0,77, 1,19 |
| >300 мг/г                                                                         | 208/1333                                        | 199/1357 | 1,06                | 0,88, 1,29 |
| Метформин                                                                         |                                                 |          |                     |            |
| Нет                                                                               | 242/1613                                        | 230/1558 | 1,02                | 0,85, 1,22 |
| Да                                                                                | 192/1881                                        | 190/1927 | 1,02                | 0,83, 1,25 |
| Доза метформина                                                                   |                                                 |          |                     |            |
| ≤1500 мг                                                                          | 81/787                                          | 80/792   | 1,02                | 0,75, 1,39 |
| >1500 мг                                                                          | 111/1094                                        | 110/1135 | 1,02                | 0,78, 1,33 |
| Без метформина                                                                    | 242/1613                                        | 230/1558 | 1,02                | 0,85, 1,22 |
| Сульфамочевина                                                                    |                                                 |          |                     |            |
| Нет                                                                               | 315/2392                                        | 314/2345 | 0,98                | 0,84, 1,14 |
| Да                                                                                | 119/1102                                        | 106/1140 | 1,15                | 0,88, 1,49 |
| Инсулин                                                                           |                                                 |          |                     |            |
| Нет                                                                               | 139/1487                                        | 159/1542 | 0,88                | 0,70, 1,11 |
| Да                                                                                | 295/2007                                        | 261/1943 | 1,10                | 0,93, 1,30 |
| Липид-понижающие препараты                                                        |                                                 |          |                     |            |
| Нет                                                                               | 95/871                                          | 99/839   | 0,90                | 0,68, 1,20 |
| Да                                                                                | 339/2623                                        | 321/2646 | 1,06                | 0,91, 1,24 |
| Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента / блокаторы рецепторов ангиотензина |                                                 |          |                     |            |
| Нет                                                                               | 89/634                                          | 101/687  | 0,93                | 0,70, 1,23 |
| Да                                                                                | 345/2860                                        | 319/2798 | 1,06                | 0,91, 1,23 |

|                                                                                                                | Пациенты с явлением /<br>пациенты после анализа |          | Отношение<br>рисков | (95 % CI)  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|----------|---------------------|------------|
|                                                                                                                | Линаглиптин                                     | Плацебо  |                     |            |
| Блокаторы кальциевых<br>каналцев (ССВ)*                                                                        |                                                 |          |                     |            |
| Нет                                                                                                            | 239/2061                                        | 256/2039 | 0,91                | 0,76, 1,08 |
| Да                                                                                                             | 195/1433                                        | 164/1446 | 1,21                | 0,98, 1,49 |
| Бета-блокаторы                                                                                                 |                                                 |          |                     |            |
| Нет                                                                                                            | 134/1414                                        | 152/1412 | 0,87                | 0,69, 1,09 |
| Да                                                                                                             | 300/2080                                        | 268/2073 | 1,11                | 0,95, 1,31 |
| Диуретики                                                                                                      |                                                 |          |                     |            |
| Нет                                                                                                            | 159/1602                                        | 134/1549 | 1,15                | 0,92, 1,45 |
| Да                                                                                                             | 275/1892                                        | 286/1936 | 0,97                | 0,82, 1,14 |
| Антитромбоцитарные<br>препараты                                                                                |                                                 |          |                     |            |
| Нет                                                                                                            | 125/1102                                        | 115/1084 | 1,10                | 0,85, 1,42 |
| Да                                                                                                             | 309/2392                                        | 305/2401 | 0,99                | 0,85, 1,16 |
| История сердечной<br>недостаточности                                                                           |                                                 |          |                     |            |
| Нет                                                                                                            | 275/2542                                        | 269/2564 | 1,02                | 0,86, 1,21 |
| Да                                                                                                             | 159/952                                         | 151/921  | 1,01                | 0,81, 1,27 |
| Продолжительность диабета<br>2 типа                                                                            |                                                 |          |                     |            |
| ≤ 5 лет                                                                                                        | 45/521                                          | 47/553   | 0,98                | 0,65, 1,48 |
| от >5 до <10 лет                                                                                               | 73/696                                          | 71/688   | 1,01                | 0,73, 1,40 |
| ≥10 лет                                                                                                        | 316/2277                                        | 302/2244 | 1,03                | 0,88, 1,20 |
| Прогноз ХБП по KDIGO <sup>e</sup>                                                                              |                                                 |          |                     |            |
| Низкий                                                                                                         | 11/232                                          | 11/252   | 1,13                | 0,49, 2,60 |
| Средний                                                                                                        | 61/766                                          | 68/795   | 0,89                | 0,63, 1,26 |
| Высокий                                                                                                        | 111/995                                         | 96/905   | 1,05                | 0,80, 1,38 |
| Очень высокий                                                                                                  | 250/1499                                        | 245/1533 | 1,04                | 0,87, 1,24 |
| Кардиоренальный риск по<br>комбинациям<br>макрососудистого<br>заболевания, альбуминурии<br>и рСКФ <sup>f</sup> |                                                 |          |                     |            |
| Кат. А                                                                                                         | 117/1361                                        | 120/1367 | 0,97                | 0,75, 1,25 |
| Кат. В                                                                                                         | 86/394                                          | 75/345   | 0,92                | 0,67, 1,25 |
| Кат. С                                                                                                         | 33/253                                          | 44/270   | 0,76                | 0,49, 1,20 |
| Кат. D                                                                                                         | 163/1153                                        | 147/1156 | 1,12                | 0,89, 1,40 |
| Кат. E                                                                                                         | 32/309                                          | 30/303   | 1,13                | 0,68, 1,85 |
| Кардиоренальный риск                                                                                           |                                                 |          |                     |            |
| Альбуминурия и ранее<br>диагностированное<br>макрососудистое<br>заболевание без рСКФ > 45<br>мл/мин/1,73 м2    | 117/1361                                        | 120/1367 | 0,97                | 0,75, 1,25 |

|                                                                                                                                                                                 | Пациенты с явлением /<br>пациенты после анализа |          | Отношение<br>рисков | (95 % CI)  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|----------|---------------------|------------|
|                                                                                                                                                                                 | Линаглиптин                                     | Плацебо  |                     |            |
| Альбуминурия и ранее<br>диагностированное<br>макрососудистое<br>заболевание плюс почечная<br>недостаточность (pСКФ 15 -<br><45 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> с любым<br>UACR мг/г) | 195/1462                                        | 177/1459 | 1,12                | 0,91, 1,37 |
| Альбуминурия и ранее<br>диагностированное<br>макрососудистое<br>заболевание плюс pСКФ 45-<br>75 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> с UACR<br>>200 мг/г                                  | 119/647                                         | 119/615  | 0,88                | 0,69, 1,14 |
| Устойчивое почечное<br>заболевание <sup>g</sup>                                                                                                                                 |                                                 |          |                     |            |
| Да                                                                                                                                                                              | 314/2109                                        | 296/2074 | 1,04                | 0,89, 1,22 |
| Нет                                                                                                                                                                             | 120/1385                                        | 124/1411 | 0,98                | 0,76, 1,25 |
| Диагностированное<br>макрососудистое<br>заболевание и<br>альбуминурия                                                                                                           |                                                 |          |                     |            |
| Да                                                                                                                                                                              | 236/2008                                        | 239/1982 | 0,94                | 0,79, 1,13 |
| Нет                                                                                                                                                                             | 198/1486                                        | 181/1503 | 1,13                | 0,92, 1,38 |
| Уже имеющаяся болезнь<br>почек (pСКФ < 60<br>мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> или<br>макроальбуминурия UACR<br>>300 мг/г)                                                             |                                                 |          |                     |            |
| Да                                                                                                                                                                              | 374/2606                                        | 348/2541 | 1,04                | 0,90, 1,21 |
| Нет                                                                                                                                                                             | 60/887                                          | 72/944   | 0,88                | 0,62, 1,24 |

Анализ регрессии Кокса у пациентов, получавших  $\geq 1$  дозы исследуемого медикамента. Факторы подгруппы были предустановленными для первичного исхода. \* $p < 0,05$  для критерия однородности различия между подгруппами в экспериментальной группе (критерий для группы по взаимодействию ковариат) без поправки на множественные критерии;  $p = 0,0403$  для ССВ,  $p = 0,0407$  для гликозилированного гемоглобина.

<sup>a</sup>: непротиворечивые результаты в дополнительных подгруппах предустановленного возраста <65, 65-75 и > 75 лет,

<sup>b</sup>: анализы дополнительной подгруппы по предустановленному региону (Япония, не Япония) включали недостаточное для анализа количество явлений,

<sup>c</sup>: непротиворечивые результаты в дополнительных подгруппах предустановленного кровяного давления: SBP < 140 и  $\geq 140$  мм рт.ст. и < 160 и  $\geq 160$  мм рт.ст.,

<sup>d</sup>: непротиворечивые результаты в дополнительных подгруппах по  
5 предустановленной pСКФ < 60 и  $\geq 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>,

<sup>e</sup>: Согласно критериям 2012 KDIGO; низкий риск, определяемый как pСКФ  $\geq 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и UACR <30 мг/г, умеренно повышенный риск, определяемый как pСКФ 45–59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и UACR <30 мг/г, или pСКФ  $\geq 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и UACR 30–300 мг/г, высокий риск, определяемый как pСКФ 30–  
10 44 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и UACR <30 мг/г, pСКФ 45–59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и UACR 30–300 мг/г, или pСКФ  $\geq 60$  и UACR >300 мг/г, очень высокий риск, определяемый как pСКФ <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> с любым UACR, pСКФ 30–44 и UACR 30–300 мг/г, или pСКФ 45–59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и UACR >300 мг/г,

<sup>f</sup>: А) альбуминурия и ранее диагностированное макрососудистое  
15 заболевание без подтверждения нарушения функции почек, Б) альбуминурия и ранее диагностированное макрососудистое заболевание плюс почечная недостаточность (pСКФ 15–<45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> с любым UACR мг/г), В) альбуминурия и ранее диагностированное макрососудистое заболевание плюс почечная недостаточность (pСКФ  $\geq 45$ –75 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> с UACR >200 мг/г), Г)  
20 нарушение функции почек (pСКФ 15–<45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> с любым UACR), Д) нарушение функции почек (pСКФ  $\geq 45$ –75 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> с UACR >200 мг/г),

<sup>g</sup>: пациенты в категории “да” соответствуют характеристикам любой из следующих категорий: альбуминурия и ранее диагностированное макрососудистое заболевание плюс почечная недостаточность (pСКФ 15 –  
25 <45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> с любым UACR), альбуминурия и ранее диагностированное макрососудистое заболевание плюс почечная недостаточность (pСКФ 45–75 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> с UACR >200 мг/г), нарушение функции почек (pСКФ 15– <45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> с любым UACR мг/г), нарушение функции почек (pСКФ 45–75 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> с UACR >200 мг/г).

Таблица 8: Соотношение рисков для основного вторичного почечного исхода в подгруппах

|                                                        | Пациенты с явлением /<br>пациенты после анализа |          | Отношение<br>рисков | (95 % CI)  |
|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|----------|---------------------|------------|
|                                                        | Линаглиптин                                     | Плацебо  |                     |            |
| Все пациенты                                           | 327/3493                                        | 306/3485 | 1,04                | 0,89, 1,22 |
| Возраст <sup>a</sup>                                   |                                                 |          |                     |            |
| <65 лет                                                | 180/1467                                        | 173/1501 | 1,05                | 0,85, 1,29 |
| ≥65 лет                                                | 147/2027                                        | 133/1984 | 1,05                | 0,83, 1,33 |
| Пол                                                    |                                                 |          |                     |            |
| Мужской                                                | 210/2148                                        | 189/2242 | 1,12                | 0,92, 1,36 |
| Женский                                                | 117/1346                                        | 117/1243 | 0,92                | 0,71, 1,19 |
| Раса                                                   |                                                 |          |                     |            |
| Европейская                                            | 237/2827                                        | 220/2769 | 1,03                | 0,86, 1,24 |
| Монголоидная                                           | 32/307                                          | 37/333   | 0,90                | 0,56, 1,44 |
| Экваториальная / афроамериканцы                        | 35/194                                          | 30/217   | 1,31                | 0,80, 2,13 |
| Другие                                                 | 23/166                                          | 19/166   | 1,16                | 0,63, 2,14 |
| Этническая принадлежность                              |                                                 |          |                     |            |
| Латиноамериканцы                                       | 156/1227                                        | 142/1274 | 1,10                | 0,88, 1,38 |
| Не латиноамериканцы                                    | 171/2267                                        | 164/2211 | 0,99                | 0,80, 1,23 |
| Регион <sup>b</sup>                                    |                                                 |          |                     |            |
| Европа + Южная Африка                                  | 98/1473                                         | 98/1461  | 0,96                | 0,72, 1,27 |
| Северная Америка                                       | 51/593                                          | 43/587   | 1,19                | 0,79, 1,78 |
| Латинская Америка                                      | 149/1156                                        | 134/1154 | 1,07                | 0,85, 1,36 |
| Азия                                                   | 29/272                                          | 31/283   | 0,96                | 0,58, 1,59 |
| Гликозилированный гемоглобин*                          |                                                 |          |                     |            |
| <8,0 %                                                 | 186/1915                                        | 158/1855 | 1,13                | 0,91, 1,40 |
| ≥8,0 %                                                 | 141/1579                                        | 148/1630 | 0,94                | 0,75, 1,19 |
| Индекс массы тела                                      |                                                 |          |                     |            |
| <30 кг/м <sup>2</sup>                                  | 162/1516                                        | 135/1517 | 1,14                | 0,91, 1,43 |
| ≥30 кг/м <sup>2</sup>                                  | 165/1978                                        | 171/1965 | 0,96                | 0,77, 1,19 |
| Контроль кровяного давления <sup>c</sup>               |                                                 |          |                     |            |
| SBP ≥140 мм рт.ст. или DBP ≥90 мм рт.ст.               | 222/1800                                        | 205/1834 | 1,08                | 0,89, 1,31 |
| SBP <140 мм рт.ст. и DBP <90 мм рт.ст.                 | 105/1694                                        | 101/1651 | 0,99                | 0,75, 1,30 |
| Расчетная скорость клубочковой фильтрации <sup>d</sup> |                                                 |          |                     |            |
| ≥60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>                         | 54/1294                                         | 38/1337  | 1,46                | 0,97, 2,21 |
| от ≥45 до <60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>               | 51/690                                          | 49/658   | 0,94                | 0,64, 1,39 |
| от ≥30 до <45 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>               | 89/994                                          | 86/944   | 0,95                | 0,70, 1,27 |
| <30 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>                         | 133/516                                         | 133/546  | 1,05                | 0,82, 1,33 |
| Соотношение альбумин / креатинин в моче                |                                                 |          |                     |            |
| <30 мг/г                                               | 22/696                                          | 16/696   | 1,46                | 0,77, 2,79 |
| от 30 до 300 мг/г                                      | 53/1463                                         | 38/1431  | 1,30                | 0,86, 1,98 |

|                                                                                             | Пациенты с явлением /<br>пациенты после анализа |          | Отношение<br>рисков | (95 % CI)  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|----------|---------------------|------------|
|                                                                                             | Линаглиптин                                     | Плацебо  |                     |            |
| >300 мг/г                                                                                   | 252/1333                                        | 251/1357 | 0,97                | 0,81, 1,15 |
| Метформин                                                                                   |                                                 |          |                     |            |
| Нет                                                                                         | 212/1613                                        | 203/1558 | 0,99                | 0,82, 1,20 |
| Да                                                                                          | 115/1881                                        | 103/1927 | 1,11                | 0,85, 1,44 |
| Доза метформина                                                                             |                                                 |          |                     |            |
| ≤1500 мг                                                                                    | 53/787                                          | 39/792   | 1,29                | 0,85, 1,95 |
| >1500 мг                                                                                    | 62/1094                                         | 64/1135  | 0,99                | 0,70, 1,40 |
| Без метформина                                                                              | 212/1613                                        | 203/1558 | 0,99                | 0,82, 1,20 |
| Сульфомочевина                                                                              |                                                 |          |                     |            |
| Нет                                                                                         | 252/2392                                        | 220/2345 | 1,10                | 0,92, 1,32 |
| Да                                                                                          | 75/1102                                         | 86/1140  | 0,87                | 0,64, 1,19 |
| Инсулин                                                                                     |                                                 |          |                     |            |
| Нет                                                                                         | 101/1487                                        | 94/1542  | 1,08                | 0,82, 1,43 |
| Да                                                                                          | 226/2007                                        | 212/1943 | 1,01                | 0,84, 1,22 |
| Липид-понижающие<br>препараты                                                               |                                                 |          |                     |            |
| Нет                                                                                         | 101/871                                         | 82/839   | 1,13                | 0,85, 1,52 |
| Да                                                                                          | 226/2623                                        | 224/2646 | 1,00                | 0,83, 1,20 |
| Ингибиторы ангиотензин-<br>превращающего фермента<br>/ блокаторы рецепторов<br>ангиотензина |                                                 |          |                     |            |
| Нет                                                                                         | 62/634                                          | 69/687   | 0,96                | 0,68, 1,36 |
| Да                                                                                          | 265/2860                                        | 237/2798 | 1,07                | 0,89, 1,27 |
| Блокаторы кальциевых<br>каналцев (ССВ)                                                      |                                                 |          |                     |            |
| Нет                                                                                         | 155/2061                                        | 147/2039 | 1,03                | 0,82, 1,29 |
| Да                                                                                          | 172/2860                                        | 159/2798 | 1,05                | 0,85, 1,31 |
| Бета-блокаторы                                                                              |                                                 |          |                     |            |
| Нет                                                                                         | 161/1414                                        | 142/1412 | 1,14                | 0,91, 1,42 |
| Да                                                                                          | 166/2080                                        | 164/2073 | 0,97                | 0,78, 1,20 |
| Диуретики                                                                                   |                                                 |          |                     |            |
| Нет                                                                                         | 129/1602                                        | 117/1549 | 1,06                | 0,82, 1,36 |
| Да                                                                                          | 198/1892                                        | 189/1936 | 1,04                | 0,85, 1,26 |
| Антитромбоцитарные<br>препараты                                                             |                                                 |          |                     |            |
| Нет                                                                                         | 131/1102                                        | 102/1084 | 1,25                | 0,97, 1,62 |
| Да                                                                                          | 196/2392                                        | 204/2401 | 0,94                | 0,77, 1,14 |
| История сердечной<br>недостаточности                                                        |                                                 |          |                     |            |
| Нет                                                                                         | 252/2542                                        | 230/2564 | 1,07                | 0,90, 1,28 |
| Да                                                                                          | 75/952                                          | 76/921   | 0,95                | 0,69, 1,31 |
| Продолжительность<br>диабета 2 типа*                                                        |                                                 |          |                     |            |
| ≤ 5 лет                                                                                     | 41/521                                          | 22/553   | 1,97                | 1,17, 3,30 |
| от >5 до <10 лет                                                                            | 56/699                                          | 55/688   | 0,94                | 0,65, 1,37 |
| ≥10 лет                                                                                     | 230/2277                                        | 229/2244 | 0,97                | 0,81, 1,17 |
| Прогноз ХБП по KDIGO <sup>е</sup>                                                           |                                                 |          |                     |            |
| Низкий                                                                                      | 8/232                                           | 2/252    | NC**                | NC**       |
| Средний                                                                                     | 14/766                                          | 17/795   | NC**                | NC**       |

|                                                                                                                                                               | Пациенты с явлением /<br>пациенты после анализа |          | Отношение<br>рисков | (95 % CI)  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|----------|---------------------|------------|
|                                                                                                                                                               | Линаглиптин                                     | Плацебо  |                     |            |
| Высокий                                                                                                                                                       | 57/995                                          | 37/905   | NC**                | NC**       |
| Очень высокий                                                                                                                                                 | 248/1499                                        | 250/1533 | NC**                | NC**       |
| Кардиоренальный риск по комбинациям макрососудистого заболевания, альбуминурия и рСКФ <sup>f</sup>                                                            |                                                 |          |                     |            |
| Кат. А                                                                                                                                                        | 38/1361                                         | 31/1367  | 1,22                | 0,76, 1,96 |
| Кат. В                                                                                                                                                        | 51/394                                          | 50/345   | 0,79                | 0,53, 1,16 |
| Кат. С                                                                                                                                                        | 23/253                                          | 15/270   | 1,53                | 0,80, 2,94 |
| Кат. D                                                                                                                                                        | 180/1153                                        | 176/1156 | 1,01                | 0,82, 1,24 |
| Кат. E                                                                                                                                                        | 35/309                                          | 33/303   | 1,04                | 0,64, 1,67 |
| Кардиоренальный риск                                                                                                                                          |                                                 |          |                     |            |
| Альбуминурия и ранее диагностированное макрососудистое заболевание без рСКФ > 45 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>                                                   | 38/1361                                         | 31/1367  | 1,22                | 0,76, 1,95 |
| Альбуминурия и ранее диагностированное макрососудистое заболевание плюс почечная недостаточность (рСКФ 15 - <45 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> с любым UACR мг/г) | 215/1462                                        | 209/1459 | 1,01                | 0,84, 1,23 |
| Альбуминурия и ранее диагностированное макрососудистое заболевание плюс рСКФ 45-75 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> с UACR >200 мг/г                                | 74/647                                          | 65/615   | 0,99                | 0,71, 1,38 |
| Устойчивое почечное заболевание <sup>g</sup>                                                                                                                  |                                                 |          |                     |            |
| Да                                                                                                                                                            | 289/2109                                        | 274/2074 | 1,00                | 0,85, 1,18 |
| Нет                                                                                                                                                           | 38/1385                                         | 32/1411  | 1,20                | 0,75, 1,91 |
| Диагностированное макрососудистое заболевание и альбуминурия                                                                                                  |                                                 |          |                     |            |
| Да                                                                                                                                                            | 112/2008                                        | 96/1982  | 1,11                | 0,85, 1,46 |
| Нет                                                                                                                                                           | 215/1486                                        | 210/1503 | 1,03                | 0,85, 1,24 |
| Уже имеющаяся болезнь почек (рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> или макроальбуминурия UACR >300 мг/г)                                                       |                                                 |          |                     |            |
| Да                                                                                                                                                            | 308/2606                                        | 291/2541 | 0,99                | 0,85, 1,17 |
| Нет                                                                                                                                                           | 19/887                                          | 15/944   | 1,36                | 0,69, 2,67 |

Анализ регрессии Кокса у пациентов, получавших  $\geq 1$  дозы исследуемого медикамента. Факторы подгруппы были предустановленными для первичного исхода. \* $p < 0,05$  для критерия однородности различия между подгруппами в экспериментальной группе (критерий для группы по взаимодействию ковариат) без поправки на множественные критерии;  $p = 0,0377$  для продолжительности диабета 2 типа.\*\*: NC – не вычисляли из-за малого количества явлений в некоторых подгруппах ( $< 14$ ).

<sup>a</sup>: непротиворечивые результаты в дополнительных подгруппах предустановленного возраста  $< 65$ ,  $65-75$  и  $> 75$  лет, <sup>b</sup>: анализы дополнительной подгруппы по предустановленному региону (Япония, не Япония) включали недостаточное для анализа количество явлений, <sup>c</sup>: непротиворечивые результаты в дополнительных подгруппах предустановленного кровяного давления: SBP  $< 140$  и  $\geq 140$  мм рт.ст. и  $< 160$  и  $\geq 160$  мм рт.ст., <sup>d</sup>: непротиворечивые результаты в дополнительных подгруппах по предустановленной рСКФ  $< 60$  и  $\geq 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, <sup>e</sup>: Согласно критериям 2012 KDIGO; низкий риск, определяемый как рСКФ  $\geq 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и UACR  $< 30$  мг/г, умеренно повышенный риск, определяемый как рСКФ  $45-59$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и UACR  $< 30$  мг/г, или рСКФ  $\geq 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и UACR  $30-300$  мг/г, высокий риск, определяемый как рСКФ  $30-44$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и UACR  $< 30$  мг/г, рСКФ  $45-59$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и UACR  $30-300$  мг/г, или рСКФ  $\geq 60$  и UACR  $> 300$  мг/г, очень высокий риск, определяемый как рСКФ  $< 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> с любым UACR, рСКФ  $30-44$  и UACR  $30-300$  мг/г, или рСКФ  $45-59$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и UACR  $> 300$  мг/г, <sup>f</sup>: А) альбуминурия и ранее диагностированное макрососудистое заболевание без подтверждения нарушения функции почек, Б) альбуминурия и ранее диагностированное макрососудистое заболевание плюс почечная недостаточность (рСКФ  $15-45$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> с любым UACR мг/г), В) альбуминурия и ранее диагностированное макрососудистое заболевание плюс почечная недостаточность (рСКФ  $\geq 45-75$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> с UACR  $> 200$  мг/г), Г) нарушение функции почек (рСКФ  $15-45$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> с любым UACR), Д) нарушение функции почек (рСКФ  $\geq 45-75$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> с UACR  $> 200$  мг/г), <sup>g</sup>: пациенты в категории “да” соответствуют характеристикам любой из следующих категорий: альбуминурия и ранее диагностированное макрососудистое заболевание плюс почечная недостаточность (рСКФ  $15-45$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> с любым UACR), альбуминурия и ранее диагностированное макрососудистое

заболевание плюс почечная недостаточность (pСКФ 45-75 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> с UACR >200 мг/г), нарушение функции почек (pСКФ 15- <45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> с любым UACR мг/г), нарушение функции почек (pСКФ 45-75 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> с UACR >200 мг/г).

5

Таблица 9: Распределение явлений, входящих в составной микрососудистый исход

|                                                                                                      | Линаглиптин<br>(n=3494) ( %) | Плацебо<br>(n=3485) ( %) |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|--------------------------|
| Количество пациентов                                                                                 | 785 (22,5)                   | 843 (24,2)               |
| Почечные компоненты                                                                                  |                              |                          |
| Пациенты с почечной смертью                                                                          | 0                            | 0                        |
| Пациенты с устойчивой ESKD                                                                           | 10 (0,3)                     | 8 (0,2)                  |
| Пациенты с устойчивым снижением pСКФ на >50 %                                                        | 21 (0,6)                     | 14 (0,4)                 |
| Пациенты с прогрессирующим альбуминурией                                                             | 745 (21,3)                   | 810 (23,2)               |
| Офтальмологические компоненты                                                                        |                              |                          |
| Пациенты с лазерной коагуляцией сетчатки или инъекцией ингибитора ФРЭС при диабетической ретинопатии | 8 (0,2)                      | 9 (0,3)                  |
| Пациенты с кровоизлиянием в стекловидное тело                                                        | 4 (0,1)                      | 5 (0,1)                  |
| Пациенты со связанной с диабетом слепотой                                                            | 0                            | 0                        |

Таблица 10: Распределение явлений входящих в составной офтальмологический исход

10

|                                                                    | Линаглиптин<br>(n=3494) ( %) | Плацебо<br>(n=3485) ( %) |
|--------------------------------------------------------------------|------------------------------|--------------------------|
| Количество пациентов                                               | 36 (1,0)                     | 49 (1,4)                 |
| Пациенты с лазерной коагуляцией сетчатки                           | 7 (0,2)                      | 11 (0,3)                 |
| Пациенты с инъекцией ингибитора ФРЭС при диабетической ретинопатии | 10 (0,3)                     | 11 (0,3)                 |
| Пациенты с кровоизлиянием в стекловидное тело                      | 18 (0,5)                     | 27 (0,8)                 |
| Пациенты со связанной с диабетом слепотой                          | 2 (0,1)                      | 2 (0,1)                  |

Таблица 11: Соотношение рисков госпитализации с сердечной недостаточностью в подгруппах

|                                                              | Пациенты с явлением /<br>пациенты после анализа |          | Отношение<br>рисков | (95 % CI)  | p<br>взаимод. |
|--------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|----------|---------------------|------------|---------------|
|                                                              | Линаглиптин                                     | Плацебо  |                     |            |               |
| Все пациенты                                                 | 209/3494                                        | 226/3485 | 0,90                | 0,74, 1,08 |               |
| Возраст <sup>a</sup>                                         |                                                 |          |                     |            |               |
| <65 лет                                                      | 67/1467                                         | 77/1501  | 0,87                | 0,63, 1,21 | 0,8504        |
| ≥65 лет                                                      | 142/2027                                        | 149/1984 | 0,91                | 0,72, 1,14 |               |
| Пол                                                          |                                                 |          |                     |            |               |
| Мужской                                                      | 135/2148                                        | 157/2242 | 0,87                | 0,69, 1,10 | 0,6169        |
| Женский                                                      | 74/1346                                         | 69/1243  | 0,97                | 0,70, 1,34 |               |
| Раса                                                         |                                                 |          |                     |            |               |
| Европейская                                                  | 174/2827                                        | 171/2769 | NC                  |            | 0,2520        |
| Монголоидная                                                 | 14/307                                          | 28/333   |                     |            |               |
| Экваториальная<br>афроамериканцы                             | 15/194                                          | 21/217   |                     |            |               |
| Другие                                                       | 6/166                                           | 7/166    |                     |            |               |
| Этническая<br>принадлежность                                 |                                                 |          |                     |            |               |
| Латиноамериканцы                                             | 58/1227                                         | 62/1274  | 0,96                | 0,67, 1,38 | 0,6334        |
| Не латиноамериканцы                                          | 151/2267                                        | 164/2211 | 0,87                | 0,70, 1,08 |               |
| Регион <sup>b</sup>                                          |                                                 |          |                     |            |               |
| Европа + Южная<br>Африка                                     | 101/1473                                        | 88/1461  | 1,13                | 0,85, 1,51 | 0,0368        |
| Северная Америка                                             | 42/593                                          | 61/587   | 0,65                | 0,44, 0,97 |               |
| Латинская Америка                                            | 54/1156                                         | 54/1154  | 0,99                | 0,68, 1,44 |               |
| Азия                                                         | 12/272                                          | 23/283   | 0,47                | 0,24, 0,95 |               |
| Гликозилированный<br>гемоглобин                              |                                                 |          |                     |            |               |
| <8,0 %                                                       | 107/1915                                        | 126/1855 | 0,78                | 0,60, 1,01 | 0,1224        |
| ≥8,0 %                                                       | 102/1579                                        | 100/1630 | 1,05                | 0,80, 1,39 |               |
| Индекс массы тела                                            |                                                 |          |                     |            |               |
| <30 кг/м <sup>2</sup>                                        | 78/1516                                         | 79/1517  | 0,98                | 0,72, 1,34 | 0,5034        |
| ≥30 кг/м <sup>2</sup>                                        | 131/1978                                        | 146/1965 | 0,86                | 0,68, 1,09 |               |
| Контроль кровяного<br>давления <sup>c</sup>                  |                                                 |          |                     |            |               |
| SBP <140 мм рт.ст.                                           | 84/1750                                         | 116/1701 | 0,68                | 0,51, 0,90 | 0,0068        |
| SBP ≥140 мм рт.ст.                                           | 125/1744                                        | 110/1784 | 1,15                | 0,89, 1,48 |               |
| SBP <160 мм рт.ст.                                           | 164/3017                                        | 190/3020 | 0,84                | 0,68, 1,03 | 0,1113        |
| SBP ≥160 мм рт.ст.                                           | 45/477                                          | 36/465   | 1,24                | 0,80, 1,92 |               |
| Расчетная скорость<br>клубочковой<br>фильтрации <sup>d</sup> |                                                 |          |                     |            |               |
| ≥60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>                               | 36/1294                                         | 41/1337  | 0,88                | 0,56, 1,37 | 0,8827        |
| от ≥45 до <60<br>мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>                  | 38/690                                          | 32/658   | 1,06                | 0,66, 1,70 |               |
| от ≥30 до <45<br>мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>                  | 76/994                                          | 85/944   | 0,85                | 0,62, 1,16 |               |
| <30 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>                               | 59/516                                          | 68/546   | 0,94                | 0,66, 1,70 |               |
| Соотношение альбумин<br>/ креатинин в моче                   |                                                 |          |                     |            |               |

|                                                                                                   | Пациенты с явлением /<br>пациенты после анализа |          | Отношение<br>рисков | (95 % CI)  | p<br>взаимод. |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|----------|---------------------|------------|---------------|
|                                                                                                   | Линаглиптин                                     | Плацебо  |                     |            |               |
| <30 мг/г                                                                                          | 26/696                                          | 32/696   | 0,76                | 0,45, 1,28 | 0,6157        |
| от 30 до 300 мг/г                                                                                 | 72/1463                                         | 80/1431  | 0,86                | 0,63, 1,18 |               |
| >300 мг/г                                                                                         | 111/1333                                        | 113/1357 | 0,99                | 0,76, 1,29 |               |
| Метформин                                                                                         |                                                 |          |                     |            |               |
| Нет                                                                                               | 138/1613                                        | 140/1558 | 0,97                | 0,77, 1,23 | 0,3213        |
| Да                                                                                                | 71/1881                                         | 86/1927  | 0,79                | 0,58, 1,09 |               |
| Доза метформина                                                                                   |                                                 |          |                     |            |               |
| ≤1500 мг                                                                                          | 22/787                                          | 32/792   | 0,65                | 0,38, 1,12 | 0,4180        |
| >1500 мг                                                                                          | 49/1094                                         | 54/1135  | 0,88                | 0,60, 1,30 |               |
| Без метформина                                                                                    | 138/1613                                        | 140/1558 | 0,97                | 0,77, 1,23 |               |
| Сульфомочевина                                                                                    |                                                 |          |                     |            |               |
| Нет                                                                                               | 166/2392                                        | 174/2345 | 0,92                | 0,74, 1,13 | 0,6398        |
| Да                                                                                                | 43/1102                                         | 52/1140  | 0,82                | 0,55, 1,23 |               |
| Инсулин                                                                                           |                                                 |          |                     |            |               |
| Нет                                                                                               | 40/487                                          | 63/1542  | 0,62                | 0,42, 0,92 | 0,0360        |
| Да                                                                                                | 169/2007                                        | 163/1943 | 1,00                | 0,81, 1,24 |               |
| Липид-понижающие<br>препараты                                                                     |                                                 |          |                     |            |               |
| Нет                                                                                               | 34/871                                          | 32/839   | 1,01                | 0,62, 1,63 | 0,6196        |
| Да                                                                                                | 175/2623                                        | 194/2646 | 0,88                | 0,72, 1,08 |               |
| Ингибиторы<br>ангиотензин-<br>превращающего<br>фермента / блокаторы<br>рецепторов<br>ангиотензина |                                                 |          |                     |            |               |
| Нет                                                                                               | 48/634                                          | 58/687   | 0,84                | 0,57, 1,24 | 0,6913        |
| Да                                                                                                | 161/2860                                        | 168/2798 | 0,92                | 0,74, 1,14 |               |
| Ингибиторы<br>ангиотензин-<br>превращающего<br>фермента                                           |                                                 |          |                     |            |               |
| Нет                                                                                               | 132/1920                                        | 130/1923 | 1,02                | 0,80, 1,29 | 0,1295        |
| Да                                                                                                | 77/1574                                         | 96/1562  | 0,75                | 0,56, 1,02 |               |
| Блокаторы кальциевых<br>каналцев (CCB)                                                            |                                                 |          |                     |            |               |
| Нет                                                                                               | 113/2061                                        | 126/2039 | 0,86                | 0,67, 1,11 | 0,6531        |
| Да                                                                                                | 96/1433                                         | 100/1446 | 0,94                | 0,71, 1,25 |               |
| Бета-блокаторы                                                                                    |                                                 |          |                     |            |               |
| Нет                                                                                               | 55/1414                                         | 58/1412  | 0,95                | 0,66, 1,38 | 0,7039        |
| Да                                                                                                | 154/2080                                        | 168/2073 | 0,88                | 0,70, 1,09 |               |
| Диуретики                                                                                         |                                                 |          |                     |            |               |
| Нет                                                                                               | 53/1602                                         | 40/1549  | 1,26                | 0,84, 1,90 | 0,0746        |
| Да                                                                                                | 156/1892                                        | 186/1936 | 0,83                | 0,67, 1,02 |               |
| Петлевые диуретики                                                                                |                                                 |          |                     |            |               |
| Нет                                                                                               | 80/2530                                         | 79/2461  | 0,97                | 0,71, 1,32 | 0,7242        |
| Да                                                                                                | 129/964                                         | 147/1024 | 0,90                | 0,71, 1,14 |               |
| Антитромбоцитарные<br>препараты                                                                   |                                                 |          |                     |            |               |
| Нет                                                                                               | 61/1102                                         | 62/1084  | 0,94                | 0,66, 1,34 | 0,7805        |

|                                                                                                                                                                                       | Пациенты с явлением /<br>пациенты после анализа |          | Отношение<br>рисков | (95 % CI)  | p<br>взаимод. |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|----------|---------------------|------------|---------------|
|                                                                                                                                                                                       | Линаглиптин                                     | Плацебо  |                     |            |               |
| Да                                                                                                                                                                                    | 148/2392                                        | 164/2401 | 0,88                | 0,71, 1,10 |               |
| История сердечной<br>недостаточности                                                                                                                                                  |                                                 |          |                     |            |               |
| Нет                                                                                                                                                                                   | 96/2542                                         | 104/2564 | 0,92                | 0,70, 1,22 | 0,8104        |
| Да                                                                                                                                                                                    | 113/952                                         | 122/921  | 0,88                | 0,68, 1,14 |               |
| Предсердная<br>фибрилляция                                                                                                                                                            |                                                 |          |                     |            |               |
| Нет                                                                                                                                                                                   | 154/3175                                        | 173/3131 | 0,86                | 0,69, 1,07 | 0,3420        |
| Да                                                                                                                                                                                    | 55/319                                          | 53/354   | 1,06                | 0,73, 1,55 |               |
| Ишемическая болезнь<br>сердца                                                                                                                                                         |                                                 |          |                     |            |               |
| Нет                                                                                                                                                                                   | 66/1465                                         | 59/1433  | 1,04                | 0,73, 1,48 | 0,3493        |
| Да                                                                                                                                                                                    | 143/2029                                        | 167/2052 | 0,85                | 0,68, 1,07 |               |
| Продолжительность<br>диабета 2 типа                                                                                                                                                   |                                                 |          |                     |            |               |
| ≤ 5 лет                                                                                                                                                                               | 18/521                                          | 23/553   | 0,82                | 0,44, 1,52 | 0,9047        |
| от >5 до <10 лет                                                                                                                                                                      | 42/696                                          | 41/688   | 0,96                | 0,63, 1,48 |               |
| ≥10 лет                                                                                                                                                                               | 149/2277                                        | 162/2244 | 0,89                | 0,71, 1,11 |               |
| Прогноз ХБП по<br>KDIGO <sup>e</sup>                                                                                                                                                  |                                                 |          |                     |            |               |
| Низкий                                                                                                                                                                                | 2/232                                           | 2/252    | NC                  |            | 0,5572        |
| Средний                                                                                                                                                                               | 18/766                                          | 29/795   |                     |            |               |
| Высокий                                                                                                                                                                               | 45/995                                          | 41/905   |                     |            |               |
| Очень высокий                                                                                                                                                                         | 144/1499                                        | 154/1533 |                     |            |               |
| Кардиоренальный риск                                                                                                                                                                  |                                                 |          |                     |            |               |
| Альбуминурия и ранее<br>диагностированное<br>макрососудистое<br>заболевание без рСКФ<br>> 45 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>                                                               | 46/1361                                         | 37/1367  | 1,19                | 0,77, 1,83 | 0,3557        |
| Альбуминурия и ранее<br>диагностированное<br>макрососудистое<br>заболевание плюс<br>почечная<br>недостаточность<br>(рСКФ 15 - <45<br>мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> с<br>любым UACR мг/г) | 95/14612                                        | 108/1459 | 0,86                | 0,65, 1,14 |               |
| Альбуминурия и ранее<br>диагностированное<br>макрососудистое<br>заболевание плюс<br>рСКФ 45-75<br>мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> с UACR<br>>200 мг/г                                      | 67/647                                          | 80/615   | 0,81                | 0,59, 1,12 |               |
| Устойчивое почечное<br>заболевание <sup>f</sup>                                                                                                                                       |                                                 |          |                     |            |               |
| Да                                                                                                                                                                                    | 162/2109                                        | 188/2074 | 0,84                | 0,68, 1,04 | 0,1510        |
| Нет                                                                                                                                                                                   | 47/1385                                         | 38/1411  | 1,19                | 0,78, 1,83 |               |

|                                                                                                                        | Пациенты с явлением /<br>пациенты после анализа |          | Отношение<br>рисков | (95 % CI)  | p<br>взаимод. |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|----------|---------------------|------------|---------------|
|                                                                                                                        | Линаглиптин                                     | Плацебо  |                     |            |               |
| Диагностированное<br>макрососудистое<br>заболевание и<br>альбуминурия                                                  |                                                 |          |                     |            |               |
| Да                                                                                                                     | 113/2008                                        | 117/1982 | 0,93                | 0,72, 1,20 |               |
| Нет                                                                                                                    | 96/1486                                         | 109/1503 | 0,87                | 0,66, 1,15 |               |
| Уже имеющаяся<br>болезнь почек<br>(рСКФ < 60 мл/мин/1,73<br>м <sup>2</sup> или<br>макроальбуминурия<br>UACR >300 мг/г) |                                                 |          |                     |            |               |
| Да                                                                                                                     | 191/2606                                        | 199/2541 | 0,91                | 0,75, 1,11 | 0,3918        |
| Нет                                                                                                                    | 18/887                                          | 27/944   | 0,69                | 0,38, 1,26 |               |

Анализ регрессии Кокса у пациентов, получавших  $\geq 1$  дозы исследуемого медикамента. Факторы подгруппы были предустановленными для первичного исхода. Для критерия однородности различия между подгруппами в экспериментальной группе (критерий для группы по взаимодействию ковариат) без поправки на множественные критерии. NS: не вычисляли из-за малого количества явлений в подгруппе

<sup>a</sup>: непротиворечивые результаты в дополнительных подгруппах предустановленного возраста <65, 65-75 и > 75 лет (p взаимод. 0,9788),

<sup>b</sup>: анализы дополнительной подгруппы по предустановленному региону (Япония, не Япония) включали недостаточное для анализа количество явлений,

<sup>c</sup>: дополнительные подгруппы по предустановленному кровяному давлению: SBP < 140 и DBP < 90 мм рт.ст./SBP  $\geq 140$  или DBP  $\geq 90$  мм рт.ст. (p взаимод. 0,0060) и < 160 и  $\geq 160$  (p взаимод. 0,1113) мм рт.ст., <sup>d</sup>: непротиворечивые

результаты в дополнительных подгруппах по предустановленной рСКФ < 60 и  $\geq 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (p взаимод. 0,9339), <sup>e</sup>: Согласно критериям 2012 KDIGO; низкий риск, определяемый как рСКФ  $\geq 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и UACR <30 мг/г, умеренно повышенный риск, определяемый как рСКФ 45–59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и UACR <30 мг/г, или рСКФ  $\geq 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и UACR 30–300 мг/г, высокий риск, определяемый как рСКФ 30–44 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и UACR <30 мг/г, рСКФ 45–59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и UACR 30–300 мг/г, или рСКФ  $\geq 60$  и UACR >300 мг/г, очень высокий риск, определяемый как рСКФ <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> с любым UACR, рСКФ 30–44 и UACR 30–300 мг/г, или рСКФ 45–59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и

UACR >300 мг/г, <sup>f</sup>: пациенты в категории “да” соответствуют характеристикам любой из следующих категорий: альбуминурия и ранее диагностированное макрососудистое заболевание плюс почечная недостаточность (рСКФ 15 – <45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> с любым UACR), альбуминурия и ранее диагностированное макрососудистое заболевание плюс почечная недостаточность (рСКФ 45-75 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> с UACR >200 мг/г), нарушение функции почек (рСКФ 15- <45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> с любым UACR мг/г), нарушение функции почек (рСКФ 45-75 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> с UACR >200 мг/г).

Дополнительные детали, касающиеся Исследования сердечно-сосудистых и почечных исходов:

Приблизительно трех четверти пациентов в Исследовании сердечно-сосудистых и почечных (микрососудистых) исходов на исходном уровне имели диагностированную ХБП, определяемую как сниженная почечная функция (рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) и/или макроальбуминурия (соотношение альбумин / креатинин в моче >300 мг/г).

KDIGO классифицирует почечный прогноз (неблагоприятных почечных явлений) в соответствии с низким, умеренным, высоким и очень высоким риском на основе комбинации альбуминурии и почечного риска. В соответствии с этим согласованным на международном уровне стандартом, 44 % пациентов в Исследовании сердечно-сосудистых и почечных исходов имели очень высокий риск на исходном уровне, еще 27 % пациентов имели высокий риск, и лишь 7 % имели низкий риск.

Ограничение исследований по оценке сердечно-сосудистых исходов (CVOT) при применении ингибитора дипептидилпептидазы-4 (DPP-4) до Исследования сердечно-сосудистых и почечных исходов состоит в том, что лишь малая часть пациентов в когортах исследования имела сниженную почечную функцию на исходном уровне (расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). Еще меньше пациентов имели сильно сниженную почечную функцию (рСКФ <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) или макроальбуминурию (соотношение альбумин / креатинин в моче >300 мг/г). В отличие от предыдущих исследований, 62 % и 15 % пациентов в Исследовании сердечно-сосудистых и почечных исходов имели сниженную или сильно сниженную почечную функцию на исходном уровне, и распространенность макроальбуминурии составляла 39 % по сравнению с 10 % пациентов с

макроальбуминурией на исходном уровне в CVOT для саксаглиптина. Распространенность макроальбуминурии в CVOT для саксаглиптина была обусловлена ограниченным количеством пациентов, по которым были доступны данные; в CVOT для алоглиптина о распространенности макроальбуминурии не сообщалось.

Сердце и почки находятся в неразрывном сложном взаимодействии, которым обусловлена одновременная заболеваемость, связывающая сердечную недостаточность и хроническую болезнь почек (ХБП). Пациенты с нарушением функции почек (измеряемой по рСКФ) имеют повышенный риск госпитализации с сердечной недостаточностью (НН). Однако линаглиптин не влиял на риск госпитализации с сердечной недостаточностью, независимо от почечной функции в исходном уровне.

Люди с диабетом 2 типа (T2D) и сопутствующей хронической болезнью почек (ХБП) и сердечно-сосудистого (CV) заболевания подвержены повышенному риску рецидивов CV и гипогликемии. Лечение этих субъектов клинически проблематично при недостаточном количестве научных экспериментальных доказательств безопасности и эффективности глюкозопонижающих медикаментов, в частности в категориях СКФ G3b (рСКФ 30 - 44 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), G4 (рСКФ < 30) и G5 (рСКФ < 15). Авторы проанализировали исходные характеристики и влияние на сердечно-сосудистые и почечные исходы применения ингибитора DPP-4 линаглиптин (LINA) по сравнению с плацебо (РВО) по всем категориям СКФ в Исследовании сердечно-сосудистых и почечных исходов. Люди с T2D и i) UACR >30 мг/г с сопутствующим сердечно-сосудистым заболеванием, или ii) рСКФ <45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> независимо от UACR, или рСКФ ≥45 - 75 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и UACR > 200 мг/г, были рандомизированно включены в группу, получавшую LINA 5 мг или плацебо (РВО) раз в день в двойном слепом режиме. Первичным исходом было первое возникновение сердечно-сосудистой смерти, несмертельный инфаркт миокарда или несмертельный инсульт (3Р-ТНССЯ), с подтвержденным вторичным составным исходом ESKD, почечной смерти или устойчивого снижения ≥40 % рСКФ относительно исходного значения. Другие подтвержденные исходы включали госпитализацию с сердечной недостаточностью (hNE) и компоненты 3Р-ТНССЯ. Также оценивали влияние подгруппы по всем категориям СКФ (G≤2, G3a, G3b и G≥4). Из 6979 участников

15,2 % относились к категории СКФ  $G \geq 4$ , 27,8 %  $G3b$ , 19,3 %  $G3a$  и 37,7 %  $G \leq 2$  на исходном уровне. Участники  $G \geq 4$  (средн. $\pm$ SD рСКФ 23,4 $\pm$ 4,2 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) или  $G3b$  (рСКФ 37,2 $\pm$ 4,1) по сравнению с  $G3a$  (рСКФ 51,4 $\pm$ 4,4) и  $G \leq 2$  (рСКФ 81,6 $\pm$ 16,7) имели больше альбуминурии, большую продолжительность T2D и чаще получали лечение инсулином, но реже сульфомочевинами и метформином. В среднем в течение 2,2 года LINA не влиял на риск ЗР-ТНССЯ (HR 1,02 [95 % CI, 0,89, 1,17]), вторичного почечного составного исхода (1,04 [0,89, 1,22]), гСН (0,90 [0,74, 1,08]) или сердечно-сосудистой смертности (0,96 [0,81, 1,14]).

Прогрессирование категории альбуминурии (т. е., изменение от нормоальбуминурии до микро- / макроальбуминурии или изменение от микроальбуминурии до макроальбуминурии), реже случалось в группе линаглиптина (763/2162 [35,3 %],) чем в группе плацебо (819/2129 [38,5 %]); HR 0,86 (95 % CI 0,78, 0,95),  $p=0,003$ .

Заболеваемость была выше снижению функции почек, например, коэффициент частоты заболеваний ЗР-ТНССЯ РВО был в 2,4 раза выше в  $G \geq 4$  (9,6 на 100 пациенто-лет) относительно  $G \leq 2$  (4,0 на 100-пациенто-лет), тогда как составные почечные исходы были в 9,8 раза (14,7 против 1,5 на 100 пациенто-лет), гСН в 4,1 раза (6,2 против 1,5 на 100 пациенто-лет), а сердечно-сосудистая смерть в 3,0 раза (6,8 против 2,3 на 100 пациенто-лет) выше, соответственно.

Соответствующий нейтральный эффект наблюдали по всем категориям СКФ (р-величины взаимодействия: 0,84 [ЗР-ТНССЯ], 0,36 [составные почечные], 0,88 [гСН], 0,23 [CV смертность]).

Прогрессирование альбуминурии было значительно сниженным в группе линаглиптина по сравнению с плацебо в целом, и соответствующий благоприятный эффект наблюдали по всем категориям рСКФ (р-величина взаимодействия: 0,35).

Неблагоприятные явления (НЯ) возрастали со снижением функции почек, но пропорция с  $\geq 1$  НЯ или  $\geq 1$  серьезных НЯ была уравновешена между LINA и РВО по всем категориям СКФ. Было существенное снижение HbA1c, но без повышенного риска гипогликемии для LINA по сравнению с РВО, по всем категориям СКФ.

Среди взрослых субъектов с T2DM и высоким сердечно-сосудистым и почечным риском применение линаглиптина с плацебо-контролем в дополнение к обычному лечению в среднем в течение 2,2 года давало не меньший риск

составного сердечно-сосудистого исхода без влияния на вторичный почечный исход.

В этой популяции пациентов с очень высоким риском госпитализации с сердечной недостаточностью и ее осложнениями линаглиптин может применяться без повышения риска для госпитализации с сердечной недостаточностью.

Эти результаты, полученные в большом международном исследовании сердечно-сосудистых (безопасность) и почечных (микрососудистых) исходов у пациентов с T2D и сопутствующим сердечно-сосудистым и почечным заболеванием подтверждают безопасность и переносимость LINA в качестве терапии при T2D, которая может применяться в широком диапазоне болезней почек, включая клинически проблемных пациентов (с высоким кардиоренальным риском), в отношении которых нет достаточного количества научных экспериментальных доказательств безопасности и эффективности глюкозопонижающих медикаментов, в частности, в категориях СКФ G3b (pСКФ 30-44 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), G4 (pСКФ < 30) и G5 (pСКФ < 15).

Дополнительные детали в отношении Исследования сердечно-сосудистых и почечных исходов:

#### Цель

Линаглиптин, ингибитор дипептидилпептидазы-4, продемонстрировал сердечно-сосудистую и почечную безопасность у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (T2DM) с диагностированным сердечно-сосудистым заболеванием (ССЗ) и/или болезнью почек в международном Исследовании сердечно-сосудистых и почечных исходов. Авторы исследовали влияние линаглиптина на азиатских пациентов в Исследовании сердечно-сосудистых и почечных исходов.

#### Способы

Пациенты с T2DM и HbA1c 6,5–10,0 % и с диагностированным сердечно-сосудистым заболеванием с соотношением альбумин / креатинин в моче (UACR) >30 мг/г, и/или с уже имеющейся болезнью почек (расчетная скорость клубочковой фильтрации [pСКФ] 15–<45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> или ≥45–75 с UACR >200 мг/г), были рандомизированно включены в группу, получавшую линаглиптин или плацебо в дополнение к обычному лечению. Первичной конечной точкой было время до первого возникновения сердечно-сосудистой

смерти, несмертельного инфаркта миокарда или несмертельного инсульта (3-точечного ТНССЯ).

#### Результаты

Результаты сердечно-сосудистых исходов и смертности в общей исследуемой популяции и среди азиатских пациентов показаны на Фигуре 7. Результаты почечных и микрососудистых исходов в общей исследуемой популяции и среди азиатских пациентов показаны на Фигуре 8.

Из 6979 пациентов 555 (8,0 %) были представители монголоидной расы, живущие в Азии. В течение среднего периода наблюдения на протяжении 2,2 года 3-точечные ТНССЯ случались у 29/272 (10,7 %) и 33/283 (11,7 %) пациентов, принимавших линаглиптин и плацебо, соответственно (отношение рисков [HR]: 0,90; 95 % доверительный интервал [CI]: 0,55–1,48), сопоставимо с общей популяцией (HR: 1,02; 95 % CI: 0,89–1,17; Р-величина для взаимодействия лечения и фактора региона: 0,3349). Подобную нейтральность у азиатских пациентов наблюдали и для других кардиоренальных явлений, включая вторичную почечную конечную точку смерти от почечной недостаточности, прогрессирование до абсолютной почечной недостаточности или  $\geq 40$  % снижение рСКФ (HR: 0,96; 95 % CI: 0,58–1,59). Линаглиптин был связан с условно значимым снижением риска госпитализации с сердечной недостаточностью (HR: 0,47; 95 % CI: 0,24–0,95). В целом у азиатских пациентов линаглиптин имел показатель неблагоприятных явлений, подобный показателю плацебо, что было сопоставимо с общей популяцией.

# ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Линаглиптин, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими действующими агентами, для применения в лечении пациента с диабетом (предпочтительно диабетом 2 типа), причем лечение вышеупомянутого пациента с применением линаглиптина не повышает риск трехточечных тяжелых неблагоприятных сердечно-сосудистых явлений (ЗР-ТНССЯ) по сравнению с пациентом, получающим плацебо, причем трехточечные тяжелые неблагоприятные сердечно-сосудистые явления (ЗР-ТНССЯ) включают сердечно-сосудистую смерть, несмертельный инфаркт миокарда (МИ) и/или несмертельный инсульт.

2. Линаглиптин, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими действующими агентами, для применения по п. 1, отличающийся тем, что риск является таким, как показано в Таблице 1 описания, например, характеризующийся следующим отношением рисков (HR):

|                   |
|-------------------|
| Отношение рисков  |
| (95 % CI)         |
| 1,02 (0,89, 1,17) |

3. Линаглиптин, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими действующими агентами, для применения в лечении пациента с диабетом (предпочтительно диабетом 2 типа), причем лечение вышеупомянутого пациента с применением линаглиптина не повышает риск госпитализации с сердечной недостаточностью по сравнению с пациентом, получающим плацебо.

4. Линаглиптин, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими действующими агентами, для применения по п. 3, отличающийся тем, что риск является таким, как показано на Фигуре 2 описания, например, характеризующийся отношением рисков (HR) 0,90 (95 % CI; 0,74, 1,08).

5. Линаглиптин, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими действующими агентами, для применения в лечении

пациента с диабетом (предпочтительно диабетом 2 типа), причем лечение вышеупомянутого пациента с применением линаглиптина не повышает риск основных явлений почечного исхода по сравнению с пациентом, получающим плацебо, причем основные явления почечного исхода включают почечную смерть, почечное заболевание устойчивой конечной стадии (ТХПН) и/или устойчивое снижение на 40 % или более расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ).

6. Линаглиптин, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими действующими агентами, для применения по п. 5, отличающийся тем, что риск является таким, как показано в Таблице 2 описания, например, характеризующийся следующим отношением рисков (HR):

| Отношение рисков  |
|-------------------|
| (95 % CI)         |
| 1,04 (0,89, 1,22) |

7. Линаглиптин, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими действующими агентами, для применения в лечении пациента с диабетом (предпочтительно диабетом 2 типа), причем лечение вышеупомянутого пациента с применением линаглиптина предотвращает, задерживает возникновение или снижает риск прогрессирования альбуминурии по сравнению с пациентом, получающим плацебо, причем прогрессирование альбуминурии включает изменение от нормоальбуминурии до микро- или макроальбуминурии и/или изменение от микроальбуминурии до макроальбуминурии.

8. Линаглиптин, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими действующими агентами, для применения в лечении пациента с диабетом (предпочтительно диабетом 2 типа), причем лечение вышеупомянутого пациента с применением линаглиптина предотвращает, задерживает возникновение или снижает риск микрососудистых почечных и/или ретинальных осложнений по сравнению с пациентом, получающим плацебо, причем микрососудистые почечные и/или ретинальные осложнения включают почечную смерть, устойчивую ТХПН, устойчивое снижение на  $\geq 50$  % pСКФ, прогрессирование альбуминурии, применение фотокоагуляции сетчатки,

применение интравитреальных инъекций в рамках терапии с применением ингибитора ФРЭС при диабетической ретинопатии, кровоизлияние в стекловидное тело и/или связанную с диабетом слепоту.

5            9.        Линаглиптин, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими действующими агентами, для применения по любому из пунктов с 1 по 8 в лечении пациента с диабетом (предпочтительно диабетом 2

10            I)        без повышения риска (одного или нескольких) трехточечных тяжелых неблагоприятных сердечно-сосудистых явлений (ЗР-ТНССЯ), причем (одно или несколько) трехточечных тяжелых неблагоприятных сердечно-сосудистых явлений (ЗР-ТНССЯ) включают сердечно-сосудистую смерть, несмертельный инфаркт миокарда (МИ) и/или несмертельный инсульт,

15            II)       без повышения риска госпитализации с сердечной недостаточностью,

20            III)      без повышения риска (одного или нескольких) основных явлений почечного исхода, причем (одно или несколько) основные явления почечного исхода включают почечную смерть, почечное заболевание устойчивой конечной стадии (ТХПН) и/или устойчивое снижение на 40 % или более расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ),

             IV)      с предотвращением, задержкой возникновения или снижением риска прогрессирования альбуминурии, причем прогрессирование альбуминурии включает изменение от нормоальбуминурии до микро- или макроальбуминурии и/или изменение от микроальбуминурии до макроальбуминурии,

25            и/или

             V)      с предотвращением, задержкой возникновения или снижением риска (одного или нескольких) микрососудистых почечных и/или ретинальных осложнений, причем (одно или несколько) микрососудистые почечные и/или ретинальные осложнения включают почечную смерть, устойчивую ТХПН, 30            устойчивое снижение на  $\geq 50$  % pСКФ, прогрессирование альбуминурии, применение фотокоагуляции сетчатки, применение интравитреальных инъекций в рамках терапии с применением ингибитора ФРЭС при диабетической ретинопатии, кровоизлияние в стекловидное тело и/или связанную с диабетом слепоту;

и/или

IV) без повышения риска смертности по любой причине, и/или

V) без повышения риска сердечно-сосудистой смерти.

5            10.        Линаглиптин, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими действующими агентами, для применения по любому из пунктов с 1 по 9, отличающийся тем, что пациент подвергается лечению в течение по меньшей мере 1,8 года или по меньшей мере 1,9 года и/или проходит последующее наблюдение в течение по меньшей мере 2,2 года.

10

11.        Линаглиптин, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими действующими агентами, для применения по любому из пунктов с 1 по 10, отличающийся тем, что пациент с диабетом подвержен высокому или повышенному сосудистому (например, кардиоренальному) риску, в особенности с высоким или повышенным риском сердечно-сосудистых и/или почечных осложнений или явлений.

15

12.        Линаглиптин, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими действующими агентами, для применения по любому из пунктов с 1 по 11, отличающийся тем, что пациент подвержен высокому или повышенному риску сердечно-сосудистых и/или связанных с почками явлений, например, на основе (истории) диагностированного макрососудистого заболевания и/или почечного заболевания (например, альбуминурии и/или нарушения функции почек); например, в случаях, когда у пациента с диабетом подтверждена уже имеющаяся болезнь почек или нарушенная функция почек, с макрососудистым (сердечно-сосудистым) заболеванием или без него, как определяется i) альбуминурией и ранее диагностированным макрососудистым заболеванием и/или ii) нарушением функции почек с предварительно определенным соотношением альбумин / креатинин в моче (UACR).

20

25

30

13.        Линаглиптин, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими действующими агентами, для применения по любому из пунктов с 1 по 12, отличающийся тем, что пациент с диабетом имеет:

(i) альбуминурию (микро или макро) (например, определяемую как соотношение альбумин / креатинин в моче (UACR)  $\geq 30$  мг/г креатинина или  $\geq 30$  мг/л (миллиграммов альбумина на литр мочи) или  $\geq 30$  мкг/мин (микрограммов альбумина в минуту) или  $\geq 30$  мг/24 ч (миллиграммов альбумина за 24 часа)) и ранее диагностированное макрососудистое заболевание, такое, как, например, определено в одном или нескольких из пунктов с а) по е):

- а) ранее диагностированный инфаркт миокарда,
- б) прогрессирующее заболевание коронарной артерии,
- в) высокий риск заболевания коронарной артерии с однососудистым

поражением,

- г) ранее диагностированный ишемический или геморрагический инсульт,
  - д) наличие заболевания сонной артерии,
  - е) наличие заболевания периферических артерий;
- и/или

(ii) нарушение функции почек (например, с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями или без них), такое, как, например, определяемое по следующим признакам:

- нарушение функции почек (например, как определяется формулой МДБП с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (рСКФ) 15-45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> с любым соотношением альбумин / креатинин в моче (UACR) или

- нарушение функции почек (например, как определяется формулой МДБП с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (рСКФ)  $\geq 45$ -75 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> с соотношением альбумин / креатинин в моче (UACR)  $> 200$  мг/г креатинина или  $> 200$  мг/л (миллиграммов альбумина на литр мочи) или  $> 200$  мкг/мин (микрограммов альбумина в минуту) или  $> 200$  мг/24 ч (миллиграммов альбумина за 24 часа).

14. Линаглиптин, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими действующими агентами, для применения по любому из пунктов с 1 по 13, отличающийся тем, что лечение также включает распознавание пациента с диабетом, подверженного (высокому или повышенному) сосудистому (например, кардиоренальному) риску, в частности, распознавание пациента с диабетом, подверженного высокому или

повышенному риску сердечно-сосудистых и/или связанных с почками явлений, перед лечением с применением линаглиптина.

5 15. Линаглиптин, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими действующими агентами, для применения по любому из пунктов с 1 по 14, отличающийся тем, что лечение также включает распознавание пациента с диабетом, подверженного риску сердечной недостаточности, перед лечением с применением линаглиптина.

10 16. Линаглиптин, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими действующими агентами, для применения по п. 14 или 15, отличающийся тем, что основывается на (истории) диагностированного макрососудистого заболевания и/или почечного заболевания (например, альбуминурии и/или нарушения функции почек), например, на основе  
15 подтвержденной уже имеющейся болезни почек или нарушенной функции почек, с макрососудистым (сердечно-сосудистым) заболеванием или без него, например, как определяется i) альбуминурией и ранее диагностированным макрососудистым заболеванием и/или ii) нарушением функции почек с предварительно определенным соотношением альбумин / креатинин в моче  
20 (UACR), например, как определено в п. 13.

17. Линаглиптин, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими действующими агентами, для применения по любому из пунктов с 1 по 16, отличающийся тем, что пациент имеет альбуминурию, такую,  
25 как микроальбуминурия (UACR 30-300 мг/г) или макроальбуминурия (UACR >300 мг/г),

и/или

30 нарушение функции почек, например, легкую (pСКФ от  $\geq 60$  до  $< 90$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), умеренную (pСКФ от  $\geq 45$  до  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), умеренную / тяжелую (pСКФ от  $\geq 30$  до  $< 45$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) или тяжелую (pСКФ  $< 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) почечную недостаточность.

18. Способ лечения пациента с диабетом (предпочтительно диабетом 2 типа) с риском сердечной недостаточности, причем способ включает лечение пациента с применением линаглиптина.

5 19. Способ по п. 18, отличающийся тем, что лечение вышеупомянутого пациента с применением линаглиптина не повышает риск госпитализации с сердечной недостаточностью по сравнению с пациентом, получающим плацебо.

10 20. Способ по п.п. 18 или 19, отличающийся тем, что также включает распознавание пациента с риском сердечной недостаточности перед лечением с применением линаглиптина.

15 21. Способ лечения пациента с диабетом (предпочтительно диабетом 2 типа), имеющего высокий или повышенный риск сердечно-сосудистых и/или связанных с почками явлений, причем способ включает лечение пациента с применением линаглиптина.

22. Способ по п. 21, отличающийся тем, что лечение вышеупомянутого пациента с применением линаглиптина

20 I) не повышает риск (одного или нескольких) трехточечных тяжелых неблагоприятных сердечно-сосудистых явлений (ЗР-ТНССЯ), причем (одно или несколько) трехточечных тяжелых неблагоприятных сердечно-сосудистых явлений (ЗР-ТНССЯ) включают сердечно-сосудистую смерть, несмертельный инфаркт миокарда (МИ) и/или несмертельный инсульт,

25 II) не повышает риск госпитализации с сердечной недостаточностью, и/или

III) не повышает риск (одного или нескольких) основных явлений почечного исхода, причем (одно или несколько) основные явления почечного исхода включают почечную смерть, почечное заболевание устойчивой конечной стадии (ТХПН) и/или устойчивое снижение на 40 % или более расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ);

30

и то, и другое по сравнению с пациентом, получающим плацебо.

23. Способ по п.п. 21 или 22, отличающийся тем, что также включает распознавание пациента с (высоким или повышенным) риском сердечно-сосудистых и/или связанных с почками явлений перед лечением с применением линаглиптина.

5

24. Способ по п.п. 20 или 23, отличающийся тем, что основывается на (истории) диагностированного макрососудистого заболевания и/или почечного заболевания (например, альбуминурия и/или нарушение функции почек), например, как определяется i) альбуминурией и ранее диагностированным макрососудистым заболеванием и/или ii) нарушением функции почек с предварительно определенным соотношением альбумин / креатинин в моче (UACR), например, как определено в п. 13.

10

25. Способ по любому из пунктов с 18 по 24, отличающийся тем, что пациент имеет альбуминурию, такую, как микроальбуминурия (UACR 30-300 мг/г) или макроальбуминурия (UACR >300 мг/г),

15

и/или

нарушение функции почек, например, легкую (pСКФ от  $\geq 60$  до  $< 90$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), умеренную (pСКФ от  $\geq 45$  до  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), умеренную / тяжелую (pСКФ от  $\geq 30$  до  $< 45$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) или тяжелую (pСКФ  $< 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) почечную недостаточность.

20

26. Способ по п. 21 или 22, отличающийся тем, что лечение вышеупомянутого пациента с применением линаглиптина

25

IV) не повышает риск смертности по любой причине, и/или

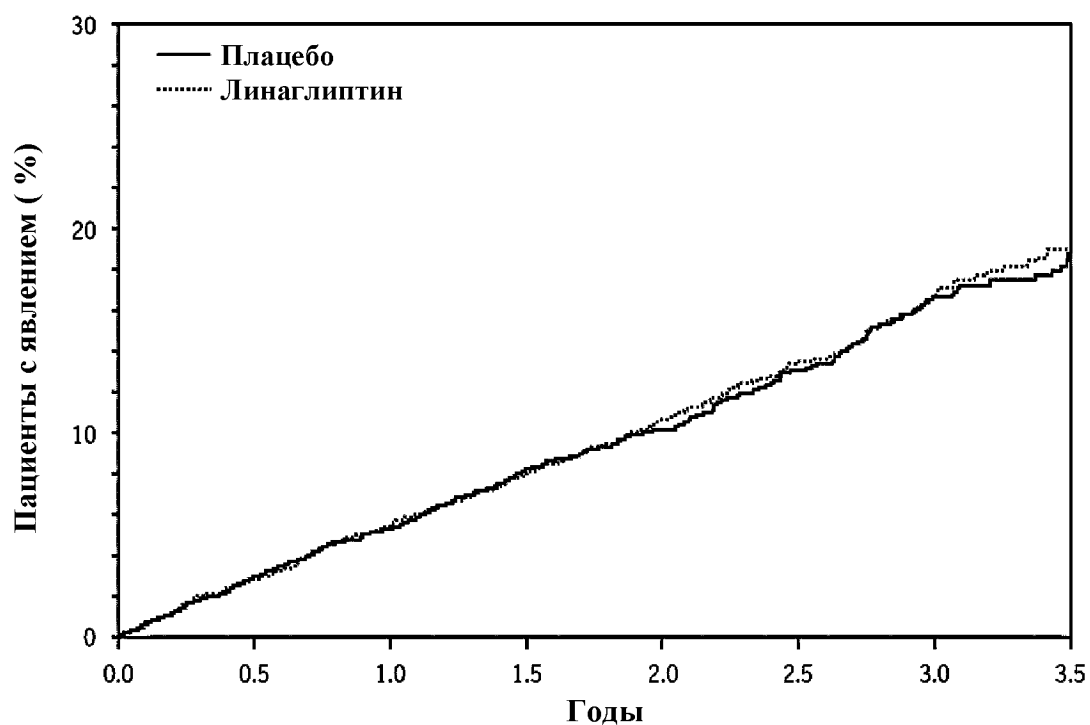
V) не повышает риск сердечно-сосудистой смерти;

и то, и другое по сравнению с пациентом, получающим плацебо.

27. Линаглиптин, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими действующими агентами, для применения по любому из предыдущих пунктов, причем линаглиптин вводят в пероральной дневной дозе 5 мг.

30

# БЕЗОПАСНАЯ ДЛЯ СЕРДЦА И ПОЧЕК АНТИДИАБЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ



| Пациенты, подверженные риску |      |      |      | Г О Д Ы |      |      |     |     |
|------------------------------|------|------|------|---------|------|------|-----|-----|
| Плацебо (n)                  | 3485 | 3353 | 3243 | 2625    | 1931 | 1285 | 758 | 251 |
| Линаглиптин (n)              | 3494 | 3373 | 3254 | 2634    | 1972 | 1306 | 778 | 269 |

ФИГ. 1

**БЕЗОПАСНАЯ ДЛЯ СЕРДЦА И ПОЧЕК  
АНТИДИАБЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ**

|                                         | <b>Линаглиптин</b>                              | <b>Плацебо</b>  | <b>HR (95% CI)</b> | <b>HR (95% CI)</b> | <b>p-велич.</b> |
|-----------------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------|--------------------|--------------------|-----------------|
|                                         | <b>n с явлениями / N проанализировано ( % )</b> |                 |                    |                    |                 |
| <b>гСН, все пациенты</b>                | 209/3494 (6.0)                                  | 226/3485 (6.5)  | 0.90 (0.74, 1.08)  |                    | 0.264           |
| <b>Дополнительные СН исходы</b>         |                                                 |                 |                    |                    |                 |
| гСН, анализ при лечении                 | 188/3453 (5.4)                                  | 202/3433 (5.9)  | 0.89 (0.73, 1.09)  |                    | 0.252           |
| гСН или CV смерть                       | 406/3494 (11.6)                                 | 422/3485 (12.1) | 0.94 (0.82, 1.08)  |                    | 0.388           |
| гСН или смерть по любой прич.           | 499/3494 (14.3)                                 | 518/3485 (14.9) | 0.95 (0.84, 1.07)  |                    | 0.401           |
| СН НЯ                                   | 243/3494 (7.0)                                  | 271/3485 (7.8)  | 0.87 (0.73, 1.03)  |                    | 0.103           |
| гСН или отмечен. СН НЯ                  | 305/3494 (8.7)                                  | 326/3494 (9.4)  | 0.92 (0.79, 1.08)  |                    | 0.311           |
| Назн. петл. диуретика                   | 318/2530 (12.6)                                 | 324/2461 (13.2) | 0.94 (0.81, 1.10)  |                    | 0.468           |
| Перв. + рецид. ГСН*                     | 326 (N/A)                                       | 359 (N/A)       | 0.94 (0.75, 1.20)  |                    | 0.633           |
| <b>гСН по исходным характеристикам†</b> |                                                 |                 |                    |                    |                 |
| История СН: да                          | 113/952 (11.9)                                  | 122/921 (13.2)  | 0.88 (0.68, 1.14)  |                    | 0.810           |
| История СН: нет                         | 96/2542 (3.8)                                   | 104/2564 (4.1)  | 0.92 (0.70, 1.22)  |                    |                 |
| Леч. инсулином: да                      | 169/2007 (8.4)                                  | 163/1943 (8.4)  | 1.00 (0.81, 1.24)  |                    | 0.036           |
| Леч. инсулином: нет                     | 40/1487 (2.7)                                   | 63/1542 (4.1)   | 0.62 (0.42, 0.92)  |                    |                 |
| Возраст ≥65 лет                         | 142/2027 (7.0)                                  | 149/1984 (7.5)  | 0.91 (0.72, 1.14)  |                    | 0.850           |
| Возраст <65 лет                         | 67/1467 (4.6)                                   | 77/1501 (5.1)   | 0.87 (0.63, 1.21)  |                    |                 |
| РСКФ‡ <60                               | 173/2200 (7.9)                                  | 185/2148 (8.6)  | 0.90 (0.73, 1.10)  |                    | 0.934           |
| РСКФ‡ ≥60                               | 36/1294 (2.8)                                   | 41/1337 (3.1)   | 0.88 (0.56, 1.37)  |                    |                 |
| <b>гСН по региону†</b>                  |                                                 |                 |                    |                    |                 |
| Северная Америка                        | 42/593 (7.1)                                    | 61/587 (10.4)   | 0.65 (0.44, 0.97)  |                    | 0.037           |
| Латинская Америка                       | 54/1156 (4.7)                                   | 54/1154 (4.7)   | 0.99 (0.68, 1.44)  |                    |                 |
| Европа§                                 | 101/1473 (6.9)                                  | 88/1461 (6.0)   | 1.13 (0.85, 1.51)  |                    |                 |
| Азия                                    | 12/272 (4.4)                                    | 23/283 (8.1)    | 0.47 (0.24, 0.95)  |                    |                 |

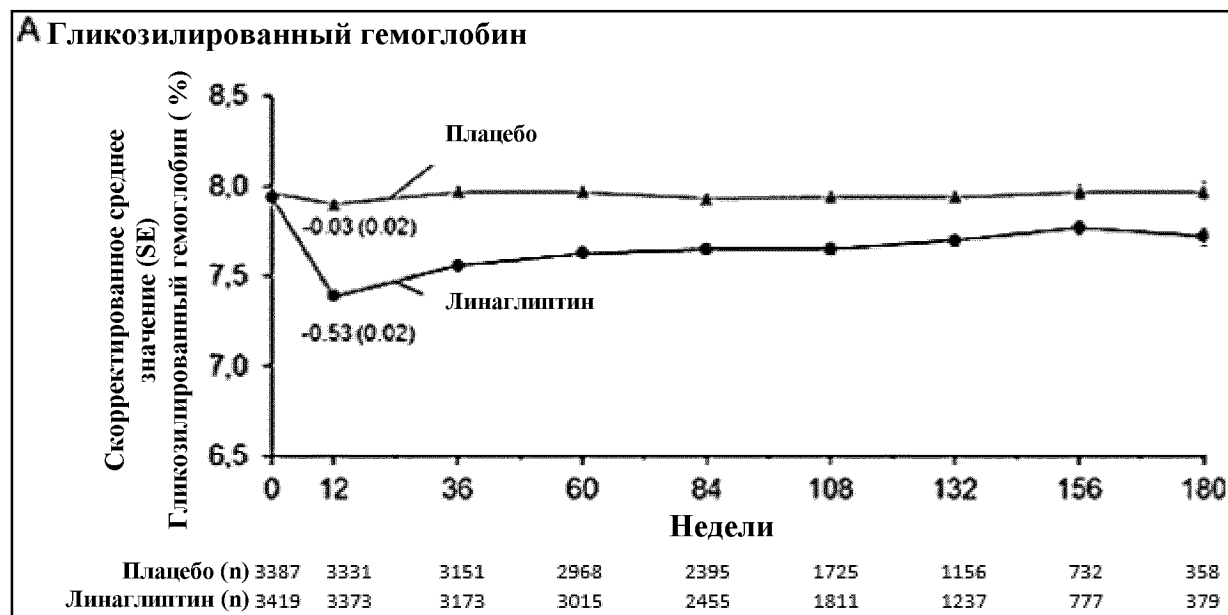
HR на основе модели регрессии Кокса у участников, получавших ≥1 дозы исследуемого медикамента, если не указано иного. Анализ во время лечения: включает пациентов с минимальной продолжительностью лечения 30 дней. НЯ – неблагоприятное явление. СН НЯ: включает явления в период до 7 дней после окончания лечения. \*Оценочный эффект (отношение рисков) получали с использованием биномиальной модели; ‡ р-величина взаимодействия; †мл/мин/1.73 м<sup>2</sup> на основе формулы МДБП; §Включая Южную Африку.

Ретроспективные анализы: гСН или СН НЯ. Назначение петлевого диуретика и рецидивная гСН.

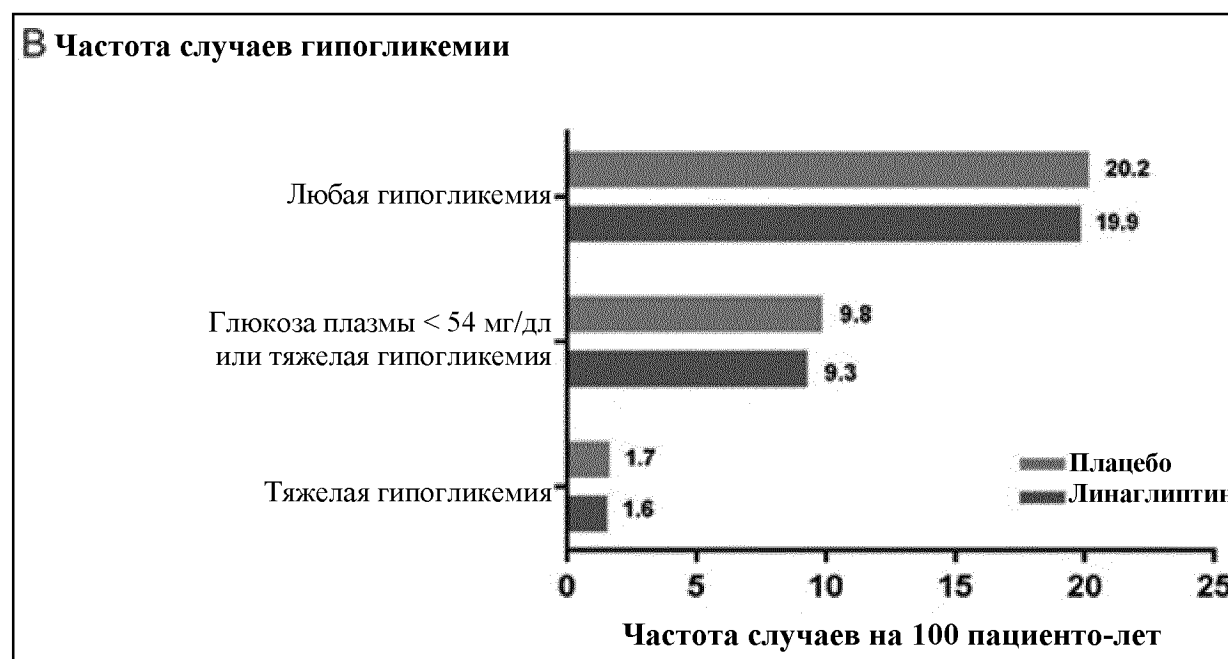
0,25 0,5 1 2 4  
← В пользу линаглиптина В пользу плацебо →

**ФИГ. 2**

**БЕЗОПАСНАЯ ДЛЯ СЕРДЦА И ПОЧЕК  
АНТИДИАБЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ**



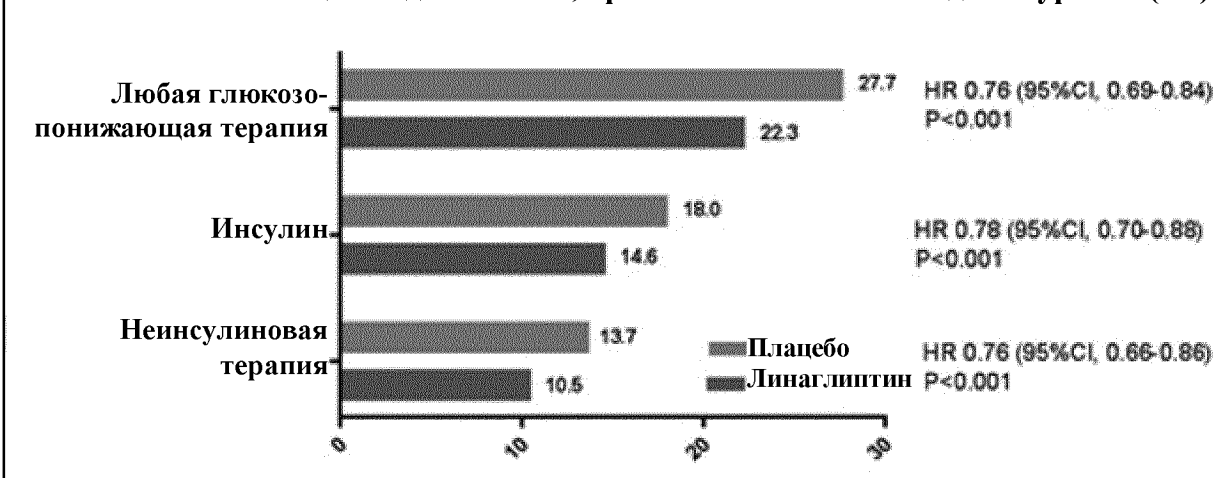
**ФИГ. 3 А**



**ФИГ. 3В**

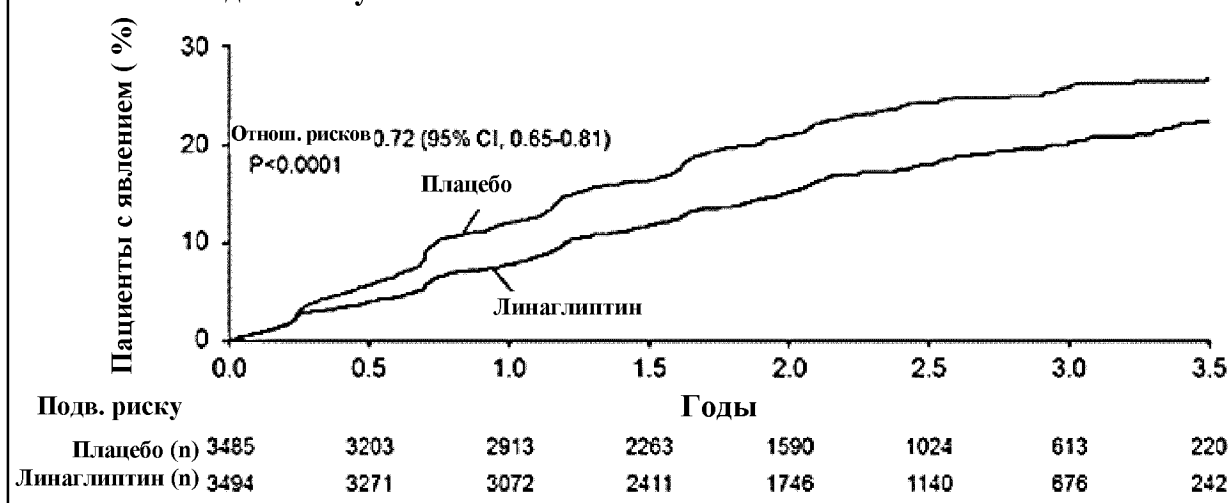
## БЕЗОПАСНАЯ ДЛЯ СЕРДЦА И ПОЧЕК АНТИДИАБЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

### С Глюкозопонижающие медикаменты, применяемые после исходного уровня ( % )



ФИГ. 3С

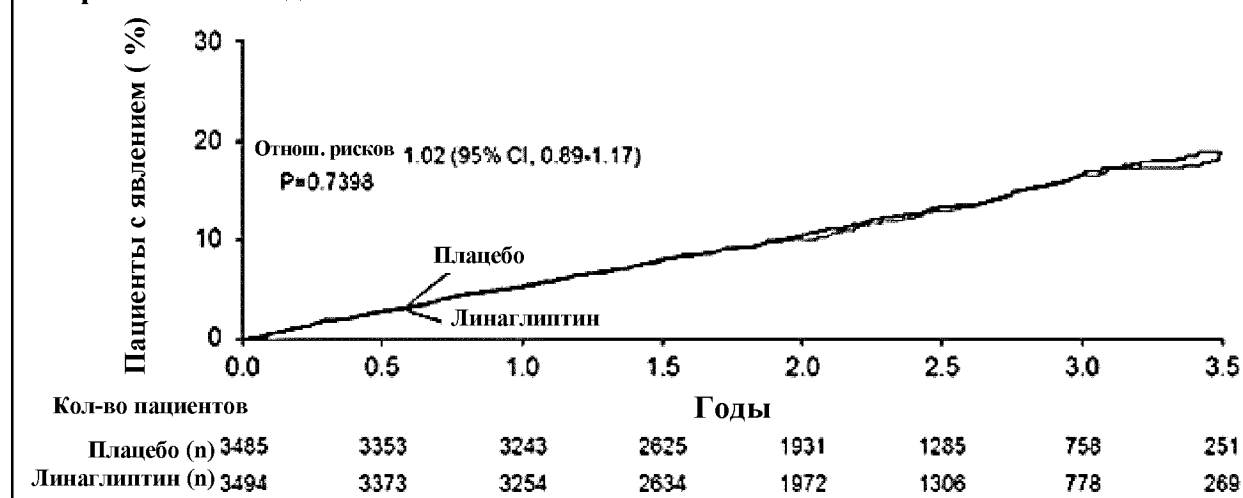
### Д Повышение дозы инсулина



ФИГ. 3Д

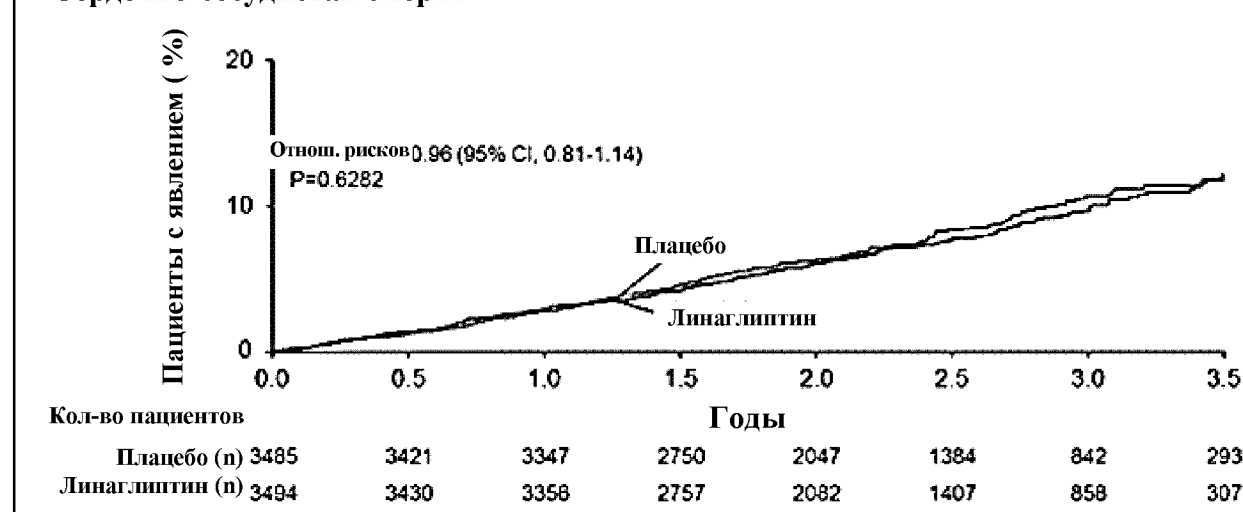
## БЕЗОПАСНАЯ ДЛЯ СЕРДЦА И ПОЧЕК АНТИДИАБЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

### А Первичный исход



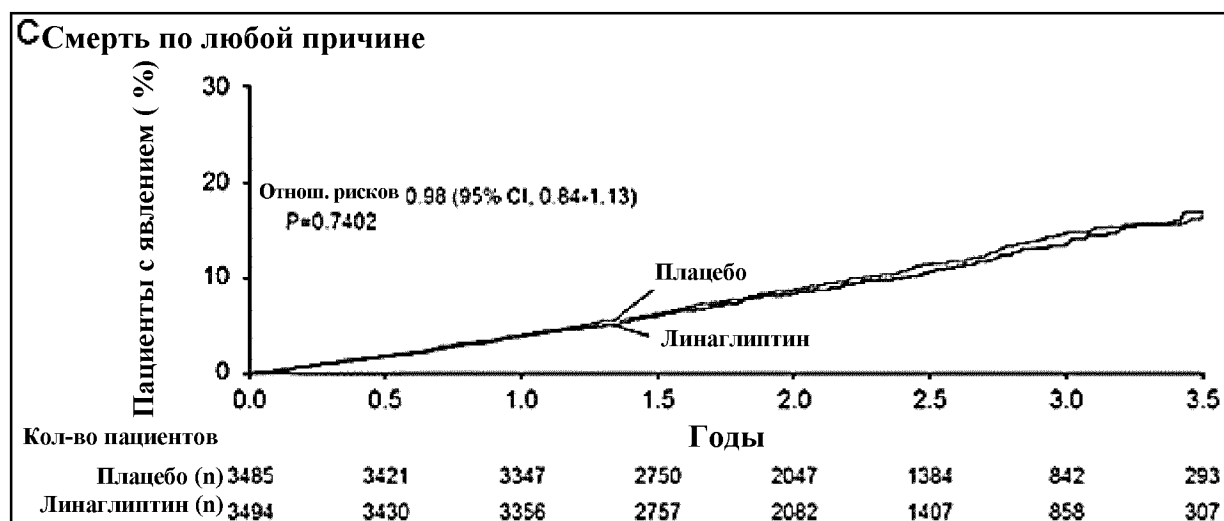
ФИГ. 4А

### В Сердечно-сосудистая смерть

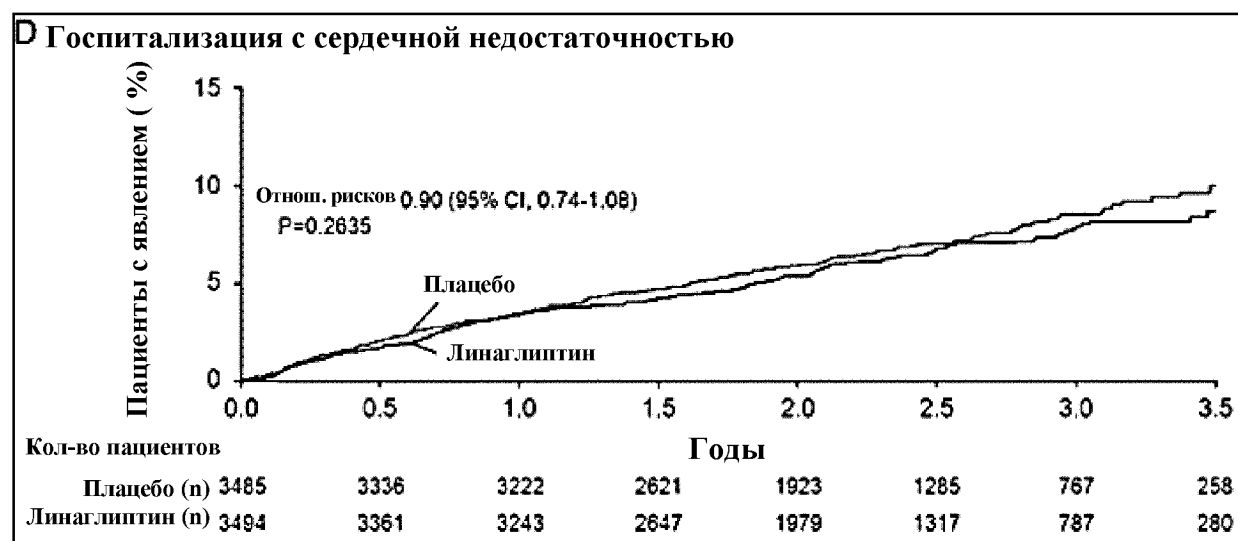


ФИГ. 4В

**БЕЗОПАСНАЯ ДЛЯ СЕРДЦА И ПОЧЕК  
АНТИДИАБЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ**

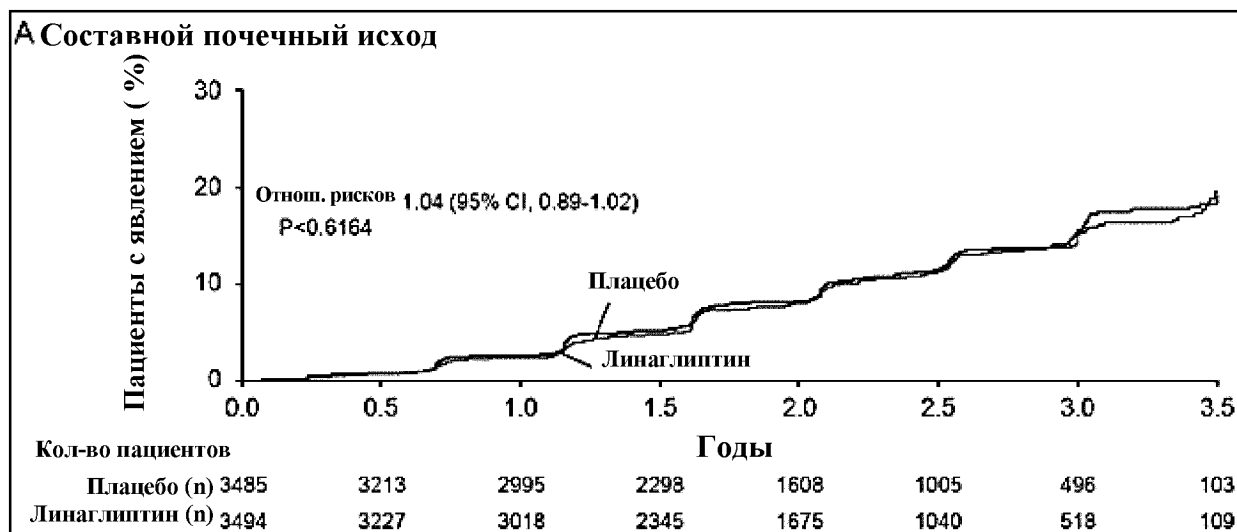


**ФИГ. 4С**

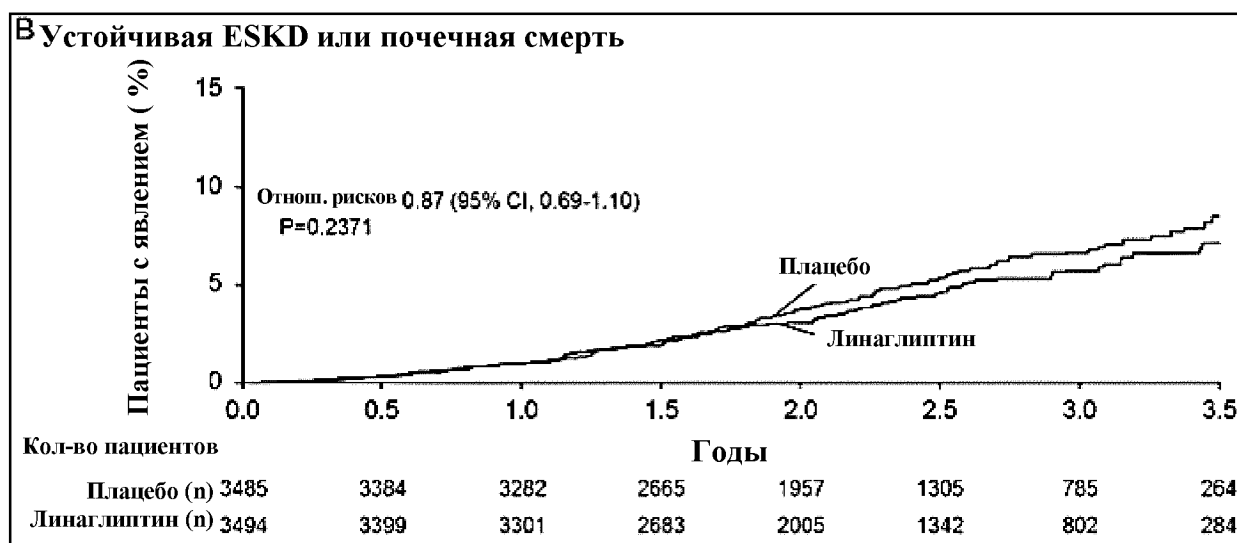


**ФИГ. 4D**

## БЕЗОПАСНАЯ ДЛЯ СЕРДЦА И ПОЧЕК АНТИДИАБЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

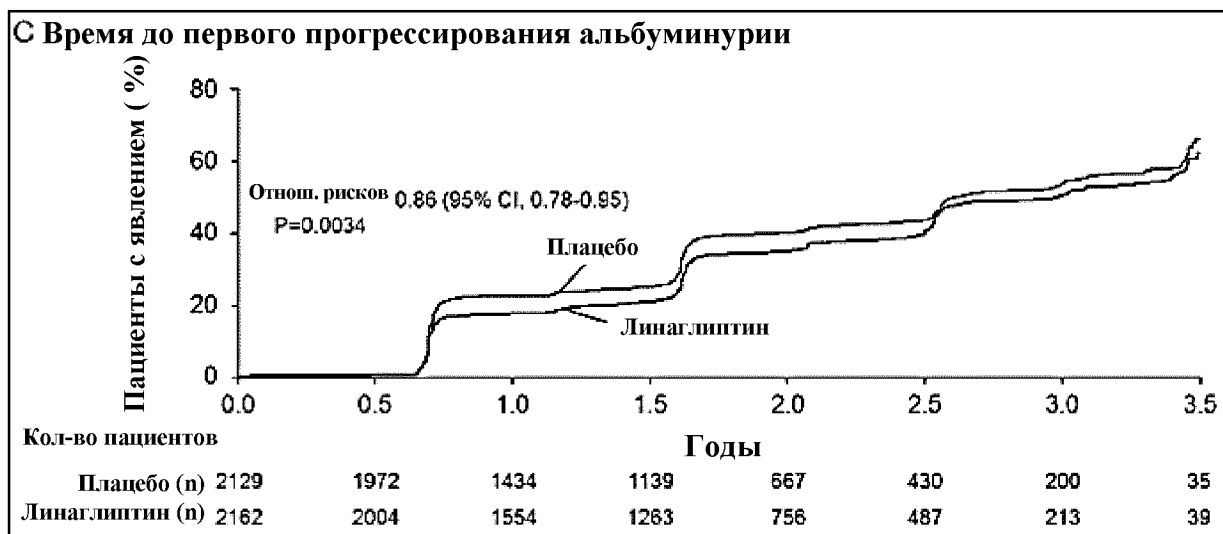


ФИГ. 5А

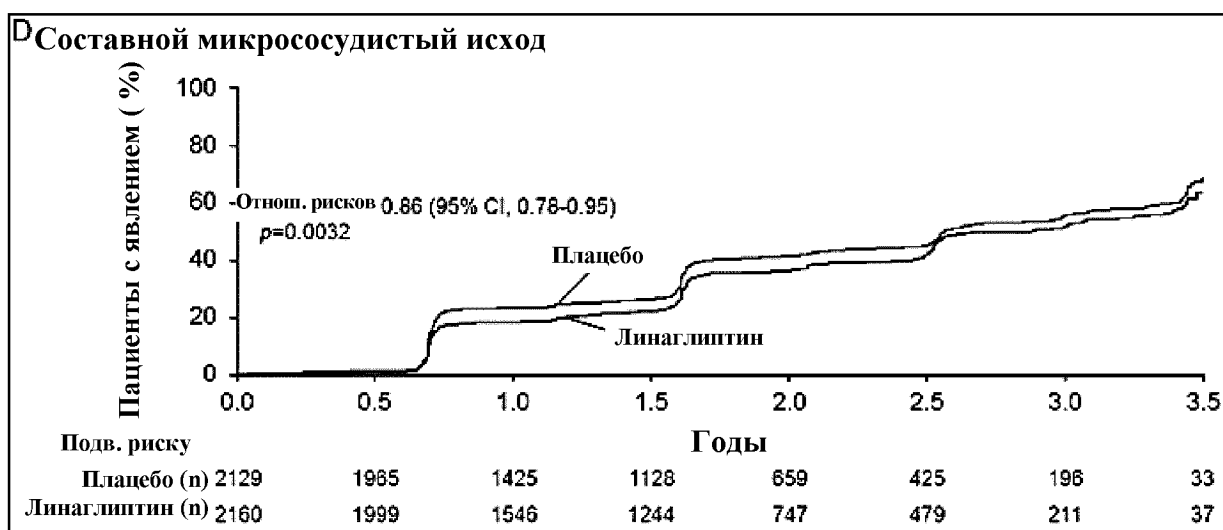


ФИГ. 5В

## БЕЗОПАСНАЯ ДЛЯ СЕРДЦА И ПОЧЕК АНТИДИАБЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

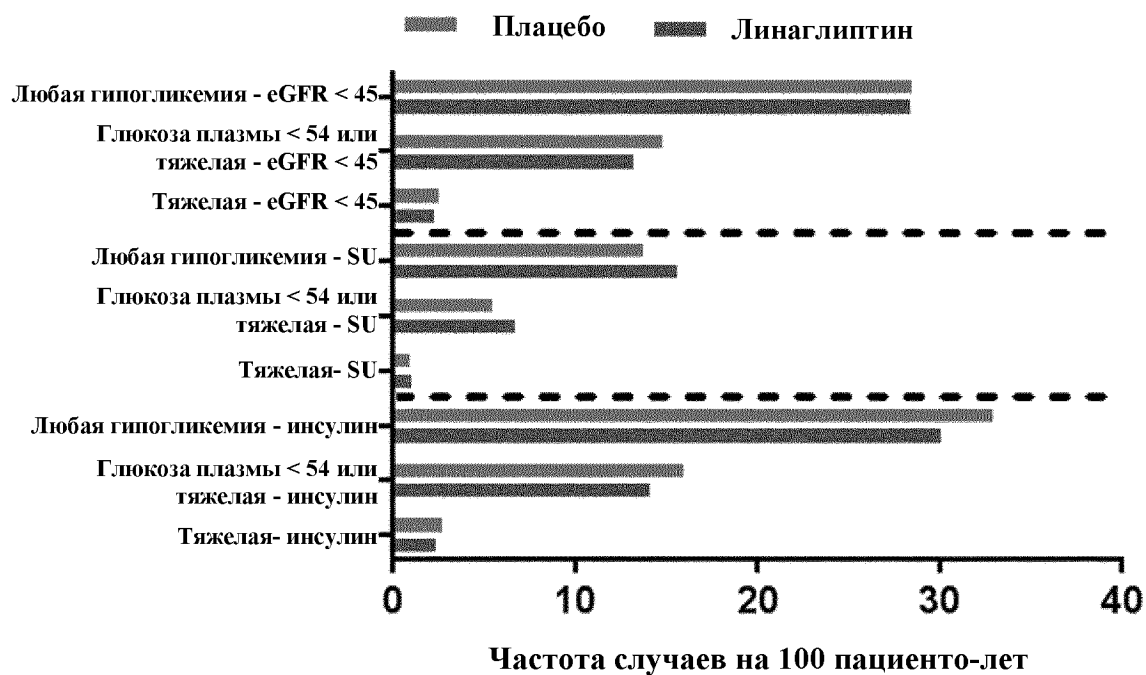


ФИГ. 5С



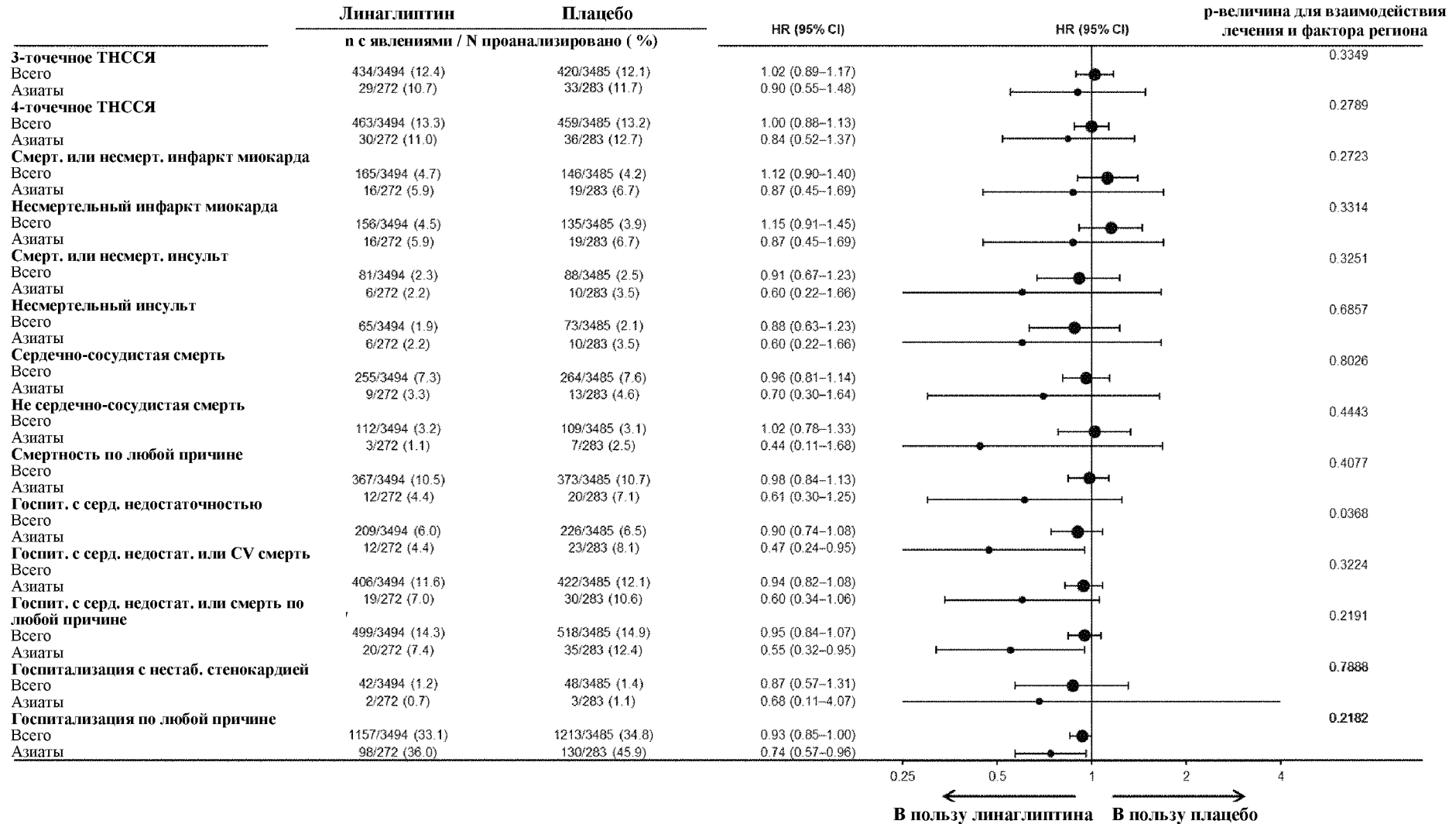
ФИГ. 5D

## БЕЗОПАСНАЯ ДЛЯ СЕРДЦА И ПОЧЕК АНТИДИАБЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ



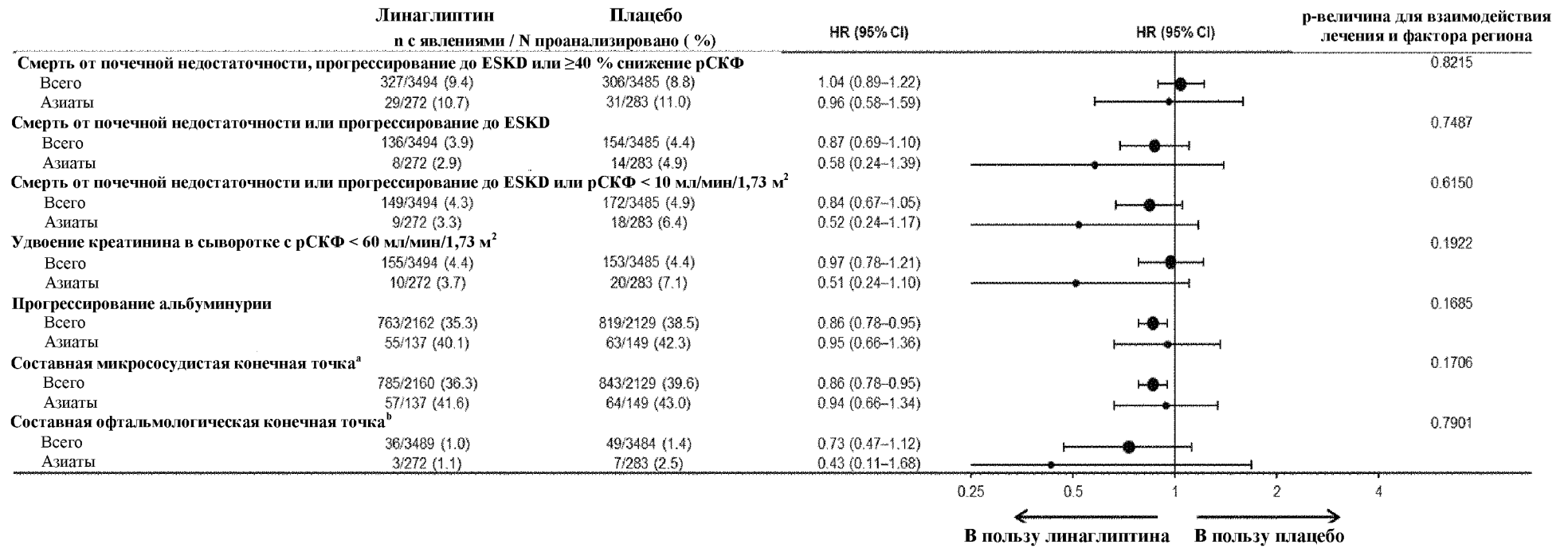
ФИГ. 6

# БЕЗОПАСНАЯ ДЛЯ СЕРДЦА И ПОЧЕК АНТИДИАБЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ



ФИГ. 7

## БЕЗОПАСНАЯ ДЛЯ СЕРДЦА И ПОЧЕК АНТИДИАБЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ



ФИГ. 8