

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202190547** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.04.27

(51) Int. Cl. **A61K 31/232** (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2019.08.15

(54) СПОСОБЫ СНИЖЕНИЯ ПОТРЕБНОСТИ В РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ АРТЕРИЙ У СУБЪЕКТА, ПОЛУЧАЮЩЕГО ЛЕЧЕНИЕ СТАТИНАМИ

(31) **62/719,404**

(32) **2018.08.17**

(33) **US**

(86) **PCT/US2019/046710**

(87) **WO 2020/037153 2020.02.20**

(71) Заявитель:

**АМАРИН ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ
АЙРЛЭНД ЛИМИТЕД (IE)**

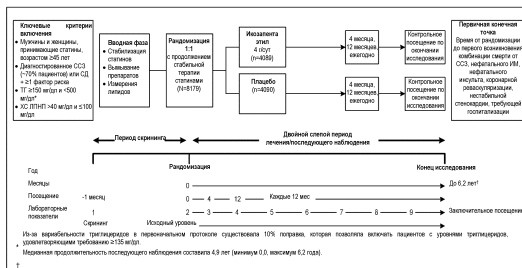
(72) Изобретатель:

Грановитц Крэйг, Филип Сефи (US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) В различных вариантах осуществления настоящего изобретения предложены способы диагностики потребности в реваскуляризации периферических артерий и/или снижения потребности в реваскуляризации периферических артерий у субъекта путем введения указанному субъекту фармацевтической композиции, содержащей от приблизительно 1 до приблизительно 4 г этилового эфира эйкозапентаеновой кислоты или его производного.



202190547

A1

A1

202190547

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-567130ЕА/018

СПОСОБЫ СНИЖЕНИЯ ПОТРЕБНОСТИ В РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ АРТЕРИЙ У СУБЪЕКТА, ПОЛУЧАЮЩЕГО ЛЕЧЕНИЕ СТАТИНАМИ

ЗАЯВЛЕНИЕ ПРИОРИТЕТА

[1] Данная заявка испрашивает приоритет на основании предварительной заявки на патент США № 62/719404, поданной 17 августа 2018 г., содержание которой полностью включено в настоящий документ посредством ссылки и является основой.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[2] Сердечно-сосудистые заболевания являются одной из основных причин смерти в Соединенных Штатах и большинстве европейских стран. По оценкам, более 70 миллионов человек в одних только Соединенных Штатах страдают от сердечно-сосудистых заболеваний или нарушений, включая, помимо прочего, высокое артериальное давление, ишемическую болезнь сердца, дислипидемию, застойную сердечную недостаточность и инсульт.

[3] Заболевания периферических артерий сопровождаются сердечно-сосудистыми осложнениями и летальными исходами. В Европе более 40 миллионов человек страдают заболеваниями периферических артерий, и более 200 миллионов человек страдают заболеваниями периферических артерий во всем мире. В Соединенных Штатах по меньшей мере 6,8 миллиона человек страдают заболеваниями периферических артерий, при этом в 2015 году умерло более 13000 человек, а в 2015 году более 100 000 человек были выписаны из больницы. Требуется лучшее понимание распространенности, бремени заболевания, затрат на здравоохранение и использования ресурсов здравоохранения, связанных с заболеваниями периферических артерий.

[4] Lovaza®, агент, регулирующий липиды, показан в качестве дополнения к диете для снижения уровня триглицеридов у взрослых пациентов с очень высокими уровнями триглицеридов. К сожалению, Lovaza® может значительно повышать уровни ХС ЛПНП и/или ХС не-ЛПВП у некоторых пациентов. Существует потребность в улучшенных методах лечения сердечно-сосудистых заболеваний и расстройств.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[5] В некоторых аспектах настоящего изобретения предложены способы снижения потребности в реваскуляризации периферических артерий у субъекта, получающего лечение статинами, причем способ включает: (а) идентификацию субъекта, получающего лечение статинами, как имеющего исходный уровень триглицеридов натошак по меньшей мере приблизительно 150 мг/дл, и (b) введение указанному субъекту, получающему лечение статинами, фармацевтической композиции, содержащей от приблизительно 1 г до приблизительно 4 г этилового эфира эйкозапентаеновой кислоты в сутки.

[6] В других аспектах настоящего изобретения предложены способы диагностики субъекта, нуждающегося в реваскуляризации периферических артерий, причем способ

включает: (а) идентификацию субъекта как получающего терапию статинами; (b) измерение исходного уровня триглицеридов натощак у указанного субъекта; и (с) определение потребности в реваскуляризации периферических артерий, если исходный уровень триглицеридов натощак у указанного субъекта составляет по меньшей мере приблизительно 150 мг/дл.

[7] В других аспектах настоящего изобретения предложены способы лечения субъекта, подверженного риску реваскуляризации периферических артерий, включающие введение указанному субъекту фармацевтической композиции, где указанный субъект был определен как подверженный риску реваскуляризации периферических артерий путем измерения исходного уровня триглицеридов натощак у указанного субъекта, и где уровень триглицеридов натощак у указанного субъекта составляет по меньшей мере приблизительно 150 мг/дл.

[8] В некоторых вариантах осуществления у субъекта наблюдается снижение риска смерти от сердечно-сосудистого заболевания, коронарной реваскуляризации, нестабильной стенокардии, инсульта и/или инфаркта миокарда.

[9] В некоторых вариантах осуществления композицию вводят субъекту, получающему лечение статинами, в количестве от 1 до 4 единиц дозирования в сутки.

[10] В некоторых вариантах осуществления этиловый эфир эйкозапентаеновой кислоты составляет по меньшей мере приблизительно 96 мас.% всех омега-3 жирных кислот в фармацевтической композиции.

[11] В некоторых вариантах осуществления субъект, получающий лечение статинами, имеет одно или более из следующего: исходное значение ХС не-ЛПВП от приблизительно 200 мг/дл до приблизительно 300 мг/дл; исходное значение общего холестерина от приблизительно 250 мг/дл до приблизительно 300 мг/дл; исходное значение ХС ЛПОНП от приблизительно 140 мг/дл до приблизительно 200 мг/дл; исходное значение ХС ЛПВП от приблизительно 10 до приблизительно 30 мг/дл; и/или исходное значение ХС ЛПНП от приблизительно 40 до приблизительно 100 мг/дл.

[12] В некоторых вариантах осуществления субъект получает терапию статинами. В некоторых вариантах осуществления субъект, получающий лечение статинами, получает стабильную терапию статинами. В некоторых вариантах осуществления терапия статинами включает введение субъекту, получающему лечение статинами, статина и, необязательно, эзетимиба.

[13] В некоторых вариантах осуществления способы дополнительно включают идентификацию субъекта, получающего лечение статинами, как имеющего контролируемые ЛПНП.

[14] В некоторых вариантах осуществления у субъекта, получающего лечение статинами, исходный уровень триглицеридов натощак составляет от приблизительно 200 мг/дл до приблизительно 499 мг/дл. В других вариантах осуществления у субъекта, получающего лечение статинами, исходный уровень триглицеридов натощак составляет от приблизительно 500 мг/дл до приблизительно 1500 мг/дл.

[15] В некоторых вариантах осуществления субъект был идентифицирован по меньшей мере приблизительно через 5 лет после получения по меньшей мере одной заявки на терапию статинами.

[16] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 1 г до приблизительно 4 г этилового эфира эйкозапентаеновой кислоты.

[17] В некоторых вариантах осуществления способы дополнительно включают проведение реваскуляризации периферических артерий.

[18] Эти и другие варианты осуществления настоящего изобретения будут более подробно раскрыты ниже в настоящем документе.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[19] На фиг. 1 представлена схема исследования согласно варианту осуществления настоящего изобретения.

[20] На фиг. 2 схематически представлено распределение пациентов согласно варианту осуществления настоящего изобретения.

[21] На фиг. 3А и 3В представлены иллюстративные кривые событий Каплана-Мейера для кумулятивной частоты первичных комбинированных конечных точек. На фиг. 3А и 3В показано 25% относительное снижение риска для первичной комбинированной конечной точки в течение 5 лет.

[22] Фиг. 4 представляет собой иллюстративную лесовидную диаграмму индивидуальных компонентов первичных конечных точек, проанализированных как время до первого события каждой индивидуальной конечной точки, и показывает, что каждый компонент в отдельности был уменьшен.

[23] Фиг. 5А и 5В представляют собой иллюстративные кривые событий Каплана-Мейера для кумулятивной частоты ключевых вторичных комбинированных конечных точек. На фиг. 5А и 5В показано, что имело место 26% RRR для ключевой вторичной комбинированной конечной точки за 5 лет.

[24] Фиг. 6 и 7 представляют собой иллюстративные лесовидные диаграммы первичных исходов эффективности в выбранных предварительно заданных подгруппах. Фиг. 6 и 7 показывают, что исходные уровни триглицеридов у субъекта (например, ≥ 150 в сравнении с < 150 мг/дл или ≥ 200 или < 200 мг/дл) не влияли на исходы первичных конечных точек.

[25] Фиг. 8 и 9 представляют собой иллюстративные лесовидные диаграммы вторичных исходов эффективности в выбранных предварительно заданных подгруппах. Фиг. 8 и 9 показывают, что исходные уровни триглицеридов у субъекта (например, ≥ 150 в сравнении с < 150 мг/дл или ≥ 200 или < 200 мг/дл) не влияли на исходы ключевых вторичных конечных точек.

[26] Фиг. 10А и 10В представляют собой иллюстративные кривые Каплана-Мейера для первичных и ключевых вторичных конечных точек по достигнутому уровню триглицеридов через 1 год. Фигуры 10А и 10В показывают, что уровни триглицеридов у

пациента не влияли на эффективность икозапента этила по сравнению с плацебо в отношении исходов эффективности первичных или ключевых вторичных конечных точек.

[27] Фиг. 11 представляет собой иллюстративную лесовидную диаграмму предварительно заданной иерархической процедуры тестирования конечных точек и показывает, что все индивидуальные и комбинированные конечные точки ишемии были значительно снижены икозапента этилом (AMR101).

[28] На фиг. 12 схематически представлено распределение пациентов согласно варианту осуществления настоящего изобретения.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[29] Хотя настоящее изобретение может быть осуществлено в различных формах, приведенное ниже описание нескольких вариантов осуществления сделано исходя из предположения, что настоящее раскрытие следует рассматривать как иллюстрацию изобретения, и оно не ограничивает изобретение конкретными проиллюстрированными вариантами осуществления. Заголовки приведены только для удобства и никоим образом не должны рассматриваться как ограничение изобретения. Варианты осуществления, проиллюстрированные под любым заголовком, могут быть объединены с вариантами осуществления, проиллюстрированными под любым другим заголовком.

[30] Использование числовых значений для различных количественных значений, указанных в данной заявке, если явно не указано иное, подразумевается как приближение, как если бы минимальному и максимальному значениям в указанных диапазонах предшествовало слово «приблизительно». Кроме того, раскрытие диапазонов подразумевается как непрерывный диапазон, включающий каждое значение между указанными минимальным и максимальным значениями, а также любые диапазоны, которые могут быть образованы такими значениями. Также в настоящем документе раскрыты все возможные соотношения (и диапазоны любых таких соотношений), которые могут быть получены путем деления раскрытого числового значения на любое другое раскрытое числовое значение. Соответственно, квалифицированный специалист поймет, что многие такие соотношения, диапазоны и диапазоны соотношений могут быть однозначно получены из числовых значений, представленных в настоящем документе, и во всех случаях такие соотношения, диапазоны и диапазоны соотношений представляют собой различные варианты осуществления настоящего изобретения.

[31] Список сокращений: ANOVA - дисперсионный анализ; ASCVD - атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание; ДИ - доверительный интервал; СС - сердечно-сосудистый; СД - сахарный диабет; ХС ЛПВП - холестерин липопротеинов высокой плотности; ВИЧ/СПИД - вирус иммунодефицита человека/синдром приобретенного иммунодефицита; МКБ-9 - Международная классификация болезней, девятая редакция; ХС ЛПНП - холестерин липопротеинов низкой плотности; ИМ - инфаркт миокарда; ХС не-ЛПВП - холестерин, не связанный с липопротеинами высокой плотности; ЗПА - заболевание периферических артерий; REDUCE-IT - уменьшение сердечно-сосудистых событий в интервенционном исследовании с икозапента этилом;

СКО - среднеквадратическое отклонение; ТГ - триглицериды; доллары США - доллары Соединенных Штатов Америки.

Композиции

[32] В одном варианте осуществления композицию согласно изобретению вводят субъекту в количестве, достаточном для обеспечения суточной дозы эйкозапентаеновой кислоты от приблизительно 1 мг до приблизительно 10 000 мг, 25 приблизительно 5000 мг, от приблизительно 50 до приблизительно 3000 мг, от приблизительно 75 мг до приблизительно 2500 мг или от приблизительно 100 мг до приблизительно 1000 мг, например, приблизительно 75 мг, приблизительно 100 мг, приблизительно 125 мг, приблизительно 150 мг, приблизительно 175 мг, приблизительно 200 мг, приблизительно 225 мг, приблизительно 250 мг, приблизительно 275 мг, приблизительно 300 мг, приблизительно 325 мг, приблизительно 350 мг, приблизительно 375 мг, приблизительно 400 мг, приблизительно 425 мг, приблизительно 450 мг, приблизительно 475 мг, приблизительно 500 мг, приблизительно 525 мг, приблизительно 550 мг, приблизительно 575 мг, приблизительно 600 мг, приблизительно 625 мг, приблизительно 650 мг, приблизительно 675 мг, приблизительно 700 мг, приблизительно 725 мг, приблизительно 750 мг, приблизительно 775 мг, приблизительно 800 мг, приблизительно 825 мг, приблизительно 850 мг, приблизительно 875 мг, приблизительно 900 мг, приблизительно 925 мг, приблизительно 950 мг, приблизительно 975 мг, приблизительно 1000 мг, приблизительно 1025 мг, приблизительно 1050 мг, приблизительно 1075 мг, приблизительно 1100 мг, приблизительно 1025 мг, приблизительно 1050 мг, приблизительно 1075 мг, приблизительно 1200 мг, приблизительно 1225 мг, приблизительно 1250 мг, приблизительно 1275 мг, приблизительно 1300 мг, приблизительно 1325 мг, приблизительно 1350 мг, приблизительно 1375 мг, приблизительно 1400 мг, приблизительно 1425 мг, приблизительно 1450 мг, приблизительно 1475 мг, приблизительно 1500 мг, приблизительно 1525 мг, приблизительно 1550 мг, приблизительно 1575 мг, приблизительно 1600 мг, приблизительно 1625 мг, приблизительно 1650 мг, приблизительно 1675 мг, приблизительно 1700 мг, приблизительно 1725 мг, приблизительно 1750 мг, приблизительно 1775 мг, приблизительно 1800 мг, приблизительно 1825 мг, приблизительно 1850 мг, приблизительно 1875 мг, приблизительно 1900 мг, приблизительно 1925 мг, приблизительно 1950 мг, приблизительно 1975 мг, приблизительно 2000 мг, приблизительно 2025 мг, приблизительно 2050 мг, приблизительно 2075 мг, приблизительно 2100 мг, приблизительно 2125 мг, приблизительно 2150 мг, приблизительно 2175 мг, приблизительно 2200 мг, приблизительно 2225 мг, приблизительно 2250 мг, приблизительно 2275 мг, приблизительно 2300 мг, приблизительно 2325 мг, приблизительно 2350 мг, приблизительно 2375 мг, приблизительно 2400 мг, приблизительно 2425 мг, приблизительно 2450 мг, приблизительно 2475 мг, приблизительно 2500 мг, приблизительно 2525 мг, приблизительно 2550 мг, приблизительно 2575 мг,

[illegible]

приблизительно 8600 мг, приблизительно 8625 мг, приблизительно 8650 мг,
 приблизительно 8675 мг, приблизительно 8700 мг, приблизительно 8725 мг,
 приблизительно 8750 мг, приблизительно 8775 мг, приблизительно 8800 мг,
 приблизительно 8825 мг, приблизительно 8850 мг, приблизительно 8875 мг,
 приблизительно 8900 мг, приблизительно 8925 мг, приблизительно 8950 мг,
 приблизительно 8975 мг, приблизительно 9000 мг, приблизительно 9025 мг,
 приблизительно 9050 мг, приблизительно 9075 мг, приблизительно 9100 мг,
 приблизительно 9125 мг, приблизительно 9150 мг, приблизительно 9175 мг,
 приблизительно 9200 мг, приблизительно 9225 мг, приблизительно 9250 мг,
 приблизительно 9275 мг, приблизительно 9300 мг, приблизительно 9325 мг,
 приблизительно 9350 мг, приблизительно 9375 мг, приблизительно 9400 мг,
 приблизительно 9425 мг, приблизительно 9450 мг, приблизительно 9475 мг,
 приблизительно 9500 мг, приблизительно 9525 мг, приблизительно 9550 мг,
 приблизительно 9575 мг, приблизительно 9600 мг, приблизительно 9625 мг,
 приблизительно 9650 мг, приблизительно 9675 мг, приблизительно 9700 мг,
 приблизительно 9725 мг, приблизительно 9750 мг, приблизительно 9775 мг,
 приблизительно 9800 мг, приблизительно 9825 мг, приблизительно 9850 мг,
 приблизительно 9875 мг, приблизительно 9900 мг, приблизительно 9925 мг,
 приблизительно 9950 мг, приблизительно 9975 мг или приблизительно 10 000 мг.

[33] В одном варианте осуществления композиция для применения в способах согласно изобретению содержит эйкозапентаеновую кислоту или ее фармацевтически приемлемый сложный эфир, производное, конъюгат или соль, или смеси любых из вышеперечисленных, совместно именуемые в настоящем документе «ЕРА». Термин «фармацевтически приемлемый» в настоящем контексте означает, что рассматриваемое вещество не вызывает неприемлемой токсичности для субъекта или не взаимодействует с другими компонентами композиции.

[34] В еще одном варианте осуществления ЕРА включает сложный эфир эйкозапентаеновой кислоты. В еще одном варианте осуществления ЕРА включает сложный C_1 - C_5 алкиловый эфир эйкозапентаеновой кислоты. В еще одном варианте осуществления ЕРА включает этиловый эфир эйкозапентаеновой кислоты, метиловый эфир эйкозапентаеновой кислоты, пропиловый эфир эйкозапентаеновой кислоты или бутиловый эфир эйкозапентаеновой кислоты.

[35] В еще одном варианте осуществления ЕРА находится в форме этил-ЕРА, ЕРА лития, моно-, ди- или триглицерида ЕРА или любого другого сложного эфира или соли ЕРА, или ЕРА в форме свободной кислоты. ЕРА также может быть в форме 2-замещенного производного или другого производного, которое замедляет его скорость окисления, но в остальном не изменяет его биологическое действие в какой-либо значительной степени.

[36] В еще одном варианте осуществления ЕРА присутствует в композиции, применимой в соответствии со способами согласно изобретению, в количестве от

[illegible]

приблизительно 3050 мг, приблизительно 3075 мг, приблизительно 3100 мг,
 приблизительно 3125 мг, приблизительно 3150 мг, приблизительно 3175 мг,
 приблизительно 3200 мг, приблизительно 3225 мг, приблизительно 3250 мг,
 приблизительно 3275 мг, приблизительно 3300 мг, приблизительно 3325 мг,
 приблизительно 3350 мг, приблизительно 3375 мг, приблизительно 3400 мг,
 приблизительно 3425 мг, приблизительно 3450 мг, приблизительно 3475 мг,
 приблизительно 3500 мг, приблизительно 3525 мг, приблизительно 3550 мг,
 приблизительно 3575 мг, приблизительно 3600 мг, приблизительно 3625 мг,
 приблизительно 3650 мг, приблизительно 3675 мг, приблизительно 3700 мг,
 приблизительно 3725 мг, приблизительно 3750 мг, приблизительно 3775 мг,
 приблизительно 3800 мг, приблизительно 3825 мг, приблизительно 3850 мг,
 приблизительно 3875 мг, приблизительно 3900 мг, приблизительно 3925 мг,
 приблизительно 3950 мг, приблизительно 3975 мг, приблизительно 4000 мг,
 приблизительно 4025 мг, приблизительно 4050 мг, приблизительно 4075 мг,
 приблизительно 4100 мг, приблизительно 4125 мг, приблизительно 4150 мг,
 приблизительно 4175 мг, приблизительно 4200 мг, приблизительно 4225 мг,
 приблизительно 4250 мг, приблизительно 4275 мг, приблизительно 4300 мг,
 приблизительно 4325 мг, приблизительно 4350 мг, приблизительно 4375 мг,
 приблизительно 4400 мг, приблизительно 4425 мг, приблизительно 4450 мг,
 приблизительно 4475 мг, приблизительно 4500 мг, приблизительно 4525 мг,
 приблизительно 4550 мг, приблизительно 4575 мг, приблизительно 4600 мг,
 приблизительно 4625 мг, приблизительно 4650 мг, приблизительно 4675 мг,
 приблизительно 4700 мг, приблизительно 4725 мг, приблизительно 4750 мг,
 приблизительно 4775 мг, приблизительно 4800 мг, приблизительно 4825 мг,
 приблизительно 4850 мг, приблизительно 4875 мг, приблизительно 4900 мг,
 приблизительно 4925 мг, приблизительно 4950 мг, приблизительно 4975 мг или
 приблизительно 5000 мг.

[37] В еще одном варианте осуществления композиция, применяемая в соответствии с изобретением, содержит не более чем приблизительно 10 мас.%, не более чем приблизительно 9 мас.%, не более чем приблизительно 8 мас.%, не более чем приблизительно 7 мас.%, не более чем приблизительно 6 мас.%, не более чем приблизительно 5 мас.%, не более чем приблизительно 4 мас.%, не более чем приблизительно 3 мас.%, не более чем приблизительно 2 мас.%, не более чем приблизительно 1 мас.% или не более чем приблизительно 0,5 мас.% докозагексаеновой кислоты (DHA), при ее наличии. В еще одном варианте осуществления композиция согласно изобретению по существу не содержит докозагексаеновой кислоты. В еще одном варианте осуществления композиция, применяемая в настоящем изобретении, не содержит докозагексаеновой кислоты и/или ее производного.

[38] В еще одном варианте осуществления EPA составляет по меньшей мере 70 мас.%, по меньшей мере 80 мас.%, по меньшей мере 90 мас.%, по меньшей мере 95 мас.%,

по меньшей мере 96 мас.%, по меньшей мере 97 мас.%, по меньшей мере 98 мас.%, по меньшей мере 99 мас.% или 100 мас.% всех жирных кислот, присутствующих в композиции, применимой в способах согласно настоящему изобретению.

[39] В некоторых вариантах осуществления композиция содержит по меньшей мере 96 мас.% этилового эфира эйкозапентаеновой кислоты и менее чем приблизительно 2 мас.% консерванта. В некоторых вариантах осуществления консервант представляет собой токоферол, такой как полностью рацемический α -токоферол.

[40] В еще одном варианте осуществления композиция, применимая в соответствии со способами согласно изобретению, содержит менее 10 мас.%, менее 9 мас.%, менее 8 мас.%, менее 7 мас.%, менее 6 мас.%, менее 5 мас.%, менее 4 мас.%, менее 3 мас.%, менее 2 мас.%, менее 1 мас.%, менее 0,5 мас.% или менее 0,25 мас.%, от общей массы композиции или от общего содержания жирных кислот, любой жирной кислоты, отличной от EPA. Иллюстративные примеры «жирной кислоты, отличной от EPA» включают линоленовую кислоту (LA), арахидоновую кислоту (AA), докозагексаеновую кислоту (DHA), альфа-линоленовую кислоту (ALA), стеараоновую кислоту (STA), эйкозатриеновую кислоту (ETA) и/или докозапентаеновую кислоту (DPA). В еще одном варианте осуществления композиция, применимая в соответствии со способами согласно изобретению, содержит от приблизительно 0,1 мас.% до приблизительно 4 мас.%, от приблизительно 0,5 мас.% до приблизительно 3 мас.% или от приблизительно 1 мас.% до приблизительно 2 мас.% общего количества жирных кислот, отличных от EPA и/или DHA.

[41] В еще одном варианте осуществления композиция, применимая в соответствии с изобретением, обладает одной или несколькими из следующих характеристик: (a) этиловый эфир эйкозапентаеновой кислоты составляет по меньшей мере приблизительно 96 мас.%, по меньшей мере приблизительно 97 мас.% или по меньшей мере приблизительно 98 мас.% всех жирных кислот, присутствующих в композиции; (b) композиция содержит не более чем приблизительно 4 мас.%, не более чем приблизительно 3 мас.% или не более чем приблизительно 2 мас.% всех жирных кислот, отличных от этилового эфира эйкозапентаеновой кислоты; (c) композиция содержит не более чем приблизительно 0,6%, не более чем приблизительно 0,5% или не более чем приблизительно 0,4% любой отдельной жирной кислоты, отличной от этилового эфира эйкозапентаеновой кислоты; (d) композиция имеет показатель преломления (20 °C) от приблизительно 1 до приблизительно 2, от приблизительно 1,2 до приблизительно 1,8 или от приблизительно 1,4 до приблизительно 1,5; (e) композиция имеет относительную плотность (20 °C) от приблизительно 0,8 до приблизительно 1,0, от приблизительно 0,85 до приблизительно 0,95 или от приблизительно 0,9 до приблизительно 0,92; (e) композиция содержит не более чем приблизительно 20 млн⁻¹, не более чем приблизительно 15 млн⁻¹ или не более чем приблизительно 10 млн⁻¹ тяжелых металлов, (f) композиция содержит не более чем приблизительно 5 млн⁻¹, не более чем приблизительно 4 частей млн⁻¹, не более чем приблизительно 3 млн⁻¹ или не более чем приблизительно 2

млн⁻¹ мышьяка, и/или (g) композиция имеет пероксидное число не более чем приблизительно 5 мэкв/кг, не более чем приблизительно 4 мэкв/кг, не более чем приблизительно 3 мэкв/кг или не более чем приблизительно 2 мэкв/кг.

[42] В еще одном варианте осуществления композиции, применимые в соответствии со способами согласно изобретению, доставляются перорально. Термины «доставляемый перорально» или «пероральное введение» в настоящем документе включают любую форму доставки терапевтического агента или содержащей его композиции субъекту, где указанный агент или композиция помещается в рот субъекта, независимо от того, подлежит ли указанный агент или композиция проглатыванию. Таким образом, «пероральное введение» включает трансбуккальное и сублингвальное введение, а также введение через пищевод. В одном из вариантов осуществления композиция представлена в капсуле, например, в мягкой желатиновой капсуле.

[43] Композиция для применения в соответствии с изобретением может быть приготовлена в виде одной или более единиц дозирования. Термины «единица дозы» и «единица дозирования» в настоящем документе относятся к части фармацевтической композиции, которая содержит количество терапевтического агента, подходящее для разового введения, чтобы обеспечить терапевтический эффект. Такие единицы дозирования могут вводиться от одного до множества (т. е. от 1 до приблизительно 10, от 1 до 8, от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 2) раз в сутки, или столько раз, сколько необходимо для того, чтобы вызвать терапевтический ответ.

[44] В одном варианте осуществления композиции согласно изобретению при хранении в закрытом контейнере, поддерживаемом при комнатной температуре, охлажденными (например, при от приблизительно 5 до приблизительно 5-10 °C) или замороженными в течение периода приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 месяцев, содержат по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 97,5% или по меньшей мере приблизительно 99% изначально присутствовавшего в них активного ингредиента(ов).

Способы лечения

[45] В одном варианте осуществления изобретения предложен способ лечения и/или предотвращения сердечно-сосудистых заболеваний и расстройств. Термин «сердечно-сосудистые заболевания и расстройства» в настоящем документе относится к любому заболеванию или расстройству сердца или кровеносных сосудов (т. е., артерий и вен) или любому их симптому. Неограничивающие примеры сердечно-сосудистых заболеваний и расстройств включают гипертриглицеридемию, гиперхолестеринемию, смешанную дислипидемию, ишемическую болезнь сердца, сосудистые заболевания, инсульт, атеросклероз, аритмию, артериальную гипертензию, инфаркт миокарда и другие сердечно-сосудистые события.

[46] Термин «лечение» в отношении отдельно взятого заболевания или расстройства включает, не ограничиваясь перечисленным, ингибирование указанного заболевания или расстройства, например, остановку развития указанного заболевания или

расстройства; облегчение указанного заболевания или расстройства, например, обращение вспять указанного заболевания или расстройства; или облегчение состояния, вызванного или являющегося следствием указанного заболевания или расстройства, например, облегчение, предотвращение или лечение симптомов указанного заболевания или расстройства. Термин «предотвращение» в отношении отдельно взятого заболевания или расстройства означает: предотвращение начала развития заболевания, если оно не возникло, предотвращение возникновения указанного заболевания или расстройства у субъекта, который может быть предрасположен к развитию указанного расстройства или заболевания, но у которого еще не было диагностировано указанное расстройство или заболевание, и/или предотвращение дальнейшего развития заболевания/расстройства, если оно уже присутствует.

[47] В различных вариантах осуществления настоящего изобретения предложены способы снижения риска сердечно-сосудистого события у субъекта, получающего терапию статинами. В некоторых вариантах осуществления способ включает (а) идентификацию субъекта, получающего терапию статинами и имеющего исходный уровень триглицеридов натощак от приблизительно 135 мг/дл до приблизительно 500 мг/дл, где указанный субъект имеет диагностированное сердечно-сосудистое заболевание или имеет высокий риск развития сердечно-сосудистого заболевания; и (б) введение указанному субъекту фармацевтической композиции, содержащей от приблизительно 1 г до приблизительно 4 г этилового эфира эйкозапентаеновой кислоты в сутки, где указанная композиция по существу не содержит докозагексаеновой кислоты.

[48] В различных вариантах осуществления настоящего изобретения предложены способы снижения потребности в реваскуляризации периферических артерий у субъекта, получающего лечение статинами. В некоторых вариантах осуществления изобретения способ включает (а) идентификацию субъекта, получающего лечение статинами, как имеющего исходный уровень триглицеридов натощак по меньшей мере приблизительно 150 мг/дл; и (б) введение указанному субъекту, получающему лечение статинами, фармацевтической композиции, содержащей от приблизительно 1 г до приблизительно 4 г этилового эфира эйкозапентаеновой кислоты в сутки. В некоторых вариантах осуществления у субъекта, получающего лечение статинами, исходный уровень триглицеридов натощак составляет от приблизительно 200 мг/дл до приблизительно 499 мг/дл. В некоторых вариантах осуществления у субъекта, получающего лечение статинами, исходный уровень триглицеридов натощак составляет от приблизительно 500 мг/дл до приблизительно 1500 мг/дл. В некоторых вариантах осуществления изобретения у субъекта, получающего лечение статинами, было дополнительно идентифицировано заболевание периферических артерий. В некоторых вариантах осуществления изобретения у субъекта, получающего лечение статинами, было дополнительно идентифицировано наличие контролируемых ЛПНП, где контролируемые ЛПНП означают отсутствие клинических неблагоприятных изменений уровней ЛПНП во время терапии. В еще одном варианте осуществления у субъекта наблюдается снижение риска

смерти от сердечно-сосудистого заболевания, коронарной реваскуляризации, нестабильной стенокардии, инсульта и/или инфаркта миокарда.

[49] В различных вариантах осуществления настоящего изобретения предложен способ диагностики субъекта, нуждающегося в реваскуляризации периферических артерий. В некоторых вариантах осуществления способ включает (а) идентификацию субъекта как получающего терапию статинами; (b) измерение исходного уровня триглицеридов натощак у указанного субъекта; и (с) определение потребности в реваскуляризации периферических артерий, если исходный уровень триглицеридов натощак у указанного субъекта составляет по меньшей мере приблизительно 150 мг/дл. В некоторых вариантах осуществления субъект был идентифицирован по меньшей мере приблизительно через 5 лет после получения по меньшей мере одной заявки на терапию статинами. В некоторых вариантах осуществления изобретения субъект был дополнительно идентифицирован как имеющий контролируемые ЛПНП. В некоторых вариантах осуществления исходные уровни триглицеридов натощак у субъекта составляют от приблизительно 200 мг/дл до приблизительно 499 мг/дл. В некоторых вариантах осуществления исходные уровни триглицеридов натощак у субъекта составляют от приблизительно 500 мг/дл до приблизительно 1500 мг/дл.

[50] В различных вариантах осуществления настоящего изобретения предложен способ лечения субъекта, подверженного риску реваскуляризации периферических артерий, включающий введение указанному субъекту фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления субъект был ранее определен как подверженный риску реваскуляризации периферических артерий путем измерения исходного уровня триглицеридов натощак у указанного субъекта, где указанный субъект считается подверженным риску реваскуляризации артерий, если исходный уровень триглицеридов натощак у указанного субъекта составляет по меньшей мере приблизительно 150 мг/дл. В некоторых вариантах осуществления субъект получает терапию статинами. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 1 г до приблизительно 4 г этилового эфира эйкозапентаеновой кислоты. В некоторых вариантах осуществления способ лечения дополнительно включает проведение реваскуляризации периферических артерий у субъекта. В некоторых вариантах осуществления исходные уровни триглицеридов натощак у субъекта составляют от приблизительно 200 мг/дл до приблизительно 499 мг/дл. В некоторых вариантах осуществления исходные уровни триглицеридов натощак у субъекта составляют от приблизительно 500 мг/дл до приблизительно 1500 мг/дл. В еще одном варианте осуществления у субъекта наблюдается снижение риска смерти от сердечно-сосудистого заболевания, коронарной реваскуляризации, нестабильной стенокардии, инсульта и/или инфаркта миокарда.

[51] В различных вариантах осуществления настоящего изобретения предложены способы улучшения здоровья кровеносных сосудов (т. е. снижения эндотелиальной дисфункции) у субъекта, имеющего заболевание периферических артерий и/или

потребность в периферической реваскуляризации, включающие введение указанному субъекту фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления здоровье кровеносных сосудов определяют путем измерения поток-опосредованного расширения артерий. Поток-опосредованное расширение артерий может быть измерено любым способом, известным специалисту в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления введение фармацевтической композиции, например, от приблизительно 1 г до приблизительно 4 г этилового эфира эйкозапентаеновой кислоты, увеличивает поток-опосредованное расширение артерий. В еще одном варианте осуществления у субъекта наблюдается снижение риска смерти от сердечно-сосудистого заболевания, коронарной реваскуляризации, нестабильной стенокардии, инсульта и/или инфаркта миокарда.

[52] В некоторых вариантах осуществления изобретения исходный уровень триглицеридов натощак у субъекта составляет от приблизительно 135 мг/дл до приблизительно 500 мг/дл, например, от 135 мг/дл до 500 мг/дл, от 150 мг/дл до 500 мг/дл, от 200 мг/дл до 499 мг/дл или от 200 мг/дл до <500 мг/дл. В некоторых вариантах осуществления субъект или группа субъектов имеет исходный уровень триглицеридов (или медианный исходный уровень триглицеридов в случае группы субъектов), после еды или натощак, равный приблизительно 135 мг/дл, приблизительно 140 мг/дл, приблизительно 145 мг/дл, приблизительно 150 мг/дл, приблизительно 155 мг/дл, приблизительно 160 мг/дл, приблизительно 165 мг/дл, приблизительно 170 мг/дл, приблизительно 175 мг/дл, приблизительно 180 мг/дл, приблизительно 185 мг/дл, приблизительно 190 мг/дл, приблизительно 195 мг/дл, приблизительно 200 мг/дл, приблизительно 205 мг/дл, приблизительно 210 мг/дл, приблизительно 215 мг/дл, приблизительно 220 мг/дл, приблизительно 225 мг/дл, приблизительно 230 мг/дл, приблизительно 235 мг/дл, приблизительно 240 мг/дл, приблизительно 245 мг/дл, приблизительно 250 мг/дл, приблизительно 255 мг/дл, приблизительно 260 мг/дл, приблизительно 265 мг/дл, приблизительно 270 мг/дл, приблизительно 275 мг/дл, приблизительно 280 мг/дл, приблизительно 285 мг/дл, приблизительно 290 мг/дл, приблизительно 295 мг/дл, приблизительно 300 мг/дл, приблизительно 305 мг/дл, приблизительно 310 мг/дл, приблизительно 315 мг/дл, приблизительно 320 мг/дл, приблизительно 325 мг/дл, приблизительно 330 мг/дл, приблизительно 335 мг/дл, приблизительно 340 мг/дл, приблизительно 345 мг/дл, приблизительно 350 мг/дл, приблизительно 355 мг/дл, приблизительно 360 мг/дл, приблизительно 365 мг/дл, приблизительно 370 мг/дл, приблизительно 375 мг/дл, приблизительно 380 мг/дл, приблизительно 385 мг/дл, приблизительно 390 мг/дл, приблизительно 395 мг/дл, приблизительно 400 мг/дл, приблизительно 405 мг/дл, приблизительно 410 мг/дл, приблизительно 415 мг/дл, приблизительно 420 мг/дл, приблизительно 425 мг/дл, приблизительно 430 мг/дл, приблизительно 435 мг/дл, приблизительно 440 мг/дл, приблизительно 445 мг/дл, приблизительно 450 мг/дл, приблизительно 455 мг/дл, приблизительно 460 мг/дл, приблизительно 465 мг/дл, приблизительно 470 мг/дл, приблизительно 475 мг/дл, приблизительно 480 мг/дл, приблизительно 485 мг/дл,

приблизительно 490 мг/дл, приблизительно 495 мг/дл, приблизительно 500 мг/дл, приблизительно 1000 мг/дл, приблизительно 1500 мг/дл, приблизительно 2000 мг/дл, приблизительно 2500 мг/дл, приблизительно 3000 мг/дл, приблизительно 3500 мг/дл, приблизительно 4000 мг/дл, приблизительно 4500 мг/дл, приблизительно 5000 мг/дл или более чем приблизительно 5000 мг/дл. В некоторых вариантах осуществления субъект или группа субъектов имеет исходный уровень триглицеридов (или медианный исходный уровень триглицеридов в случае группы субъектов), после еды или натощак, больше или равный приблизительно 150 мг/дл, больше или равный приблизительно 175 мг/дл, больше или равный приблизительно 250 мг/дл или больше или равный приблизительно 500 мг/дл, например, от приблизительно 200 мг/дл до приблизительно 500 мг/дл, от приблизительно 300 мг/дл до приблизительно 1800 мг/дл или от приблизительно 500 мг/дл до приблизительно 1500 мг/дл.

[53] В некоторых вариантах осуществления субъект или группа субъектов также получает стабильную терапию статином (с эзетимибом или без него). В некоторых вариантах осуществления субъект или группа субъектов также имеют диагностированное сердечно-сосудистое заболевание или имеют высокий риск развития сердечно-сосудистого заболевания. В некоторых вариантах осуществления терапия статинами, которую получает субъект, включает введение одного или нескольких статинов. Например, не ограничиваясь перечисленным, терапия статинами, которую получает субъект, может включать одно или несколько из следующего: аторвастатин, флувастатин, ловастатин, питавастатин, правастатин, розувастатин и симвастатин. В некоторых вариантах осуществления субъекту дополнительно вводят одно или несколько из следующего: амлодипин, эзетимиб, ниацин и ситаглиптин. В некоторых вариантах осуществления терапия статинами, которую получает субъект, включает введение статина и эзетимиба. В некоторых вариантах осуществления терапия статинами, которую получает субъект, включает введение статина без эзетимиба.

[54] В некоторых вариантах осуществления терапия статинами, которую получает субъект, не включает введение 200 мг или более в сутки ниацина и/или фибратов. В некоторых вариантах осуществления субъект не получает сопутствующую терапию омега-3 жирными кислотами (например, ему не вводят или не вводят совместно рецептурную и/или отпускаемую без рецепта композицию, содержащую активный агент на основе омега-3 жирных кислот). В некоторых вариантах осуществления субъекту не вводят или он не принимает биоактивную пищевую добавку, содержащую омега-3 жирную кислоту.

[55] В некоторых вариантах осуществления у субъекта диагностировано сердечно-сосудистое заболевание («СС заболевание» или «ССЗ»). Статус субъекта как имеющего СС заболевание может быть определен любым подходящим способом, известным специалистам в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления изобретения субъект идентифицирован как имеющий диагностированное СС заболевание по наличию любого из: подтвержденной ишемической болезни сердца, подтвержденного

цереброваскулярного заболевания, подтвержденного заболевания сонных артерий, подтвержденного заболевания периферических артерий или их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления изобретения субъект идентифицирован как имеющий СС заболевание, если субъекту по меньшей мере 45 лет и он: (a) имеет один или несколько стенозов более 50% в двух основных эпикардальных коронарных артериях; (b) ранее имел подтвержденный ИМ; (c) был госпитализирован по поводу высокого риска ОКСбпСТ с объективными свидетельствами ишемии (например, отклонение сегмента ST и/или положительный результат анализа на биомаркеры); (d) имеет предшествующий подтвержденный ишемический инсульт; (e) имеет симптоматическое заболевание артерий со стенозом сонной артерии по меньшей мере 50%; (f) имеет бессимптомное заболевание сонных артерий со стенозом сонной артерии по меньшей мере 70% по данным ангиографии или дуплексного ультразвукового сканирования; (g) имеет лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) менее 0,9 с симптомами перемежающейся хромоты; и/или (h) имеет в анамнезе аорто-подвздошное или периферическое артериальное вмешательство (катетерное или хирургическое).

[56] В некоторых вариантах осуществления субъект или группа субъектов, получающие лечение в соответствии со способами согласно изобретению, имеют высокий риск развития СС заболевания. Например, не ограничиваясь перечисленным, субъект или группа субъектов имеет высокий риск развития СС заболевания, если указанный субъект или субъект в группе субъектов имеет возраст 50 или старше, страдает сахарным диабетом (1 типа или 2 типа) и характеризуется по меньшей мере одним из: (a) является мужчиной 55 лет или старше или женщиной 65 лет или старше; (b) курит сигареты или бросил курить менее 3 месяцев назад; (c) имеет артериальную гипертензию (например, систолическое артериальное давление 140 мм рт. ст. или выше или диастолическое артериальное давление выше 90 мм рт. ст.); (d) имеет уровень ХС ЛПВП ≤ 40 мг/дл для мужчин или ≤ 50 мг/дл для женщин; (e) имеет уровень вЧСРБ $> 3,0$ мг/л; (f) имеет почечную дисфункцию (например, клиренс креатинина («КлКр») более 30 мл/мин и менее 60 мл/мин); (g) имеет ретинопатию (например, определенную как любое из следующего: непролиферативная ретинопатия, препролиферативная ретинопатия, пролиферативная ретинопатия, макулопатия, запущенная диабетическая ретинопатия или фотокоагуляция в анамнезе); (h) имеет микроальбуминурию (например, положительный результат микрального или другого экспресс-теста, соотношение альбумин/креатинин $\geq 2,5$ мг/ммоль или скорость экскреции альбумина при сборе с контролем по времени ≥ 20 мг/мин, все из перечисленного по меньшей мере два раза подряд); (i) имеет макроальбуминурию (например, подтверждение макропротеинурии с помощью albumix или другой тест-полоски, соотношение альбумин/креатинин ≥ 25 мг/ммоль или скорость экскреции альбумина при сборе с контролем по времени ≥ 200 мг/мин, все из перечисленного по меньшей мере два раза подряд); и/или (j) имеет лодыжечно-плечевой индекс $< 0,9$ без симптомов перемежающейся хромоты.

[57] В некоторых вариантах осуществления исходный липидный профиль субъекта

измеряют или определяют до введения субъекту фармацевтической композиции. Характеристики липидного профиля могут быть определены любым подходящим способом, известным специалистам в данной области техники, включая, например, тестирование образца крови, взятого у субъекта натощак или после приема пищи, с использованием стандартных анализов липидного профиля крови. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет одно или более из следующего: исходное значение ХС не-ЛПВП от приблизительно 200 мг/дл до приблизительно 300 мг/дл; исходное значение общего холестерина от приблизительно 250 мг/дл до приблизительно 300 мг/дл; исходное значение ХС ЛПОНП от приблизительно 140 мг/дл до приблизительно 200 мг/дл; исходное значение ХС ЛПВП от приблизительно 10 до приблизительно 30 мг/дл; и/или исходное значение ХС ЛПНП от приблизительно 40 до приблизительно 100 мг/дл.

[58] В некоторых вариантах осуществления сердечно-сосудистое событие, риск которого снижается, представляет собой одно или более из следующего: смерть от сердечно-сосудистого заболевания; нефатальный инфаркт миокарда; нефатальный инсульт; коронарная реваскуляризация; нестабильная стенокардия (например, нестабильная стенокардия, вызванная ишемией миокарда, как определено, например, с помощью инвазивного или неинвазивного тестирования, и требующая госпитализации); остановка сердца; сердечно-сосудистое заболевание периферических сосудов, требующее вмешательства, ангиопластики, шунтирования или коррекции аневризмы; смерть; и развитие новой застойной сердечной недостаточности.

[59] В некоторых вариантах осуществления субъект имеет заболевание периферических артерий. В различных вариантах осуществления субъекту требуется вмешательство на периферических сосудах. Термин «вмешательство на периферических сосудах» в настоящем описании относится к хирургической процедуре с использованием катетера или открытой хирургической операции, предназначенной для улучшения периферического артериального или венозного кровообращения или иной модификации или коррекции сосудистых каналов. Неограничивающие примеры процедур вмешательства на периферических сосудах включают баллонную ангиопластику, стентирование, тромбэктомия, эмболэктомию, атерэктомия, устранение расслоения, устранение аневризмы, лечение диализных каналов, размещение различных устройств, внутрисосудистый тромболизис или другие фармакотерапии, а также открытое хирургическое шунтирование или коррекцию. В некоторых вариантах осуществления процедуры вмешательства на периферических сосудах представляют собой чрескожное вмешательство на периферических сосудах, которое относится к введению проводочного проводника в периферическую артерию или вену.

[60] В некоторых вариантах осуществления субъекту требуется процедура реваскуляризации, например, реваскуляризация периферических артерий. Термин «реваскуляризация» в настоящем описании относится к любому вмешательству на артериальных сосудах, проводимому для лечения ишемии или предотвращения серьезных ишемических событий, включая чрескожное или хирургическое вмешательство на

коронарных, периферических или сонных артериях. Устранение аневризмы, устранение расслоения, артериовенозная фистула или установка или ремонт трансплантата, или вмешательство на почечной артерии для лечения артериальной гипертензии или почечной дисфункции не являются процедурой реваскуляризации в соответствии с настоящим описанием.

[61] В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят от приблизительно 1 г до приблизительно 4 г фармацевтической композиции в сутки в течение приблизительно 4 месяцев, приблизительно 1 года, приблизительно 2 лет, приблизительно 3 лет, приблизительно 4 лет, приблизительно 5 лет или более чем приблизительно 5 лет.

[62] (a) снижение уровней триглицеридов по сравнению с исходным уровнем или контролем;

[63] (b) снижение уровней апоВ по сравнению с исходным уровнем или контролем;

[64] (c) повышение уровней ХС ЛПВП по сравнению с исходным уровнем или контролем;

[65] (d) отсутствие повышения или повышение уровней ХС ЛПНП по сравнению с исходным уровнем или контролем;

[66] (e) снижение уровней ХС ЛПНП по сравнению с исходным уровнем;

[67] (f) снижение уровней ХС не-ЛПВП по сравнению с исходным уровнем или контролем;

[68] (g) повышение уровней ХС не-ЛПВП по сравнению с исходным уровнем или контролем;

[69] (h) снижение уровней ХС ЛПОНП по сравнению с исходным уровнем или контролем;

[70] (i) снижение уровней общего холестерина по сравнению с исходным уровнем или контролем;

[71] (j) снижение уровней высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) по сравнению с исходным уровнем или контролем;

[72] (k) снижение уровней высокочувствительного тропонина (hsTnT) по сравнению с исходным уровнем или контролем;

[73] (l) снижение риска смерти от сердечно-сосудистого заболевания, коронарной реваскуляризации, нестабильной стенокардии, инфаркта миокарда и/или инсульта по сравнению с исходным уровнем или контролем;

[74] (m) снижение риска остановки сердца по сравнению с исходным уровнем или контролем;

[75] (n) снижение риска внезапной смерти по сравнению с исходным уровнем или контролем;

[76] (o) снижение первого, второго, третьего, четвертого или более сердечно-сосудистых событий по сравнению с исходным уровнем или плацебо-контролем;

[77] (p) снижение общего количества сердечно-сосудистых событий по сравнению с исходным уровнем или контролем;

[78] (q) снижение комбинированной конечной точки по 3 точкам смерти от сердечно-сосудистого заболевания, нефатального инфаркта миокарда или нефатального инсульта по сравнению с исходным уровнем или контролем;

[79] (r) снижение комбинированной конечной точки по 5 точкам смерти от сердечно-сосудистого заболевания, нефатального инсульта, нефатального инфаркта миокарда, коронарной реваскуляризации или нестабильной стенокардии по сравнению с исходным уровнем или контролем;

[80] (s) увеличение фибрилляции и/или трепетания предсердий по сравнению с исходным уровнем или контролем;

[81] (t) увеличение симптомов фибрилляции и/или трепетания предсердий по сравнению с исходным уровнем или контролем;

[82] (u) снижение общей смертности (т. е. смерти от любой причины) по сравнению с исходным уровнем или контролем;

[83] (v) снижение комбинации общей смертности, нефатального инфаркта миокарда и инсульта по сравнению с исходным уровнем или плацебо-контролем;

[84] (w) снижение новой застойной сердечной недостаточности (ЗСН) или новой ЗСН как основной причины госпитализации по сравнению с исходным уровнем или контролем;

[85] (x) снижение транзиторной ишемической атаки по сравнению с исходным уровнем или контролем;

[86] (y) снижение риска ампутации при заболевании периферических сосудов (ЗПС) по сравнению с исходным уровнем или контролем;

[87] (z) снижение риска реваскуляризации сонной артерии по сравнению с исходным уровнем или контролем;

[88] (aa) снижение сердечных аритмий по сравнению с исходным уровнем или контролем;

[89] (bb) снижение артериальной гипертензии по сравнению с исходным уровнем или контролем;

[90] (cc) снижение диабета 1 типа или 2 типа по сравнению с исходным уровнем или контролем; и/или

[91] (dd) снижение массы тела и/или окружности талии по сравнению с исходным уровнем или контролем; и/или

[92] (ee) снижение риска реваскуляризации периферических артерий по сравнению с исходным уровнем или контролем.

[93] В некоторых вариантах осуществления субъект демонстрирует одно или более из:

[94] (a) снижения уровней триглицеридов по меньшей мере приблизительно на 5%, по меньшей мере приблизительно на 10%, по меньшей мере приблизительно на 15%, по меньшей мере приблизительно на 20%, по меньшей мере приблизительно на 25%, по меньшей мере приблизительно на 30%, по меньшей мере приблизительно на 35%, по

меньшей мере приблизительно на 20%, по меньшей мере приблизительно на 25%, по меньшей мере приблизительно на 30%, по меньшей мере приблизительно на 35%, по меньшей мере приблизительно на 40%, по меньшей мере приблизительно на 45%, по меньшей мере приблизительно на 50% или по меньшей мере приблизительно на 100% по сравнению с исходным уровнем или контролем;

[102] (i) снижения уровней общего холестерина по меньшей мере приблизительно на 5%, по меньшей мере приблизительно на 10%, по меньшей мере приблизительно на 15%, по меньшей мере приблизительно на 20%, по меньшей мере приблизительно на 25%, по меньшей мере приблизительно на 30%, по меньшей мере приблизительно на 35%, по меньшей мере приблизительно на 40%, по меньшей мере приблизительно на 45%, по меньшей мере приблизительно на 50%, по меньшей мере приблизительно на 55% или по меньшей мере приблизительно на 75% по сравнению с исходным уровнем или контролем; и/или

[103] (j) снижения уровней вчСРБ по меньшей мере приблизительно на 5%, по меньшей мере приблизительно на 10%, по меньшей мере приблизительно на 15%, по меньшей мере приблизительно на 20%, по меньшей мере приблизительно на 25%, по меньшей мере приблизительно на 30%, по меньшей мере приблизительно на 35%, по меньшей мере приблизительно на 40%, по меньшей мере приблизительно на 45%, по меньшей мере приблизительно на 50% или по меньшей мере приблизительно на 100% по сравнению с исходным уровнем или контролем;

[104] (k) снижения уровней высокочувствительного тропонина (hsTnT) по меньшей мере приблизительно на 5%, по меньшей мере приблизительно на 10%, по меньшей мере приблизительно на 15%, по меньшей мере приблизительно на 20%, по меньшей мере приблизительно на 25%, по меньшей мере приблизительно на 30%, по меньшей мере приблизительно на 35%, по меньшей мере приблизительно на 40%, по меньшей мере приблизительно на 45%, по меньшей мере приблизительно на 50% или по меньшей мере приблизительно на 100% по сравнению с исходным уровнем или контролем;

[105] (l) снижение риска смерти от сердечно-сосудистого заболевания, коронарной реваскуляризации, нестабильной стенокардии, инфаркта миокарда и/или инсульта по меньшей мере приблизительно на 5%, по меньшей мере приблизительно на 10%, по меньшей мере приблизительно на 15%, по меньшей мере приблизительно на 20%, по меньшей мере приблизительно на 25%, по меньшей мере приблизительно на 30%, по меньшей мере приблизительно на 35%, по меньшей мере приблизительно на 40%, по меньшей мере приблизительно на 45%, по меньшей мере приблизительно на 50%, по меньшей мере приблизительно на 55%, по меньшей мере приблизительно на 75%, по меньшей мере приблизительно на 80%, по меньшей мере приблизительно на 85%, по меньшей мере приблизительно на 90%, по меньшей мере приблизительно на 95% или по меньшей мере приблизительно на 100% по сравнению с исходным уровнем или контролем;

[106] (m) снижение риска остановки сердца по меньшей мере приблизительно на

приблизительно на 100% по сравнению с исходным уровнем или контролем;

[110] (q) снижение комбинированной конечной точки по 3 точкам смерти от сердечно-сосудистого заболевания, нефатального инфаркта миокарда или нефатального инсульта по меньшей мере приблизительно на 5%, по меньшей мере приблизительно на 10%, по меньшей мере приблизительно на 15%, по меньшей мере приблизительно на 20%, по меньшей мере приблизительно на 25%, по меньшей мере приблизительно на 30%, по меньшей мере приблизительно на 35%, по меньшей мере приблизительно на 40%, по меньшей мере приблизительно на 45%, по меньшей мере приблизительно на 50%, по меньшей мере приблизительно на 55%, по меньшей мере приблизительно на 75%, по меньшей мере приблизительно на 80%, по меньшей мере приблизительно на 85%, по меньшей мере приблизительно на 90%, по меньшей мере приблизительно на 95% или по меньшей мере приблизительно на 100% по сравнению с исходным уровнем или контролем;

[111] (r) снижение комбинированной конечной точки по 5 точкам смерти от сердечно-сосудистого заболевания, нефатального инсульта, нефатального инфаркта миокарда, коронарной реваскуляризации или нестабильной стенокардии по меньшей мере приблизительно на 5%, по меньшей мере приблизительно на 10%, по меньшей мере приблизительно на 15%, по меньшей мере приблизительно на 20%, по меньшей мере приблизительно на 25%, по меньшей мере приблизительно на 30%, по меньшей мере приблизительно на 35%, по меньшей мере приблизительно на 40%, по меньшей мере приблизительно на 45%, по меньшей мере приблизительно на 50%, по меньшей мере приблизительно на 55%, по меньшей мере приблизительно на 75%, по меньшей мере приблизительно на 80%, по меньшей мере приблизительно на 85%, по меньшей мере приблизительно на 90%, по меньшей мере приблизительно на 95% или по меньшей мере приблизительно на 100% по сравнению с исходным уровнем или контролем;

[112] (s) увеличение фибрилляции и/или трепетания предсердий по меньшей мере приблизительно на 1%, по меньшей мере приблизительно на 1,5%, по меньшей мере приблизительно на 2%, по меньшей мере приблизительно на 2,5%, по меньшей мере приблизительно на 3%, по меньшей мере приблизительно на 3,5%, по меньшей мере приблизительно на 4%, по меньшей мере приблизительно на 4,5%, по меньшей мере приблизительно на 5%, по меньшей мере приблизительно на 5,5%, по меньшей мере приблизительно на 6%, по меньшей мере приблизительно на 6,5%, по меньшей мере приблизительно на 7%, по меньшей мере приблизительно на 7,5%, по меньшей мере приблизительно на 8%, по меньшей мере приблизительно на 8,5%, по меньшей мере приблизительно на 9%, по меньшей мере приблизительно на 9,5% или по меньшей мере приблизительно на 10% по сравнению с исходным уровнем или контролем;

[113] (t) увеличение симптомов фибрилляции и/или трепетания предсердий по меньшей мере приблизительно на 1%, по меньшей мере приблизительно на 1,5%, по меньшей мере приблизительно на 2%, по меньшей мере приблизительно на 2,5%, по меньшей мере приблизительно на 3%, по меньшей мере приблизительно на 3,5%, по

проходящих лечение, исходный уровень ЕРА в крови в мол.% составляет менее 2,6, менее 2,5, менее 2,4, менее 2,3, менее 2,2, менее 2,1, менее 2, менее 1,9, менее 1,8, менее 1,7, менее 1,6, менее 1,5, менее 1,4, менее 1,3, менее 1,2, менее 1,1 или менее 1.

[126] В еще одном варианте осуществления у субъекта или группы субъектов, проходящих лечение, исходный уровень триглицеридов (или медианный исходный уровень триглицеридов в случае группы субъектов), после еды или натощак, составляет от приблизительно 135 мг/дл до приблизительно 500 мг/дл. В некоторых вариантах осуществления субъект или группа субъектов, проходящие лечение в соответствии со способами согласно изобретению, получают стабильную терапию статином (с эзетимибом или без него). В контексте настоящего документа фраза «получает стабильную терапию статином» означает, что субъект или группа субъектов получали одну и ту же суточную дозу одного и того же статина в течение по меньшей мере 28 дней и, если применимо, одну и ту же суточную дозу эзетимиба в течение по меньшей мере 28 дней. В некоторых вариантах осуществления у субъекта или группы субъектов, получающих стабильную терапию статинами, уровень ХС ЛПНП составляет от приблизительно 40 мг/дл до приблизительно 100 мг/дл.

[127] В некоторых вариантах осуществления лабораторные анализы на безопасность образцов крови субъекта включают одно или более из следующего: общий клинический анализ крови с формулой («ОАК»), включая RBC (эритроциты), гемоглобин (Hgb), гематокрит (Hct), количество лейкоцитов (WBC), лейкоцитарную формулу и количество тромбоцитов; и биохимический анализ, включая общий белок, альбумин, щелочную фосфатазу, аланинаминотрансферазу (АЛТ/СГПТ), аспартатаминотрансферазу (АСТ/СГОТ), общий билирубин, глюкозу, кальций, электролиты (натрий, калий, хлорид), азот мочевины крови (АМК), сывороточный креатинин, мочевую кислоту, креатинкиназу и HbA_{1c}.

[128] В некоторых вариантах осуществления липидный профиль натощак, связанный с субъектом, включает ТГ, ОХ, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ХС не-ЛПВП и ХС ЛПОНП. В некоторых вариантах осуществления ХС ЛПНП рассчитывают по формуле Фридвальда или измеряют препаративным ультрацентрифугированием (Beta Quant), если уровень триглицеридов у субъекта превышает 400 мг/дл. В некоторых вариантах осуществления ХС ЛПНП измеряют ультрацентрифугированием (Beta Quant) при рандомизации и снова примерно через год после рандомизации.

[129] В некоторых вариантах осуществления биомаркерный анализ крови, полученной от субъекта, включает vсРБ, апоВ и hsTnТ.

[130] В некоторых вариантах осуществления медицинский анамнез, связанный с субъектом, включает семейный анамнез, подробные сведения обо всех заболеваниях и аллергиях, включая, например, дату (даты) начала, текущий статус состояния (состояний), а также курение и употребление алкоголя.

[131] В некоторых вариантах осуществления демографическая информация, связанная с субъектом, включает день, месяц и год рождения, расу и пол.

[132] В некоторых вариантах осуществления показатели жизненно важных функций, связанные с субъектом, включают систолическое и диастолическое артериальное давление, частоту сердечных сокращений, частоту дыхательных движений и температуру тела (например, температуру тела при измерении в полости рта).

[133] В некоторых вариантах осуществления физикальное обследование субъекта включает оценку общего внешнего вида субъекта, кожи, головы, шеи, сердца, легких, живота, конечностей и нервно-мышечного аппарата.

[134] В некоторых вариантах осуществления измеряют рост и массу тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления массу тела субъекта регистрируют, когда на субъекте надета одежда для помещения, при снятой обуви и пустом мочевом пузыре.

[135] В некоторых вариантах осуществления измеряют окружность талии, связанную с субъектом. В некоторых вариантах осуществления окружность талии определяют с помощью измерительной ленты в верхней части тазовой кости пациента.

[136] В некоторых вариантах осуществления получают электрокардиограмму, связанную с субъектом. В некоторых вариантах осуществления ЭКГ получают каждый год в течение части исследования, связанной с лечением/последующим наблюдением. В некоторых вариантах осуществления ЭКГ представляет собой ЭКГ в 12 отведениях. В некоторых вариантах осуществления ЭКГ анализируют на предмет выявления тихого ИМ.

[137] В некоторых вариантах осуществления субъекты, случайным образом распределенные в группу лечения, получают 4 г в сутки композиции, содержащей по меньшей мере 96 мас.% этилового эфира эйкозапентаеновой кислоты. В некоторых вариантах осуществления композиция заключена в желатиновую капсулу. В некоторых вариантах осуществления субъекты в этой группе лечения продолжают принимать 4 г композиции в сутки в течение приблизительно 1 года, приблизительно 2 лет, приблизительно 3 лет, приблизительно 4 лет, приблизительно 4,75 лет, приблизительно 5 лет, приблизительно 6 лет, приблизительно 7 лет, приблизительно 8 лет, приблизительно 9 лет, приблизительно 10 лет или более чем приблизительно 10 лет. В некоторых вариантах осуществления запланированная медианная продолжительность лечения составляет приблизительно 4 года.

[138] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предложен способ снижения риска сердечно-сосудистых событий у субъекта. В некоторых вариантах осуществления указанный способ включает введение субъекту композиции, содержащей по меньшей мере 96 мас.% этилового эфира эйкозапентаеновой кислоты. В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят от приблизительно 1 г до приблизительно 4 г указанной композиции в сутки.

[139] В некоторых вариантах осуществления сниженный риск СС событий указывают или определяют путем сравнения количества времени (например, среднего количества времени), связанного с субъектом или группой субъектов, от первого введения дозы до первого СС события, выбранного из группы, состоящей из: смерти от ССЗ, нефатального ИМ, нефатального инсульта, коронарной реваскуляризации и

госпитализации (например, неотложной госпитализации) по поводу нестабильной стенокардии, которая, как установлено, вызвана ишемией миокарда (например, с помощью инвазивного или неинвазивного тестирования), с количеством времени (например, средним количеством времени), связанным с получавшим плацебо или не получавшим лечение субъектом или группой субъектов, от первого введения плацебо до первого СС события, выбранного из группы, состоящей из: смерти от ССЗ, нефатального ИМ, нефатального инсульта, коронарной реваскуляризации и госпитализации (например, неотложной госпитализации) по поводу нестабильной стенокардии, которая, как установлено, вызвана ишемией миокарда (например, с помощью инвазивного или неинвазивного тестирования), при этом плацебо не включает этиловый эфир эйкозапентаеновой кислоты. В некоторых вариантах осуществления количество времени, связанное с субъектом или группой субъектов, сравнивают с количеством времени, связанным с получавшим плацебо или не получавшим лечение субъектом или группой субъектов с использованием лорангового критерия. В некоторых вариантах осуществления лоранговый критерий включает один или несколько факторов стратификации, таких как категория СС риска, применение эзетимиба и/или географический регион.

[140] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предложен способ снижения риска смерти от ССЗ у субъекта, получающего стабильную терапию статинами и имеющего СС заболевание или имеющего высокий риск развития СС заболевания, включающий введение указанному субъекту композиции, раскрытой в настоящем документе.

[141] В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения предложен способ снижения риска повторного нефатального инфаркта миокарда (включая тихий ИМ) у субъекта, получающего стабильную терапию статинами и имеющего СС заболевание или имеющего высокий риск развития СС заболевания, включающий введение указанному пациенту одной или более композиций, раскрытых в настоящем документе.

[142] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предложен способ снижения риска нефатального инсульта у субъекта, получающего стабильную терапию статинами и имеющего СС заболевание или имеющего высокий риск развития СС заболевания, включающий введение указанному субъекту композиции, раскрытой в настоящем документе.

[143] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предложен способ снижения риска коронарной реваскуляризации у субъекта, получающего стабильную терапию статинами и имеющего СС заболевание или имеющего высокий риск развития СС заболевания, включающий введение указанному субъекту композиции, раскрытой в настоящем документе.

[144] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предложен способ снижения риска развития нестабильной стенокардии, вызванной ишемией

миокарда, у субъекта, получающего стабильную терапию статинами и имеющего СС заболевание или имеющего высокий риск развития СС заболевания, включающий введение указанному субъекту композиции, раскрытой в настоящем документе.

[145] В еще одном варианте осуществления любой из раскрытых в настоящем документе способов применяется для лечения или предотвращения у субъекта или субъектов, которые придерживаются традиционной западной диеты. В одном варианте осуществления способы согласно изобретению включают стадию идентификации субъекта как потребителя западной диеты или потребителя рациональной диеты, и последующего лечения указанного субъекта, если субъект признан потребителем западной диеты. Термин «западная диета» в настоящем документе в общем случае относится к типичной диете, состоящей из, в процентах от общего количества калорий, от приблизительно 45% до приблизительно 50% углеводов, от приблизительно 35% до приблизительно 40% жиров и от приблизительно 10% до приблизительно 15% белков. Западная диета может в качестве альтернативы или дополнительно характеризоваться относительно высоким потреблением красного мяса и мясных продуктов, сладостей, очищенного зерна и десертов, например, более 50%, более 60% или более или 70% от общего количества калорий поступают из этих источников.

[146] В еще одном варианте осуществления описанную в настоящем документе композицию вводят субъекту один или два раза в сутки. В еще одном варианте осуществления субъекту ежедневно вводят 1, 2, 3 или 4 капсулы, каждая из которых содержит приблизительно 1 г композиции, описанной в настоящем документе. В еще одном варианте осуществления 1 или 2 капсулы, каждая из которых содержит приблизительно 1 г композиции, описанной в настоящем документе, вводят субъекту утром, например, между приблизительно 5:00 и приблизительно 11:00, и 1 или 2 капсулы, каждая из которых содержит приблизительно 1 г композиции, описанной в настоящем документе, вводят субъекту вечером, например, между приблизительно 17:00 и приблизительно 23:00.

[147] В некоторых вариантах осуществления риск сердечно-сосудистого события у субъекта снижен по сравнению с контрольной популяцией. В некоторых вариантах осуществления контрольная популяция включает множество контрольных субъектов, где каждый контрольный субъект получает стабильную терапию статинами, имеет исходный уровень триглицеридов натощак от приблизительно 135 мг/дл до приблизительно 500 мг/дл и имеет диагностированное сердечно-сосудистое заболевание или высокий риск развития сердечно-сосудистого заболевания, и при этом контрольным субъектам не вводят фармацевтическую композицию, содержащую от приблизительно 1 г до приблизительно 4 г этилового эфира эйкозапентаеновой кислоты в сутки.

[148] В некоторых вариантах осуществления первый интервал времени, начинающийся с (а) первоначального введения композиции, раскрытой в настоящем документе, субъекту, до (b) первого сердечно-сосудистого события у субъекта, больше или существенно больше, чем первый контрольный интервал времени, начинающийся с

(a') первоначального введения плацебо контрольным субъектам, до (b') первого сердечно-сосудистого события у контрольных субъектов. В некоторых вариантах осуществления первое сердечно-сосудистое событие у субъекта представляет собой серьезное сердечно-сосудистое событие, выбранное из группы, состоящей из: смерти от сердечно-сосудистого заболевания, нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта, коронарной реваскуляризации и нестабильной стенокардии, вызванной ишемией миокарда. В некоторых вариантах осуществления первое сердечно-сосудистое событие у контрольных субъектов представляет собой серьезное сердечно-сосудистое событие, выбранное из группы, состоящей из: смерти от сердечно-сосудистого заболевания, нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта, коронарной реваскуляризации и нестабильной стенокардии, вызванной ишемией миокарда. В некоторых вариантах осуществления первое сердечно-сосудистое событие у субъекта и первое сердечно-сосудистое событие у контрольных субъектов представляет собой любое из: смерти (от любой причины), нефатального инфаркта миокарда или нефатального инсульта. В некоторых вариантах осуществления первое сердечно-сосудистое событие у субъекта и первое сердечно-сосудистое событие у контрольных субъектов представляет собой любое из: смерти от сердечно-сосудистой причины, нефатального инфаркта миокарда, коронарной реваскуляризации, нестабильной стенокардии, сердечно-сосудистого заболевания периферических сосудов или сердечной аритмии, требующей госпитализации. В некоторых вариантах осуществления первое сердечно-сосудистое событие у субъекта и первое сердечно-сосудистое событие у контрольных субъектов представляет собой любое из: смерти от сердечно-сосудистой причины, нефатального инфаркта миокарда и коронарной реваскуляризации, нестабильной стенокардии. В некоторых вариантах осуществления первое сердечно-сосудистое событие у субъекта и первое сердечно-сосудистое событие у контрольных субъектов представляет собой любое из: смерти от сердечно-сосудистой причины и нефатального инфаркта миокарда. В некоторых вариантах осуществления первое сердечно-сосудистое событие у субъекта и первое сердечно-сосудистое событие у контрольных субъектов представляет собой смерть (от любой причины). В некоторых вариантах осуществления первое сердечно-сосудистое событие у субъекта и первое сердечно-сосудистое событие у контрольных субъектов представляет собой любое из: фатального инфаркта миокарда и нефатального инфаркта миокарда (необязательно включая тихий ИМ). В некоторых вариантах осуществления первое сердечно-сосудистое событие у субъекта и первое сердечно-сосудистое событие у контрольных субъектов представляет собой коронарную реваскуляризацию. В некоторых вариантах осуществления первое сердечно-сосудистое событие у субъекта и первое сердечно-сосудистое событие у контрольных субъектов представляет собой госпитализацию (например, неотложную госпитализацию) по поводу нестабильной стенокардии (необязательно нестабильной стенокардии, вызванной ишемией миокарда). В некоторых вариантах осуществления первое сердечно-сосудистое событие у субъекта и первое сердечно-сосудистое событие у контрольных субъектов представляет собой любое

из: фатального инсульта или нефатального инсульта. В некоторых вариантах осуществления первое сердечно-сосудистое событие у субъекта и первое сердечно-сосудистое событие у контрольных субъектов представляет собой любое из: новой коронарной сердечной недостаточности, новой коронарной сердечной недостаточности, приводящей к госпитализации, транзиторной ишемической атаки, ампутации вследствие сердечно-сосудистого заболевания и реваскуляризации сонной артерии. В некоторых вариантах осуществления первое сердечно-сосудистое событие у субъекта и первое сердечно-сосудистое событие у контрольных субъектов представляет собой любое из: плановой коронарной реваскуляризации и неотложной коронарной реваскуляризации. В некоторых вариантах осуществления первое сердечно-сосудистое событие у субъекта и первое сердечно-сосудистое событие у контрольных субъектов представляет собой развитие диабета. В некоторых вариантах осуществления первое сердечно-сосудистое событие у субъекта и первое сердечно-сосудистое событие у контрольных субъектов представляет собой сердечную аритмию, требующую госпитализации. В некоторых вариантах осуществления первое сердечно-сосудистое событие у субъекта и первое сердечно-сосудистое событие у контрольных субъектов представляет собой остановку сердца.

[149] В некоторых вариантах осуществления второй интервал времени, начинающийся с (а) первоначального введения субъекту фармацевтической композиции, до (с) второго сердечно-сосудистого события у субъекта, больше или существенно больше, чем второй контрольный интервал времени, начинающийся с (а') первоначального введения плацебо контрольным субъектам, до (с') второго сердечно-сосудистого события у контрольных субъектов. В некоторых вариантах осуществления второе сердечно-сосудистое событие у субъекта и второе сердечно-сосудистое событие у контрольных субъектов представляет собой серьезное сердечно-сосудистое событие, выбранное из группы, состоящей из: смерти от сердечно-сосудистого заболевания, нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта, коронарной реваскуляризации и нестабильной стенокардии, вызванной ишемией миокарда.

[150] В некоторых вариантах осуществления субъект имеет сахарный диабет, и каждый из контрольных субъектов имеет сахарный диабет. В некоторых вариантах осуществления изобретения субъект имеет метаболический синдром, и каждый из контрольных субъектов имеет метаболический синдром.

[151] В некоторых вариантах осуществления субъект демонстрирует одно или более из (а) сниженных уровней триглицеридов по сравнению с контрольной популяцией; (b) сниженных уровней апоВ по сравнению с контрольной популяцией; (с) повышенных уровней ХС ЛПВП по сравнению с контрольной популяцией; (d) отсутствия повышения уровней ХС ЛПНП по сравнению с контрольной популяцией; (е) снижение уровней ХС ЛПНП по сравнению с контрольной популяцией; (f) снижение уровней ХС не-ЛПВП по сравнению с контрольной популяцией; (g) снижение уровней ЛПОНП по сравнению с контрольной популяцией; (h) снижение уровней общего холестерина по сравнению с

контрольной популяцией; (i) снижение уровней высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) по сравнению с контрольной популяцией; и/или (j) снижение уровней высокочувствительного тропонина (hsTnT) по сравнению с контрольной популяцией.

[152] В некоторых вариантах осуществления масса тела субъекта после введения композиции меньше, чем исходная масса тела, определенная до введения композиции. В некоторых вариантах осуществления изобретения окружность талии субъекта после введения композиции меньше, чем исходная окружность талии, определенная до введения композиции.

[153] В способах согласно настоящему изобретению, в которых определяется или оценивается интервал времени, указанный интервал времени может быть, например, средним, медианным или среднеарифметическим интервалом времени. Например, в вариантах осуществления, в которых первый контрольный интервал времени связан с множеством контрольных субъектов, указанный первый контрольный интервал времени является средним, медианным или среднеарифметическим множества первых контрольных интервалов времени, связанных с каждым контрольным субъектом. Аналогичным образом, в вариантах осуществления, в которых второй контрольный интервал времени связан с множеством контрольных субъектов, указанный второй контрольный интервал времени является средним, медианным или среднеарифметическим множества вторых контрольных интервалов времени, связанных с каждым контрольным субъектом.

[154] В некоторых вариантах осуществления сниженный риск сердечно-сосудистых событий выражается как разница в частоте развития между исследуемой группой и контрольной популяцией. В некоторых вариантах осуществления субъекты в исследуемой группе испытывают первое серьезное сердечно-сосудистое событие после первоначального введения композиции, раскрытой в настоящем документе, при первой частоте развития, которая меньше второй частоты развития, где указанная вторая частота развития связана с частотой развития сердечно-сосудистых событий у субъектов в контрольной популяции. В некоторых вариантах осуществления первое серьезное сердечно-сосудистое событие представляет собой любое из: смерти от сердечно-сосудистого заболевания, нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта, коронарной реваскуляризации и госпитализации по поводу нестабильной стенокардии (необязательно, которая, как установлено, вызвана ишемией миокарда). В некоторых вариантах осуществления первый и второй значения частоты развития определяют для периода времени, начинающегося с даты первоначального введения и заканчивающегося приблизительно через 4 месяца, приблизительно через 1 год, приблизительно через 2 года, приблизительно через 3 года, приблизительно через 4 года или приблизительно через 5 лет после даты первоначального введения.

[155] В еще одном варианте осуществления изобретения предложено применение любой композиции, описанной в настоящем документе, для лечения гипертриглицеридемии у нуждающегося в этом субъекта, включающее: обеспечение

субъекта, имеющего исходный уровень триглицеридов натошак от приблизительно 135 мг/дл до приблизительно 500 мг/дл, и введение указанному субъекту фармацевтической композиции, описанной в настоящем документе. В одном варианте осуществления композиция содержит от приблизительно 1 г до приблизительно 4 г этилового эфира эйкозопентаеновой кислоты, причем композиция по существу не содержит докозагексаеновой кислоты.

ПРИМЕР 1

[156] Среди пациентов с сердечно-сосудистыми факторами риска, получающих лечение для вторичной или первичной профилактики, частота сердечно-сосудистых событий остается высокой. Даже у пациентов, получающих надлежащее лечение статинами, сохраняется значительный остаточный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. У таких пациентов повышенный уровень триглицеридов служит независимым маркером повышенного риска ишемии, как показали эпидемиологические исследования и исследования с применением менделевской рандомизации. В рандомизированных исследованиях препараты, снижающие уровень триглицеридов, такие как ниацин с пролонгированным высвобождением и фибраты, не снижали частоту развития сердечно-сосудистых событий при введении в дополнение к надлежащей лекарственной терапии, включая статины. Кроме того, текущие исследования и последние мета-анализы продуктов на основе омега-3 жирных кислот не показали положительного эффекта у пациентов, получающих терапию статинами. Соответственно, целью настоящего исследования было определить, снижает ли, и если да, то каким образом, икозапента этил (также называемый AMR101 или VASCEPA®) сердечно-сосудистые события у пациентов с повышенными уровнями триглицеридов, получающих терапию статинами.

[157] Следующее исследование, также называемое клиническим исследованием REDUCE-IT, представляло собой крупное исследование сердечно-сосудистых (СС) исходов, разработанное для оценки преимущества лечения AMR101 (продаваемого под наименованием VASCEPA®) по сравнению с плацебо в отношении снижении СС риска по первичной комбинированной конечной точке по 5 точкам: смерть от СС заболеваний, нефатальный инсульт, нефатальный инфаркт миокарда (ИМ), коронарная реваскуляризация или нестабильная стенокардия, требующая госпитализации.

[158] Многоцентровое проспективное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах было проведено для оценки влияния AMR101 (4 г в сутки) на сердечно-сосудистое здоровье и смертность у пациентов с гипертриглицеридемией и сердечно-сосудистым заболеванием или с высоким риском сердечно-сосудистого заболевания. Запланированным расширенным показанием исследования было лечение AMR101 в качестве дополнения к терапии статинами для снижения риска сердечно-сосудистых событий у пациентов с клиническим сердечно-сосудистым заболеванием или с несколькими факторами риска сердечно-сосудистого заболевания.

[159] Основная цель этого исследования заключалась в том, чтобы оценить у пациентов с целевым уровнем ХС ЛПНП, получающих терапии статинами, с диагностированным сердечно-сосудистым заболеванием (ССЗ) или с высоким риском ССЗ и гипертриглицеридемией (например, триглицериды натощак (ТГ) ≥ 200 мг/дл и < 500 мг/дл), влияние 4 г AMR101 в сутки на время от рандомизации до первого возникновения любого компонента из комбинации следующих основных СС событий: смерть от СС заболевания; нефатальный ИМ; (включая тихий ИМ; электрокардиограммы (ЭКГ) выполнялись ежегодно для выявления тихого ИМ); нефатальный инсульт; коронарная реваскуляризация; и нестабильная стенокардия, вызванная ишемией миокарда при инвазивном/неинвазивном тестировании и требующая неотложной госпитализации.

[160] Ключевая дополнительная цель этого исследования заключалась в оценке влияния 4 г AMR101 в сутки на время от рандомизации до первого возникновения комбинации следующих основных СС событий: смерть от СС заболевания, нефатальный ИМ (включая тихий ИМ) и нефатальный инсульт.

[161] Другие дополнительные цели этого исследования заключались в оценке влияния терапии на время от рандомизации до первого возникновения следующих индивидуальных или комбинированных конечных точек: комбинация смерти от СС заболевания или нефатального ИМ (включая тихий ИМ); фатальный или нефатальный ИМ (включая тихий ИМ); внеплановая коронарная реваскуляризация, представленная как комбинация неотложной или экстренной классификации; смерть от СС; нестабильная стенокардия, вызванная ишемией миокарда при инвазивном/неинвазивном тестировании и требующая неотложной госпитализации; фатальный или нефатальный инсульт; комбинация общей смертности, нефатального ИМ (включая тихий ИМ) или нефатального инсульта; и общая смертность.

[162] Ключевые третичные цели этого исследования заключались в оценке влияния 4 г AMR101 в сутки по сравнению с исходным уровнем и процентное изменение от исходного уровня триглицеридов натощак и ХС ЛПНП. Другие третичные цели этого исследования заключались в оценке влияния терапии на следующее, в дополнение к подтверждающим анализам эффективности и безопасности:

Анализ всех СС событий, определяемых как время от рандомизации до возникновения первого и всех повторных серьезных СС событий, определяемых как смерть от СС заболевания, нефатальный ИМ (включая немой ИМ), нефатальный инсульт, коронарная реваскуляризация или нестабильная стенокардия, вызванная ишемией миокарда при инвазивном/неинвазивном тестировании и требующая неотложной госпитализации;

Первичная комбинированная конечная точка в подгруппе пациентов с сахарным диабетом на исходном уровне;

Первичная комбинированная конечная точка в подгруппе пациентов с метаболическим синдромом на исходном уровне, определенная по окружности талии ≥ 35 дюймов (88 см) для всех женщин и мужчин азиатского, испанского или

латиноамериканского происхождения и ≥ 40 дюймов (102 см) для всех остальных мужчин;

Первичная комбинированная конечная точка в подгруппе пациентов с нарушенным метаболизмом глюкозы на исходном уровне (уровень глюкозы в крови натощак (FBG) 100-125 мг/дл при 2 посещениях);

Ключевая вторичная комбинированная конечная точка в подгруппе пациентов с нарушенным метаболизмом глюкозы на исходном уровне (FBG 100-125 мг/дл при 2 посещениях);

Комбинация смерти от СС заболевания, нефатального ИМ (включая тихий ИМ), нефатального инсульта, сердечной аритмии, требующей госпитализации на срок ≥ 24 часов, или остановки сердца;

Комбинация смерти от СС заболевания, нефатального ИМ (включая тихий ИМ), внеплановой коронарной реваскуляризации (классифицируемой как неотложная или экстренная) или нестабильной стенокардии, вызванной ишемией миокарда при инвазивном/неинвазивном тестировании и требующей неотложной госпитализации;

Комбинация смерти от СС заболевания, нефатального ИМ (включая тихий ИМ), внеплановой коронарной реваскуляризации (классифицируемой как неотложная или экстренная), нестабильной стенокардии, вызванной ишемией миокарда при инвазивном/неинвазивном тестировании и требующей неотложной госпитализации, нефатального инсульта или заболевания периферических сосудов (ЗПС), требующего вмешательства, такого как ангиопластика, шунтирование или устранение аневризмы;

Комбинация смерти от СС заболевания, нефатального ИМ (включая тихий ИМ), внеплановой коронарной реваскуляризации (классифицируемой как неотложная или экстренная), нестабильной стенокардии, вызванной ишемией миокарда при инвазивном/неинвазивном тестировании и требующей неотложной госпитализации, ЗПС, требующего вмешательства, или сердечной аритмии, требующей госпитализации на срок ≥ 24 часов;

Новая застойная сердечная недостаточность (ЗСН);

Новая ЗСН как основная причина госпитализации;

Транзиторная ишемическая атака (ТИА);

Ампутация вследствие ЗПС;

Реваскуляризация сонной артерии;

Все коронарные реваскуляризации, определяемые как комбинация неотложной, экстренной, плановой или резервной;

Неотложная коронарная реваскуляризация;

Экстренная коронарная реваскуляризация;

Плановые коронарные реваскуляризации;

Резервная коронарная реваскуляризация;

Сердечные аритмии, требующие госпитализации на срок ≥ 24 часов;

Остановка сердца;

Ишемический инсульт;

Геморрагический инсульт;

Фатальный или нефатальный инсульт в подгруппе пациентов, перенесших инсульт до исходного уровня;

Впервые возникший диабет, определяемый как диабет 2 типа, впервые диагностированный в период лечения/последующего наблюдения;

Впервые возникшая артериальная гипертензия, определяемая как систолическое артериальное давление ≥ 140 мм рт. ст. или диастолическое артериальное давление ≥ 90 мм рт. ст., впервые диагностированная в период лечения/последующего наблюдения;

Уровень триглицеридов (ТГ) натошак, общий холестерин (ОХ), холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерин, не связанный с липопротеинами высокой плотности (ХС не-ЛПВП), холестерин липопротеинов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП), аполипопротеин В (апоВ), высокочувствительный С-реактивный белок (вчСРБ и log [вчСРБ]), высокочувствительный тропонин (hsTnT) и холестерин ремнантных частиц (RLP-C; оценивались по стандартному липидному профилю, RLP-C=ОХ - ХС ЛПВП - ХС ЛПНП [Varbo 2014]), (на основе оценок ИТТ):

Оценка взаимосвязи между исходными значениями биомаркеров и эффектами лечения в пределах первичных и ключевых вторичных конечных точек;

Оценка влияния AMR101 на каждый маркер; и

Оценка взаимосвязи между значениями биомаркеров после исходного уровня и эффектами лечения в пределах первичных и ключевых вторичных комбинированных конечных точек путем включения значений биомаркеров после исходного уровня (например, через 4 месяца или через 1 год) в качестве ковариаты.

Изменение от исходного уровня и процентное изменение от исходного уровня ТГ натошак, ОХ, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ХС не-ЛПВП, ХС ЛПОНП, апоВ, вчСРБ, hsTnT и RLP-C;

Изменение массы тела; и

Изменение окружности талии.

Популяция, вошедшая в исследование

[163] Популяция для этого исследования включала мужчин и женщин в возрасте ≥ 45 лет с диагностированным ССЗ, или мужчин и женщин в возрасте ≥ 50 лет с диабетом в сочетании с одним дополнительным фактором риска ССЗ. Кроме того, все пациенты имели атерогенную дислипидемию, определенную как прохождение лечения гиперхолестеринемии (но с ХС ЛПНП путем лечения статинами в качестве цели лечения) и гипертриглицеридемии. Более подробная информация о популяции пациентов приведена ниже в критериях включения. Пациенты должны были дать согласие на участие в исследовании, а также иметь желание и готовность соблюдать протокол и процедуры исследования.

Периоды исследования

[164] Данное исследование состояло из следующих периодов исследования:

[165] Период скрининга: в течение периода скрининга пациентов оценивали по критериям включения и исключения.

[166] При первом посещении научно-исследовательского подразделения (посещение 1) были проведены процедуры, предусмотренные исследованием, для оценки пригодности пациента для участия в исследовании. Во время этого скринингового посещения пациенты подписывали форму информированного согласия перед проведением какой-либо процедуры, предусмотренной исследованием; форма информированного согласия охватывала период лечения/последующего наблюдения. На основании оценки, сделанной при посещении 1, произошли следующие ситуации:

Пациенты, пригодные для участия в исследовании на основании процедур, предусмотренных исследованием, проведенных во время посещения 1, вернулись в научно-исследовательское подразделение для посещения 2 (рандомизационное посещение), чтобы начать период лечения/последующего наблюдения. Этот случай включал, например, пациентов при посещении 1, которые получали стабильную дозу статина, планировали оставаться на том же статине и той же дозе статина, и которым не нужно было вымывать какие-либо нестатиновые липид-модифицирующие препараты.

Пациенты, которые не были допущены к участию в исследовании на основании процедур, предусмотренных исследованием, проведенных во время посещения 1, и вряд ли станут пригодными для участия в следующие 28 дней (например: маловероятна стабилизация дозы статинов, невозможность вымыть нестатиновые липид-модифицирующие препараты и т. д.): эти пациенты не прошли скрининг после посещения 1.

Пациенты, которые не были допущены к участию в исследовании на основании процедур, предусмотренных исследованием, проведенных во время посещения 1, могли стать пригодными в течение следующих 28 дней: чтобы стать пригодными для участия, пациенты возвращались по усмотрению исследователя для второго необязательного скринингового посещения (посещение 1.1), во время которого были повторно проведены процедуры, необходимые для повторной оценки ранее неудовлетворенных критериев включения/исключения. Этот случай включал, например, пациентов, которые начали принимать статины во время посещения 1, у которых доза статинов была изменена при посещении 1, и/или нуждались в вымывании нестатиновых липид-модифицирующих препаратов. На этих пациентов распространялось следующее:

Пациенты с изменением статина или дозы статина при посещении 1 должны были получать стабильную дозу статина в течение по меньшей мере 28 дней до проведения проверочных измерений липидов при посещении 1.1. Другие сопутствующие лекарственные препараты (например, антидиабетическая терапия) в течение этого периода могли быть оптимизированы или стабилизированы.

Пациенты, начинавшие вымывание при посещении 1, имели период отмытки по меньшей мере 28 дней (только 7 дней для секвестрантов желчных кислот) до проведения проверочных измерений липидов при посещении 1.1.

Пациентов при посещении 1, которые получали стабильную дозу статина, планировали оставаться на том же статине в той же дозе и не нуждались в отмывке от каких-либо лекарственных препаратов, попросили вернуться для посещения 1.1, чтобы повторить одну или несколько других процедур, предусмотренных исследованием, не связанные с сопутствующими лекарственными препаратами.

Пациенты, признанные пригодными для участия в исследовании на основании дополнительных процедур, предусмотренных исследованием, проведенных во время посещения 1.1, вернулись в научно-исследовательское подразделение для посещения 2 (рандомизационное посещение), чтобы начать период лечения/последующего наблюдения.

[167] По окончании периода скрининга пациенты должны были соответствовать всем критериям включения и исключения перед рандомизацией. Пациенты, которые не были допущены к участию в исследовании после периода скрининга (на основании процедур, предусмотренных исследованием, при посещении 1 и/или посещении 1.1), могли вернуться по прошествии некоторого времени для повторного скрининга. Этим пациентам было необходимо провести заново все процедуры, начиная с посещения 1. К этой категории принадлежали пациенты, которым требуется больше времени для стабилизации одного или нескольких состояний или видов терапии (например: статины, антидиабетические препараты, антигипертензивные препараты, тиреоидный гормон, терапия ингибиторами протеазы ВИЧ).

[168] Период лечения/последующего наблюдения: в течение 42 дней после первого скринингового посещения (посещение 1) или в течение 60 дней после первого скринингового посещения (посещение 1) для тех пациентов, которые совершили второе скрининговое посещение (посещение 1.1), пригодные для участия пациенты начали период лечения/последующего наблюдения. В течение этого периода пациенты получали исследуемый препарат во время запланированных посещений исследовательского центра и принимали исследуемый препарат, находясь вне исследовательского центра.

[169] Во время посещений проводились предусмотренные исследованием процедуры для оценки эффективности и безопасности. Подробный график процедур представлен ниже в таблице 1.

[170] Таблица 1. График процедур

	Скрининг		Последующее наблюдение (FU) ^[13]								
День исследования	В	Если									Посл едне е посе щени е (LV) ^I
	преде	имело		120	360	720					
	лах	место					1080	1440	1800	2160	
	42	посеще	0	±	±	±	± 10	± 10	+ 30	± 10	
	дней	ние 1.1,		10	10	10					
	до	посеще									
	дня 0	ние 1									

е											
Масса тела, рост ^[4]	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X
Показатели жизненно важных функций ^[5]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Окружность тали			X			X					X
ЭКГ в 12 отведениях	X		X		X	X	X	X	X	X	X
Тест мочи на беременност ь ^[6]	X		X								
Сопутствую щие лекарственн ые препараты	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Рандомизац ия			X								
Дозирование в исследовате льском центре ^[7]			X	X	X	X	X	X	X	X	
События эффективно сти				X	X	X	X	X	X	X	X
Оценки НЯ			X	X	X	X	X	X	X	X	X
Проверка соблюдения режима лечения ^[8]				X	X	X	X	X	X	X	X

Биохимический и общий анализ крови ^[9]	X	X ³	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Липидный профиль натошак ^[10]	X	X ³	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Генетическое тестирование ^[11]			X								
Биомаркеры: вчСРБ, апоВ, hsTNT			X			X					X
Образец крови натошак для архивирования ^[12]			X		X	X	X	X	X	X	X

[1]Включает процедуры и образцы крови (натошак) (например, вчСРБ, расчетный клиренс креатинина), необходимые для определения категории СС риска (см. критерии включения).

[2]Скрининговое посещение для повторной оценки критериев включения/исключения для пациентов, которые не были допущены к участию в исследовании на основе данных, полученных во время посещения 1.

[3]Критерии включения/исключения были повторно оценены для выбранных процедур, предусмотренных исследованием, которые были проведены во время посещения 1.1, поскольку пациенты не смогли удовлетворить им во время посещения 1.

[4]Рост только при первом скрининговом посещении.

[5]Показатели жизненно важных функций, включая систолическое и диастолическое артериальное давление (мм рт. ст.), частоту сердечных сокращений, частоту дыхательных движений и температуру тела. Перед оценкой жизненно важных функций участники находились в положении сидя не менее 5 минут.

[6]Для женщин, способных к деторождению.

[7]Пациенты голодали по меньшей мере за 10 часов до прибытия в исследовательский центр, когда были взяты все образцы крови натошак. После того, как были взяты образцы крови, пациентам давали лекарственный препарат во время еды.

[8] Проверить соблюдение режима приема исследуемого препарата по количеству неиспользованных капсул, обсудить и проконсультировать пациентов о соблюдении режима приема, если необходимо; окончательное определение соблюдения процедуры исследования при последнем посещении.

[9] Лабораторные анализы безопасности - общий клинический анализ крови с формулой: включает RBC, Hgb, Hct, WBC и лейкоцитарную формулу, а также количество тромбоцитов. Биохимический анализ включает общий белок, альбумин, щелочную фосфатазу, АЛТ, АСТ, общий билирубин, глюкозу, кальций, электролиты (натрий, калий, хлорид), азот мочевины крови (АМК), сывороточный креатинин, мочевую кислоту, креатинкиназу, HbA1c. Лабораторные анализы безопасности повторяли, если исследователь считал необходимым.

[10] ТГ, ОХ, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, ХС не-ЛПВП и ХС ЛПОНП.

[11] Образцы крови, взятые натошак, были сохранены для будущего генетического тестирования по усмотрению Спонсора. Этот образец не является обязательным, поскольку местные правила могут запрещать сбор или отправку генетических образцов за пределы страны или пациенты могут не давать на это согласия.

[12] Используется по усмотрению Спонсора для проведения повторных анализов, описанных в протоколе, или для проведения других тестов, связанных с сердечно-сосудистым здоровьем.

[13] Персонал центра связывался с каждым пациентом по телефону в период между посещением 2 и посещением 3, а также между посещением 3 и посещением 4. После посещения 4 с пациентом связывались раз в 3 месяца. Целью связи был сбор информации о событиях эффективности, нежелательных явлениях, сопутствующих лекарственных препаратах, подтверждение текущего адреса и контактной информации пациента, а также напоминание пациентам о приеме исследуемого препарата и организация следующего посещения.

[14] Посещения клиники продолжались с интервалом в 360 дней, а телефонные звонки - с интервалом в 90 дней, пока не была определена дата окончания исследования.

[15] Последнее посещение (LV) могло произойти в течение 30 дней после даты окончания исследования, определенной DMC; дата окончания исследования ориентировочно запланирована на 2160 день, но фактическая дата, определенная DMC, может быть другой.

Продолжительность исследования

[171] Пациенты были рандомизированы в разное время в течение периода включения в исследование, но все закончили исследование примерно в один и тот же день (т. е. в дату окончания исследования), и, следовательно, продолжительность последующего наблюдения различалась в зависимости от даты рандомизации. Планировалось, что все рандомизированные пациенты получат исследуемый препарат и будут под наблюдением до даты окончания исследования. Ожидалось, что во время исследования потребуется минимум приблизительно 1612 событий первичной конечной

точки. 8179 пациентов было рандомизировано в нескольких Исследовательских центрах по всему миру за период примерно 4,2 года. После рандомизации пациенты получали лечение и наблюдались в течение максимального оценочного периода 6,5 лет. Дата окончания исследования была определена, когда было подтверждено приблизительно 1612 случаев первичной эффективности. В таблице 2 показаны этапы исследования от первого прошедшего скрининг пациента до посещения последнего пациента и последующего закрытия доступа к базе данных.

[172] Таблица 2. Основные этапы исследования

Основные этапы исследования	Дата
Первый прошедший скрининг пациент	21 ноября 2011 г.
Первый рандомизированный пациент	28 ноября 2011 г.
Последний рандомизированный пациент	4 августа 2016 г.
Подготовка окончательного варианта SAP	8 июля 2016 г.
Первая промежуточная оценка эффективности DMC	9 сентября 2016 г.
Вторая промежуточная оценка эффективности DMC	11 августа 2017 г.
Последнее посещение первого пациента	1 марта 2018 г.
Последнее посещение последнего пациента	31 мая 2018 г.
Закрытие доступа к базе данных	6 сентября 2018 г.

Исследуемые группы

[173] При посещении 2 (день 0) пригодные для исследования пациенты были случайным образом распределены в следующие группы лечения:

Группа 1: 4 г AMR101 (> 96% E-EPA) в сутки (четыре капсулы по 1000 мг в сутки)

Группа 2: плацебо (четыре капсулы в сутки)

[174] Четыре капсулы AMR101 или плацебо ежедневно принимались в виде двух капсул утром и двух капсул вечером (режим дозирования два раза в сутки).

Количество пациентов

[175] Данное исследование было исследованием на основе наступления событий, и ожидалось, что во время исследования потребуется минимум 1612 событий первичной конечной точки эффективности. Всего в исследование было включено приблизительно 8179 пациентов, которые получали либо AMR101, либо плацебо (приблизительно по 4089 пациентов на группу лечения), у которых наблюдалось примерно 1612 событий, которые составили первичную композитную конечную точку эффективности.

Рандомизация

[176] В день 0 подходящие пациенты были рандомизированы в одну из 2 исследуемых групп с использованием компьютерной схемы рандомизации. Рандомизированное назначение лечения либо AMR101, либо плацебо в соотношении 1:1 осуществлялось через Интернет (интерактивная система веб-связи, IWR).

Ослепление

[177] Данное исследование представляло собой двойное слепое исследование.

Пациенты, исследователи, фармацевты и другой вспомогательный персонал в Исследовательских центрах, персонал и представители Спонсора, администраторы исследования и персонал организации(ий) и поставщиков, поддерживающих исследование, не знали о коде рандомизации (т. е. они не знали, какие участники исследования получали исследуемый препарат, а какие - плацебо). Капсулы исследуемого препарата AMR101 и плацебо были схожи по размеру и внешнему виду для сохранения слепоты.

[178] В течение периода двойного слепого лечения/последующего наблюдения все (пациенты, исследователи, фармацевты и другой вспомогательный персонал в Исследовательских центрах, персонал и представители Спонсора, администраторы исследования и персонал организации(ий) и поставщиков, ведущих/поддерживающих исследование), за исключением персонала лаборатории, проводящего анализ, не имели доступа к индивидуальным результатам лабораторных показателей эффективности (включая значения липидов). Индивидуальные результаты липидного профиля могут быть раскрыты в случае возникновения неотложного состояния у пациента.

Стратификация

[179] Участников распределили по группам лечения, стратифицированным по категории СС риска, применению эзетимиба и по географическому региону (например, западные страны, страны Восточной Европы и Азиатско-Тихоокеанского региона). Выделяли две категории СС риска:

Категория 1 СС риска: пациенты с диагностированным ССЗ, определенным в критериях включения. В эту категорию были включены пациенты с сахарным диабетом и диагностированным ССЗ. Эти пациенты определены как страта вторичной профилактики, категория первичного риска и/или когорты вторичной профилактики.

Категория 2 СС риска: пациенты с диабетом и по меньшей мере одним дополнительным фактором риска ССЗ, но без диагностированного ССЗ. Эти пациенты определены как страта первичной профилактики, категория вторичного риска и/или когорты первичной профилактики.

[180] Стратификация была занесена в ИВР при включении в исследование. Приблизительно 70% рандомизированных пациентов относились к категории 1 СС риска, и приблизительно 30% рандомизированных пациентов относились к категории 2 СС риска. Набор пациентов с данной категорией СС риска прекращали, когда было достигнуто запланированное количество пациентов в этой категории риска.

Популяция, вошедшая в исследование

[181] Критерии включения. Подробный список критериев включения в данное исследование представлен в таблицах 3-5. В частности, в таблице 3 изложены критерии включения пациентов в данное исследование, тогда как в таблицах 4 и 5 дополнительно описаны критерии включения, основанные на том, относится ли отдельно взятый пациент к категории риска первичной профилактики или категории риска вторичной профилактики соответственно.

[182] Таблица 3. Критерии включения пациентов в данное исследование

Критерии включения в исследование	
1	Мужчины или женщины возрастом ≥ 45 лет с диагностированным ССЗ (т. е. категория риска первичной профилактики; см. таблицу 4) или ≥ 50 лет с диабетом в сочетании с одним дополнительным фактором риска ССЗ (т. е. категория риска вторичной профилактики; см. таблицу 5).
2	Уровни ТГ натощак ≥ 150 мг/дл (2,26 ммоль/л) и < 500 мг/дл (5,64 ммоль/л). Из-за вариабельности триглицеридов в первоначальном протоколе существовала 10% поправка, которая позволяла включать пациентов с уровнями триглицеридов, удовлетворяющими требованию ≥ 135 мг/дл. Поправка к протоколу, внесенная в мае 2013 года, изменила нижний предел приемлемых уровней триглицеридов со 150 мг/дл до 200 мг/дл без поправки на вариабельность.
3	ХС ЛПНП > 40 мг/дл и ≤ 100 мг/дл и получение стабильной терапии статинами ($\pm$ эзетимиб) в течение ≥ 4 недель до проведения проверочных измерений ХС-ЛПНП и ТГ до рандомизации.
4	Женщины, которые не являются беременными, не кормят грудью, не планируют забеременеть и используют приемлемую форму контрацепции во время исследования (если они способны к деторождению), за исключением случаев, когда их половой партнер(-ы) хирургически стерилизован или женщина воздерживается. Женщинам, способным к деторождению, перед рандомизацией требовался отрицательный тест на беременность.
5	Способность дать информированное согласие и придерживаться расписаний исследования.
6	Согласие соблюдать и поддерживать диету, рекомендованную врачом, во время исследования.

[183] Стабильная терапия была определена как одна и та же суточная доза одного того же статина в течение по меньшей мере 28 дней до проведения проверочных измерений липидов (ТГ и ХС ЛПНП) и, если применимо, такая же суточная доза эзетимиба в течение по меньшей мере 28 дней до проведения проверочных измерений липидов (ТГ и ХС ЛПНП). Пациенты, у которых была начата статиновая терапия или прием эзетимиба при посещении 1, или им была изменен статин, доза статинов и/или доза эзетимиба при посещении 1, необходимо было пройти период стабилизации, составляющий по меньшей мере 28 дней с момента начала/изменения, и пройти проверочные измерения липидов (ТГ и ХС ЛПНП) после периода отмывки (при посещении 1.1). Статины могли вводиться с эзетимибом или без него.

[184] Если пациенты соответствовали критериям при первом квалификационном

посещении (посещение 1) по ТГ и ХС ЛПНП и соответствовали всем остальным критериям включения/исключения, они были рандомизированы во время посещения 2. Если пациенты не соответствовали критериям при первом квалификационном посещении (посещение 1), разрешалось повторное квалификационное посещение (посещение 1.1). Для некоторых пациентов, поскольку им нужно было стабилизировать принимаемый лекарственный препарат и/или пройти отмывку от лекарственного препарата, после периода стабилизации/вымывания потребовалось второе повторное квалификационное посещение (посещение 1.1).

[185] Женщины не считались способными к деторождению, если они соответствовали одному из следующих критериев, документально зафиксированных исследователем: у них была гистерэктомия, перевязка маточных труб или двусторонняя овариэктомия до подписания формы информированного согласия; и/или они находились в постменопаузе, определяемой как ≥ 1 года с момента их последней менструации, или их уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) находился в менопаузальном диапазоне.

[186] Пациенты с диагностированным ССЗ (в категории 1 СС риска) были определены, как подробно описано в таблице 4.

[187] Таблица 4. Критерии включения в категорию риска первичной профилактики (т. е. категорию 1 СС риска)

Категория риска первичной профилактики (т. е. когорта вторичной профилактики)	
Определена как мужчины и женщины в возрасте ≥ 45 лет, имеющие одно или несколько из следующего:	
1	Подтвержденная ишемическая болезнь сердца (ИБС; необходимо соответствие одному или нескольким из следующих основных критериев): a. Подтвержденная ИБС с многососудистым поражением (стеноз $\geq 50\%$ как минимум в двух крупных эпикардиальных коронарных артериях - с предшествующей реваскуляризацией или без нее). b. Подтвержденный ИМ в анамнезе. c. Госпитализация по поводу острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST высокого риска (ОКСбпST) (с объективными признаками ишемии: отклонение сегмента ST или положительный результат анализа на биомаркеры).
2	Подтвержденное цереброваскулярное заболевание или заболевание сонных артерий (необходимо соответствие одному из следующих основных критериев): a. Подтвержденный ишемический инсульт в анамнезе. b. Симптоматическое заболевание сонных артерий со стенозом сонной артерии $\geq 50\%$.

	c. Бессимптомное заболевание сонных артерий со стенозом сонной артерии $\geq 70\%$ по данным ангиографии или дуплексного ультразвукового сканирования. d. Реваскуляризация сонной артерии (катетерная или хирургическая) в анамнезе.
3	Подтвержденное заболевание периферических артерий (ЗПА; необходимо соответствие одному или нескольким из следующих основных критериев): a. Лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) $< 0,9$ с симптомами перемежающейся хромоты. b. Аорто-подвздошное или периферическое артериальное вмешательство (катетерное или хирургическое) в анамнезе.

[188] Пациенты с высоким риском ССЗ (в категории 2 СС риска) были определены, как подробно описано в таблице 5.

[189] Таблица 5. Критерии включения в категорию риска вторичной профилактики (т. е. категорию 2 СС риска)

Категория риска вторичной профилактики (т. е. когорты первичной профилактики)	
Определена как имеющая каждое из следующего:	
1	Сахарный диабет (1 типа или 2 типа), требующий медикаментозного лечения.
2	Мужчины и женщины в возрасте ≥ 50 лет.
3	Одно из следующего при посещении 1 (дополнительный фактор риска ССЗ): a. Мужчины в возрасте ≥ 55 лет и женщины в возрасте ≥ 65 лет. b. Курильщик сигарет или бросивший курить в течение 3 месяцев до посещения 1. c. Артериальная гипертензия (систолическое артериальное давление ≥ 140 мм рт. ст. ИЛИ диастолическое артериальное давление ≥ 90 мм рт. ст.) или прием антигипертензивных препаратов. d. ХС ЛПВП ≤ 40 мг/дл для мужчин или ≤ 50 мг/дл для женщин. e. ВчСРБ $> 3,00$ мг/л ($0,3$ мг/дл). f. Почечная дисфункция: клиренс креатинина (КлКр) > 30 и < 60 мл/мин. g. Ретинопатия, определенная как любое из следующего: непролиферативная ретинопатия, предпролиферативная ретинопатия, пролиферативная ретинопатия, макулопатия, запущенная диабетическая ретинопатия или фотокоагуляция в анамнезе. h. Микро- или макроальбуминурия. Микроальбуминурия определена как положительный результат микрального или другого экспресс-теста (может быть получен из медицинской карты), соотношение альбумин/креатинин $\geq 2,5$ мг/ммоль или скорость экскреции альбумина при сборе с контролем по времени ≥ 20 мг/мин,

	все из перечисленного по меньшей мере два раза подряд; макроальбуминурия определена как подтверждение макропротеинурии с помощью albumix или другой тест-полоски, соотношение альбумин/креатинин ≥ 25 мг/ммоль или скорость экскреции альбумина при сборе с контролем по времени ≥ 200 мг/мин, все из перечисленного по меньшей мере два раза подряд. i. ЛПИ $< 0,9$ без симптомов перемежающейся хромоты (пациенты с ЛПИ $< 0,9$ с симптомами перемежающейся хромоты относятся к категории риска вторичной профилактики).
Пациенты с диабетом и ССЗ, как определено выше, пригодны для участия в исследовании на основании требований к ССЗ и будут учитываться в страте 1 СС риска. Только пациенты с диабетом и без документально подтвержденных ССЗ, как определено выше, нуждались в наличии по крайней мере одного дополнительного фактора риска, указанного в списке, и учитывались в категории риска первичной профилактики.	

[190] Критерии исключения: пациенты, соответствующие следующим критериям исключения, перечисленным в таблице 6, не были допущены к участию в исследовании.

[191] Таблица 6. Критерии исключения пациентов для данного исследования

Критерии исключения из исследования	
1	Тяжелая сердечная недостаточность (класса IV согласно классификации Нью-Йоркская ассоциация кардиологов [NYHA]).
2	Любое опасное для жизни заболевание, которое может привести к смерти в течение следующих 2 лет (кроме ССЗ).
3	Диагноз или лабораторные доказательства активной тяжелой болезни печени.
4	Гемоглобин A1c $> 10,0\%$ (или 86 ммоль/моль (единиц IFCC)) при скрининге (посещение 1). Если пациенты не соответствовали этому критерию (HbA1c $> 10,0\%$ или 86 ммоль/моль (единиц IFCC)) при посещении 1, принимаемая ими антидиабетическая терапия могла быть оптимизирована, и они могли пройти повторное тестирование при посещении 1.1.
5	Плохо контролируемая артериальная гипертензия: систолическое артериальное давление (САД) ≥ 200 мм рт. ст. или диастолическое артериальное давление (ДАД) ≥ 100 мм рт. ст. (несмотря на антигипертензивную терапию).
6	Планируемое вмешательство на коронарных сосудах или любое обширное некардиальное хирургическое вмешательство.
7	Известный семейный дефицит липопротеинлипазы (тип I по классификации Фредриксона), дефицит аполипопротеина С-II или семейная

	дисбеталипопротеинемия (тип III по классификации Фредриксона).
8	Участие в другом клиническом исследовании с участием исследуемого агента в течение 90 дней до скрининга (посещение 1). Пациенты не могли участвовать в каком-либо другом исследовании экспериментального препарата или медицинского изделия во время участия в данном исследовании (разрешалось участие в регистрационном или наблюдательном исследовании без дополнительного терапевтического вмешательства).
9	Непереносимость или гиперчувствительность к терапии статинами.
10	Известная гиперчувствительность к рыбе и/или моллюскам, или ингредиентам исследуемого препарата или плацебо.
11	Острый или хронический панкреатит в анамнезе.
12	Синдром мальабсорбции и/или хроническая диарея. (Примечание: пациенты, перенесшие операцию желудочного/кишечного шунтирования, считались страдающими мальабсорбцией, поэтому были исключены; пациенты, перенесшие бандажирование желудка, были допущены к участию в исследовании).
13	Применение не связанных с исследуемым лекарственным препаратом, нестатиновых, липид-модифицирующих препаратов, биоактивных пищевых добавок или продуктов питания в течение периода скрининга (после посещения 1) и/или планы по применению в течение периода лечения/последующего наблюдения, включая: а. ниацин >200 мг/сут или фибраты в течение периода скрининга (после посещения 1) и/или планируемые к применению во время исследования; пациенты, принимавшие ниацин > 200 мг/сут или фибраты в течение последних 28 дней перед посещением 1, должны были пройти отмывку в течение по меньшей мере через 28 дней после их последнего применения и пройти проверочные измерения липидов (ТГ и ХС ЛПНП) после периода отмывки (посещение 1.1). б. любые лекарственные препараты на основе омега-3 жирных кислот (рецептурные лекарственные препараты, содержащие EPA и/или DHA) в течение периода скрининга (после посещения 1) и/или планируемые к применению в течение периода лечения/последующего наблюдения в рамках исследования. Чтобы быть пригодными для участия в исследовании, пациенты, принимавшие лекарственные препараты на основе омега-3 жирных кислот в течение последних 28 дней перед посещением 1 (за исключением пациентов в Нидерландах), должны были пройти период отмывки, составляющий по меньшей мере 28 дней после последнего применения, и пройти проверочные измерения липидов (ТГ и ХС

	ЛПНП) после периода отмывки (при посещении 1.1). Однако пациенты в Нидерландах, получающие лечение только лекарственными препаратами на основе омега-3 жирных кислот, содержащих EPA и/или DHA, были исключены, и отмывка не разрешалась. с. биоактивные пищевые добавки, содержащие омега-3 жирные кислоты (например, льняное, рыбное, крилевое или водорослевое масла) в течение периода скрининга (после посещения 1) и/или планируемые к применению в течение периода лечения/последующего наблюдения в рамках исследования. Чтобы быть пригодными для участия в исследовании, пациенты, принимавшие >300 мг/сут омега-3 жирных кислот (совокупное количество EPA и DHA) в течение 28 дней перед посещением 1 (за исключением пациентов в Нидерландах), должны были пройти период отмывки, составляющий по меньшей мере 28 дней после последнего применения, и пройти проверочные измерения липидов (ТГ и ХС ЛПНП) после периода отмывки (при посещении 1.1). Однако пациенты в Нидерландах, получающие только биоактивные пищевые добавки, содержащие омега-3 жирные кислоты, в количестве >300 мг/сут EPA и/или DHA, были исключены, и отмывка не разрешалась. d. секвестранты желчных кислот в течение периода скрининга (после посещения 1) и/или планируемые к применению в течение периода лечения/последующего наблюдения в рамках исследования. Чтобы быть пригодными для участия в исследовании, пациенты, принимавшие секвестранты желчных кислот в течение 7 дней перед посещением 1, должны были пройти период отмывки, составляющий по меньшей мере 7 дней после последнего применения, и пройти проверочные измерения липидов (ТГ и ХС ЛПНП) после периода отмывки (при посещении 1.1). е. ингибиторы пропротеинконвертазы субтилизин/кексин 9 типа (PCSK9) в течение периода скрининга (после посещения 1) и/или планируемые к применению в течение периода лечения/последующего наблюдения в рамках исследования. Чтобы быть пригодными для участия в исследовании, пациенты не могли принимать ингибитор PCSK9 в течение 90 дней до их скринингового посещения.
14	Другие лекарственные препараты (не показанные для модификации липидов): а. Тамоксифен, эстрогены, прогестины, терапия гормонами щитовидной железы, системные кортикостероиды (разрешены локальные, местные, ингаляционные или интраназальные кортикостероиды), ингибиторы протеазы ВИЧ, которые не были стабильными в течение ≥ 28 дней до проверочных измерений липидов (ТГ и ХС

	ЛПНП) во время скрининга. Чтобы быть пригодными для участия в исследовании, пациенты, не принимавшие стабильную дозу данных препаратов в течение 28 дней перед посещением 1, должны были пройти период стабилизации, составляющий по меньшей мере 28 дней после последнего изменения дозы, и пройти проверочные измерения липидов (ТГ и ХС ЛПНП) после периода отмывки (при посещении 1.1). b. Циклофосфамид или системные ретиноиды в течение периода скрининга (за исключением случаев отмывки ≥ 28 дней) и/или планы по применению в течение периода лечения/последующего наблюдения. Чтобы быть пригодными для участия в исследовании, пациенты, принимавшие данные препараты в течение 28 дней перед посещением 1, должны были пройти период отмывки, составляющий по меньшей мере 28 дней после последнего применения, и пройти проверочные измерения липидов (ТГ и ХС ЛПНП) после периода отмывки (при посещении 1.1).
15	Подтвержденный СПИД (допускаются ВИЧ-инфицированные пациенты без СПИДа).
16	Необходимость проведения перитонеального диализа или гемодиализа при почечной недостаточности или клиренсе креатинина < 30 мл/мин (0,50 мл/сек).
17	Необъяснимое повышение концентрации креатинкиназы $> 5 \times$ ВГН или повышение из-за известного мышечного заболевания (например, полимиозита, митохондриальной дисфункции) при посещении 1.
18	Любое состояние или терапия, которые, по мнению исследователя, могут представлять риск для пациента или вследствие которых участие в исследовании не отвечает интересам пациента.
19	Употребление наркотиков или злоупотребление алкоголем в течение последних 6 месяцев, а также неспособность/нежелание воздерживаться от употребления наркотиков и чрезмерного употребления алкоголя в течение исследования, или употребление 5 или более единиц для мужчин или 4 или более единиц для женщин в любой час (эпизодическое чрезмерное употребление алкоголя или запой). Чрезмерное употребление алкоголя в среднем составляло > 2 единиц алкоголя в сутки. Единица алкоголя была определена как 12 унций (350 мл) пива, 5 унций (150 мл) вина или 1,5 унции (45 мл) спирта крепостью 80 градусов для спиртных напитков.
20	Психическое/психологическое нарушение или любая другая причина, по которой можно ожидать, что пациенту будет затруднительно соблюдать требования исследования или понять цель и потенциальные риски участия в исследовании

	(оценивается при посещении 1).
--	--------------------------------

Процедуры, предусмотренные исследованием

[192] Период скрининга для данного исследования включал два посещения: посещение 1 и посещение 1.1.

[193] Скрининговое посещение (посещение 1): во время посещения 1 пациенты приходили в Исследовательский центр и получали инструкции голодать в течение не менее 10 часов перед назначенным им посещением. Если пациенты были допущены до рандомизации на основании процедур при посещении 1, их необходимо было рандомизировать в течение 42 дней после посещения 1. Во время скринингового посещения 1 были проведены следующие процедуры:

Получено подписанное информированное согласие;

Пациенту присвоен номер пациента;

Получен медицинский, хирургический и семейный анамнез;

Зарегистрированные демографические данные;

Получены рост, масса тела и индекс массы тела;

Получены показатели жизненно важных функций (систолическое и диастолическое артериальное давление, частота сердечных сокращений, частота дыхательных движений и температура тела);

Получена электрокардиограмма в 12 отведениях;

Оценены критерии включения/исключения;

Это включало процедуры и взятие образцов крови (натощак) (например, вчСРБ, расчетный клиренс креатинина), необходимые для определения категории СС риска (см. критерии включения);

Взяты пробы крови натощак для биохимического и общего клинического анализа крови;

Взят образец крови натощак для определения липидного профиля (ТГ, ОХ, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, ХС не-ЛПВП, ХС ЛПОНП);

Проведен анализ мочи на беременность женщинам, способным к деторождению;

Зарегистрированы сопутствующий(ие) лекарственные препараты; и

Пациенту рекомендовано голодать в течение не менее 10 часов перед следующим посещением.

[194] Скрининговое посещение (посещение 1.1): пациенты, которые были признаны пригодными для участия в исследовании после посещения 1, поскольку они соответствуют всем критериям включения и ни одному из критериев исключения, пропустили посещение 1.1 и вернулись в Исследовательский центр для посещения 2 для рандомизации и начала периода лечения/последующего наблюдения в рамках исследования. Для этих пациентов посещение 2 произошло вскоре после посещения 1. Пациенты, которые не соответствовали критериям при посещении 1, возвращались в Исследовательский центр для второго квалификационного посещения (посещение 1.1) по усмотрению исследователя. Во время посещения 1.1 были повторены процедуры, которые

привели к недопущению к участию в исследовании при посещении 1. Пациенты соответствовали критериям рандомизации после посещения 1.1, если они соответствовали всем критериям включения и больше не соответствовали критериям исключения. Если пациенты были оценены при посещении 1.1 и допущены до рандомизации на основании повторных процедур при посещении 1.1, их необходимо было рандомизировать в течение 60 дней после посещения 1. Для некоторых пациентов посещение 1.1 было обязательным по меньшей мере через 28 дней после посещения 1 для проверки соответствия критериям. Это были пациенты, которые при посещении 1 начали лечение статином, изменили принимаемый ими статин, изменили суточную дозу принимаемого ими статина, начали период отмытки от запрещенных лекарственных препаратов или начали период стабилизации с определенными лекарственными препаратами (подробнее см. в критериях включения/исключения выше). Любое из этих изменений при посещении 1 могло повлиять на проверяемые уровни липидов, и поэтому пациентам необходимо было пройти посещение 1.1, чтобы определить, соответствуют ли они критериям на основании требований к уровням липидов (ТГ и ХС ЛПНП), определенных при посещении 1. Другие процедуры, которые привели к недопущению к участию в исследовании при посещении 1, также были повторно проведены при посещении 1.1. Во время скринингового посещения 1.1 были проведены следующие процедуры:

Получены показатели жизненно важных функций (систолическое и диастолическое артериальное давление, частота сердечных сокращений, частота дыхательных движений и температура тела);

Оценены критерии включения/исключения; были повторены только те оценки, по которым пациента считали непригодным для участия в исследовании при посещении 1;

Взяты пробы крови натощак для биохимического и общего клинического анализа крови. Были взяты только те образцы, по которым пациента считали непригодным для участия в исследовании при посещении 1;

Взят образец крови натощак для определения липидного профиля (ТГ, ОХ, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, ХС не-ЛПВП, ХС ЛПОНП), если пациента не допускали к участию в исследовании при посещении 1. Это включало пациентов, которые при посещении 1 начали лечение статином, изменили принимаемый ими статин, изменили суточную дозу принимаемого ими статина, начали период отмытки от запрещенных лекарственных препаратов или начали период стабилизации с определенными лекарственными препаратами (подробнее см. в критериях включения/исключения). У этих пациентов был взят образец крови натощак при посещении 1.1 для определения проверочных значений липидов (ТГ и ХС ЛПНП), и были оценены критерии включения ТГ и ХС ЛПНП; и

Зарегистрированы сопутствующий(ие) лекарственные препараты.

[195] Период лечения/последующего наблюдения для данного исследования включал посещение 2, посещение 3 и посещения 4-9. Были предприняты все попытки завершить последующие посещения в течение установленных временных интервалов.

[196] Посещение для рандомизации (посещение 2; день 0): соответствующие

критериям пациенты вернулись в Исследовательский центр для посещения 2. Во время посещения 2 были проведены следующие процедуры:

Проведено физикальное обследование;

Получена масса тела;

Получены показатели жизненно важных функций (систолическое и диастолическое артериальное давление, частота сердечных сокращений, частота дыхательных движений и температура тела);

Измерена окружность талии (один из факторов диагностики метаболического синдрома);

Получена электрокардиограмма в 12 отведениях;

Оценены критерии включения/исключения;

Взяты образцы крови натощак на:

Биохимический и общий клинический анализ крови;

Липидный профиль (на исходном уровне);

Анализы на биомаркеры (на исходном уровне);

Генетическое тестирование (необязательный образец крови); и

Архивирование (в странах и в центрах, одобренных IRB/IEC и в зависимости от законодательства страны).

Проведен анализ мочи на беременность женщинам, способным к деторождению (должен быть отрицательным для рандомизации);

Распределен исследуемый препарат и зарегистрирован рандомизационный номер;

Пациенту даны инструкции о том, как следует принимать исследуемый препарат;

Введен исследуемый препарат - Примечание: исследуемый препарат принимали перорально во время еды после взятия всех образцов крови натощак;

Оценены и зарегистрированы нежелательные явления;

Зарегистрированы сопутствующий(ие) лекарственные препараты; и

Пациенту даны инструкции:

Принести с собой все запасы исследуемого препарата на следующее посещение;

Не принимать исследуемый препарат утром в день следующего посещения; и

Голодать ≥ 10 часов до следующего посещения.

[197] Посещение 3 (день 120; ~ 4 месяца): пациенты вернулись в Исследовательский центр для посещения 3 на день 120 ± 10 дней. Были проведены следующие процедуры:

Физикальное обследование;

Получена масса тела;

Получены показатели жизненно важных функций (систолическое и диастолическое артериальное давление, частота сердечных сокращений, частота дыхательных движений и температура тела);

Взяты образцы крови натощак на:

Биохимический и общий клинический анализ крови; и

Липидный профиль.

Проверено соблюдение режима приема исследуемого препарата по количеству неиспользованных капсул, проведено обсуждение и консультация пациентов о соблюдении режима приема, если необходимо;

Введен исследуемый препарат - Примечание: исследуемый препарат следует принимать перорально во время еды после взятия всех образцов крови натощак;

Оценены и зарегистрированы события эффективности;

Оценены и зарегистрированы нежелательные явления;

Зарегистрированы сопутствующий(ие) лекарственные препараты;

Пациенту даны инструкции:

Принести с собой все запасы исследуемого препарата на следующее посещение;

Не принимать исследуемый препарат утром в день следующего посещения; и

Голодать ≥ 10 часов до следующего посещения.

[198] Посещения 4, 5, 6, 7, 8 и 9: при посещении 4: день 360 ± 10 ; посещении 5: день 720 ± 10 ; посещении 6: день 1080 ± 10 ; и посещении 7: день 1440 ± 10 ; посещении 8: день 1800 ± 10 ; посещении 9: день 2160 ± 10 , были проведены следующие процедуры:

Физикальное обследование;

Получена масса тела;

Получены показатели жизненно важных функций (систолическое и диастолическое артериальное давление, частота сердечных сокращений, частота дыхательных движений и температура тела);

Измерена окружность талии (измеряется только при посещении 5);

Получена электрокардиограмма в 12 отведениях;

Взяты образцы крови натощак на:

Биохимический и общий клинический анализ крови;

Липидный профиль;

Анализы на биомаркеры (измеряется только при посещении 5); и

Архивирование (в странах и в центрах, одобренных международным наблюдательным советом (IRB)/независимым этическим комитетом (IEC) и в зависимости от законодательства страны);

Проверено соблюдение режима приема исследуемого препарата по количеству неиспользованных капсул, проведено обсуждение и консультация пациентов о соблюдении режима приема, если необходимо;

Введен исследуемый препарат - Примечание: исследуемый препарат следует принимать перорально во время еды после взятия всех образцов крови натощак;

Оценены и зарегистрированы события эффективности;

Оценены и зарегистрированы нежелательные явления;

Зарегистрированы сопутствующий(ие) лекарственные препараты; и

Пациенту даны инструкции:

Принести с собой все запасы исследуемого препарата на следующее посещение;

Не принимать исследуемый препарат утром в день следующего посещения; и
Голодать ≥ 10 часов до следующего посещения.

[199] Дополнительные посещения: ожидаемой датой окончания исследования был 2160 день, но фактическая дата окончания зависела от определения даты окончания исследования DMC и времени, когда произошло приблизительно 1612 первичных событий эффективности. Если фактическая дата окончания исследования была позже ожидаемой даты окончания, между посещением 7 и последним посещением были запланированы дополнительные посещения с максимальным интервалом 360 ± 10 дней между посещениями. Если фактическая дата окончания исследования наступала раньше, чем ожидаемая дата окончания, проводили меньше посещений, а последнее посещение (см. ниже, раздел под названием «Последнее посещение - окончание исследования») наступало раньше. При дополнительных посещениях проводили те же процедуры. Независимо от количества дополнительных посещений, после того, как DMC установил дату окончания исследования, было проведено последнее посещение с процедурами, перечисленными ниже в разделе под названием «Последнее посещение - окончание исследования».

[200] Последнее посещение- окончание исследования: все пациенты завершили исследование в одно и то же время (в течение 30-дневного окна после даты окончания исследования), независимо от даты, когда они были рандомизированы. Запланированной датой окончания исследования был 2160 день, но фактическая дата окончания зависела от определения даты окончания исследования DMC, когда произошло приблизительно 1612 первичных событий эффективности (исследование на основе наступления событий). Для каждого пациента последнее посещение могло иметь место в течение 30 дней после фактической даты окончания исследования, определенной DMC. Однако для конечных точек эффективности, основанных на СС событиях, в анализ эффективности включались только события, произошедшие до запланированной фактической даты окончания исследования включительно. Всем пациентам потребовалось заключительное контрольное посещение. В редких случаях, когда заключительное контрольное посещение не состоялось в течение 30 дней после даты окончания исследования, любая попытка связаться с пациентом фиксировалась в специальной контактной форме до тех пор, пока/если не была получена соответствующая информация. Во время последнего посещения были проведены следующие процедуры:

Физикальное обследование;

Получена масса тела;

Получены показатели жизненно важных функций (систолическое и диастолическое артериальное давление, частота сердечных сокращений, частота дыхательных движений и температура тела);

Измерена окружность талии;

Получена электрокардиограмма в 12 отведениях;

Взяты образцы крови натощак на:

Биохимический и общий клинический анализ крови;

Липидный профиль;

Анализы на биомаркеры; и

Архивирование (в странах и в центрах, одобренных IRB/IEC и в зависимости от законодательства страны).

Проверено соблюдение режима приема исследуемого препарата по количеству неиспользованных капсул;

Оценены и зарегистрированы события эффективности;

Оценены и зарегистрированы нежелательные явления; и

Зарегистрированы сопутствующий(ие) лекарственные препараты.

[201] Телефонные звонки с целью последующего наблюдения: персонал центра связывался с каждым пациентом по телефону в следующие дни исследования: день 60 $\pm$ 3 дня; день 180 $\pm$ 5 дней; день 270 $\pm$ 5 дней; день 450 $\pm$ 5 дней; день 540 $\pm$ 5 дней; день 630 $\pm$ 5 дней; день 810 $\pm$ 5 дней; день 900 $\pm$ 5 дней; день 990 $\pm$ 5 дней; день 1170 $\pm$ 5 дней; день 1260 $\pm$ 5 дней; день 1350 $\pm$ 5 дней; день 1530 $\pm$ 5 дней; день 1620 $\pm$ 5 дней; день 1710 $\pm$ 5 дней; день 1890 $\pm$ 5 дней; день 1980 $\pm$ 5 дней; и день 2070 $\pm$ 5 дней.

[202] Если период лечения/последующего наблюдения в исследовании был продлен сверх ожидаемой даты окончания (день 2160), дополнительные телефонные звонки с целью последующего наблюдения производили каждые 3 месяца между дополнительными посещениями $\pm$ 5 дней. Если период лечения/последующего наблюдения в исследовании был короче, чем ожидаемая дата окончания, требовалось меньше телефонных звонков с целью последующего наблюдения. Были предприняты все попытки поговорить с каждым пациентом в течение этого периода времени. От пациента была получена следующая информация:

Возможные конечные точки эффективности, связанные с СС событиями. Пациентов попросили вернуться в Исследовательский центр для оценки любых выявленных конечных точек или событий;

Нежелательные явления;

Сопутствующие лекарственные препараты; и

Текущий адрес и контактная информация.

[203] Пациентам напоминали о следующем:

Принимать исследуемый препарат согласно назначенному режиму дозирования во время еды;

Когда необходимо вернуться в Исследовательский центр для следующего посещения;

Принести неиспользованный исследуемый препарат на следующее посещение;

Не принимать исследуемый препарат утром в день следующего посещения; и

Голодать в течение не менее 10 часов перед следующим посещением.

Лабораторные исследования

[204] Клинические лабораторные исследования и оценки: все клинические

лабораторные определения для скрининга и безопасности были выполнены сертифицированной клинической лабораторией под наблюдением Спонсора или его представителя. По возможности и при необходимости образцы для клинических лабораторных исследований брали после голодания в течение по меньшей мере 10 часов. Для целей данного исследования голодание было определено как отказ от любых веществ, принимаемых внутрь, кроме воды (и любых лекарственных препаратов первой необходимости). Исследователь просмотрел и подписал все протоколы лабораторных исследований. При скрининге пациенты, лабораторные показатели которых выходили за рамки предельных значений, указанных в критериях исключения, не включались в исследование (пациенты рассматривались бы для участия в исследовании, если бы значения были классифицированы исследователем как клинически незначимые). После рандомизации исследователь был уведомлен, если лабораторные показатели выходили за пределы нормального диапазона. В этом случае исследователь должен был провести клинически приемлемые последующие процедуры.

[205] Лабораторные исследования безопасности: параметры безопасности были проанализированы сертифицированной клинической лабораторией при скрининге (посещение 1 или посещение 1.1), посещении для рандомизации (посещение 2; день 0), посещении 3 (день 120; ~ 4 месяца) и всех других последующих посещениях, включая последнее посещение. Лабораторные исследования безопасности включали:

Общий клинический анализ крови с формулой (ОАК), включая RBC, гемоглобин (Hgb), гематокрит (Hct), количество лейкоцитов (WBC), лейкоцитарную формулу и количество тромбоцитов; и

Биохимический анализ, включающий общий белок, альбумин, щелочную фосфатазу, аланинаминотрансферазу (АЛТ/СГПТ), аспартатаминотрансферазу (АСТ/СГОТ), общий билирубин, глюкозу, кальций, электролиты (натрий, калий, хлорид), азот мочевины крови (АМК), сывороточный креатинин, мочевую кислоту, креатинкиназу и HbA1c.

[206] Каждый результат лабораторного исследования классифицировался как низкий (L), нормальный (N) и высокий (H) при каждом посещении в соответствии с предоставленным лабораторией диапазоном нормальных значений. Сдвиг от исходного уровня был представлен для каждого посещения после исходного уровня и для всех посещений после исходного уровня. Если во время посещения пациента после исходного уровня было доступно несколько измерений исследуемого параметра, в таблицу сдвигов включали самое высокое значение. Для перехода от исходного уровня ко всем посещениям после исходного уровня были включены значения для всех посещений (включая внеплановые измерения). Таблица сдвигов биохимических параметров включала параметры липидов натошак. Непрерывные значения липидов были представлены как часть анализа эффективности.

[207] Профиль липидов натошак: профиль липидов натошак включал: ТГ, ОХ, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ХС не-ЛПВП и ХС ЛПОНП. Во время всех посещений уровень ХС

ЛПНП рассчитывали по формуле Фридвальда. При посещении 1 и посещении 1.1 использовали прямое измерение ХС ЛПНП, если во время этого же посещения ТГ >400 мг/дл (4,52 ммоль/л). Эти значения ХС ЛПНП использовали для оценки критерия включения ХС ЛПНП (проверочные измерения ХС ЛПНП для рандомизации) и для оценки изменений в терапии статинами, когда ХС ЛПНП не был целевым параметром. При всех оставшихся посещениях (кроме посещения 2 и посещения 4) ХС ЛПНП измеряли посредством прямого измерения холестерина ЛПНП или препаративного ультрацентрифугирования, если во время этого посещения ТГ >400 мг/дл (4,52 ммоль/л). Кроме того, независимо от уровней ТГ, при посещении 2 (0 месяцев последующего наблюдения, исходный уровень) и при посещении 4 (12 месяцев последующего наблюдения) ХС ЛПНП измеряли препаративным ультрацентрифугированием. Эти измерения ХС ЛПНП препаративным ультрацентрифугированием использовали в статистическом анализе, включая расчет процентного изменения от исходного уровня (1 год по сравнению с исходным уровнем). ХС ЛПНП методом Хопкинса рассчитывали для каждого посещения.

[208] Генетическое тестирование: образец крови, взятый натошак, был сохранен для будущего генетического тестирования по усмотрению Спонсора. Особенности этого теста были определены позже. Этот образец не является обязательным, поскольку местные правила могут запрещать сбор или отправку генетических образцов за пределы страны или пациенты могут не давать на это согласия. Результаты генетического тестирования изучали на предмет связи между генами и определенными заболеваниями, включая их лечение(я), например, лекарственные препараты и медицинскую помощь. Образцы крови брали в исследовательском центре в обычных лабораториях согласно протоколу. На каждой пробирке от пациента с образцом для генетического тестирования был указан только номер пациента. Для перекрестных ссылок в центре существовал список идентификационных кодов субъектов. Номер пациента не содержал никакой идентифицирующей информации (например, инициалов пациента, даты рождения и т. д.). Непроанализированные образцы хранились Спонсором в замороженном состоянии в течение вплоть до 2 лет после окончания исследования, после чего они были уничтожены. Если образцы были протестированы, результаты не сообщались пациенту, родителям, родственникам или лечащему врачу и не регистрировались в медицинской карте пациента. Последующего контакта с центрами или пациентами в отношении этого образца не было. Субъект мог отозвать свое согласие на генетическое тестирование в любое время до анализа, даже после получения образца. Субъект мог письменно уведомить центр о том, что он отозвал свое согласие на часть исследования, относящуюся к генетическому тестированию, и это было отражено центром в таблице данных субъектов, а также в ИРК. Лаборатории было направлено указание извлечь образец и уничтожить его. Могли быть проведены возможные генетические биоанализы, в том числе такие широкие, как полногеномное ассоциативное исследование (GWAS), или такими ограниченными, как подход с единственным геном-мишенью; потенциальные гены-мишени включают, не

ограничиваясь перечисленным, гены, кодирующие: Apo C3, Apo A5, CETP, LPL, PCSK9, TNF α , TNF β , ALOX5, COX2, гены FABP, гаптоглобин 1 и гаптоглобин 2.

[209] Анализы на биомаркеры: анализы на биомаркеры включали: вчСРБ, апоВ и hsTnT.

[210] Дополнительные лабораторные исследования: были проведены дополнительные лабораторные исследования, которые включали:

Тест на беременность в моче проводили женщинам, способным к деторождению, во время определенных посещений, как указано в графике процедур (таблица 1). Тесты на беременность в моче проводили в Исследовательском центре с использованием доступных на рынке тест-систем, или в сертифицированной клинической лаборатории;

Образец крови натощак (10 мл) для архивирования. Этот образец брали только в центрах в странах, где это было разрешено местным законодательством, и в центрах, одобренных IRB или IEC. Плазму из архивируемого образца хранили замороженной в 2 отдельных равных аликвотах и использовали по усмотрению Спонсора для проведения повторных анализов, описанных в протоколе, или для проведения других тестов, связанных с сердечно-сосудистым здоровьем; и

Были проведены потенциальные негенетические биоанализы, включая, не ограничиваясь перечисленным: апоА1, апоС3, апоЕ, липидный профиль методом ЯМР (размер и количество частиц), окисленные ЛПНП, Lp(a), Lp-PLA₂, концентрации жирных кислот в сыворотке и гамма-глутамилтрансферазу (ГГТ).

[211] Ослепление лабораторных результатов: все результаты лабораторных исследований эффективности в течение двойного слепого периода исследования были скрыты (значения не предоставлены) для пациентов, исследователей, фармацевтов и другого вспомогательного персонала в Исследовательских центрах, персонала и представителей Спонсора, администраторов исследования и персонала организаций и поставщиков, ведущих и/или поддерживающих исследование, за исключением персонала лаборатории, проводящего анализы. Для обеспечения безопасности пациентов в центр предоставляли значения hsTnT.

[212] Пометка критических лабораторных значений: критические лабораторные значения - это значения, которые могли потребовать медицинского вмешательства, чтобы избежать возможного вреда для пациента. Критические лабораторные показатели были определены в лабораторном руководстве для исследования, и Исследовательский центр уведомлялся о возникновении критического лабораторного показателя (критически высокого или критически низкого) с помощью специального примечания (пометки) в лабораторных отчетах, предоставляемых Исследовательским центрам. Хотя лабораторные показатели, которые были частью конечных точек эффективности на протяжении двойного слепого периода исследования, не были предоставлены Исследовательскому центру, центры уведомляли, когда значение ТГ образца пациента составляло > 1000 мг/дл (11,29 ммоль/л) (критически высокое значение ТГ), или если значения ХС ЛПНП в образце пациента составляли > 130 мг/дл (3,37 ммоль/л) (критически высокое значение

ХС ЛПНП). Эти критически высокие значения подтверждали повторным измерением (новый образец крови натощак) в течение 7 дней. Также было помечено значение ТГ >2000 мг/дл (22,58 ммоль/л), чтобы исследователь мог как можно скорее принять соответствующие медицинские меры.

[213] Если были подтверждены критически высокие значения ТГ, пациенты могли прекратить прием исследуемого препарата с возможностью продолжить участие в исследовании. Исследователь использовал наилучшую клиническую стратегию для каждого пациента, которая включала применение одобренных препаратов, снижающих уровень ТГ, после того как пациенты прекратили прием исследуемого препарата. Если были подтверждены критически высокие значения ХС ЛПНП, исследователь должен был принять соответствующие медицинские меры, которые включали: улучшение/усиление терапевтических изменений образа жизни (включая диету и физическую активность), увеличение дозы текущей терапии статинами, добавление эзетимиба или назначение более мощного статина для снижения ХС ЛПНП. Исследователь использовал наилучшую клиническую стратегию для каждого пациента.

Медицинские процедуры

[214] Медицинский, хирургический и семейный анамнез: медицинский анамнез, включая семейный анамнез и подробные сведения обо всех заболеваниях и аллергиях, дате(ах) начала, статусе текущего состояния, а также курении и употреблении алкоголя, был собран у всех пациентов.

[215] Демографические данные: для всех пациентов была собрана демографическая информация, включая день, месяц и год рождения, расу и пол.

[216] Показатели жизненно важных функций и измерения параметров пациентов: показатели жизненно важных функций включали систолическое и диастолическое артериальное давление, частоту сердечных сокращений, частоту дыхательных движений и температуру тела. Артериальное давление измеряли с использованием стандартного процесса:

Пациент сидел в течение ≥ 5 минут, ровно поставив ступни на пол и поддерживая руку, на которой проводится измерение, таким образом, чтобы средняя точка манжеты тонометра находилась на уровне сердца; и

Использовали ртутный сфигмоманометр или автоматический прибор для измерения артериального давления с манжетой подходящего размера с воздушной камерой, центр которой расположен у плечевой артерии.

[217] Артериальное давление регистрировали с точностью до ближайшей отметки 2 мм рт. ст. на тонометре или до ближайшего целого числа на автоматическом приборе. Измерение артериального давления повторяли через 1-2 минуты, и второе показание регистрировали с точностью до ближайшей отметки 2 мм рт. ст.

[218] Категории значений исходного уровня и категории значений конечных значений после исходного уровня, приведенные в таблице 6, были измерены и представлены. Определения потенциально клинически значимых (ПКЗ) показателей

жизненно важных функций, возникших в ходе лечения, приведены ниже в таблице 7.

[219] Таблица 6. Категории значений показателей жизненно важных функций

Жизненно важная функция	Низкий	Нормальный	Высокий
Систолическое артериальное давление	≤ 90 мм рт. ст.	от >90 до <160 мм рт. ст.	≥ 160 мм рт. ст.
Диастолическое артериальное давление	≤ 50 мм рт. ст.	от > 50 мм рт. ст. до <100 мм рт. ст.	≥ 100 мм рт. ст.
Пульс	≤ 50 ударов/мин	от >50 ударов/мин до <90 ударов/мин	≥ 90 ударов/мин

[220] Таблица 7. Определения значений потенциально клинически значимых показателей жизненно важных функций

Жизненно важная функция	ПКЗ низкий	ПКЗ высокий
Систолическое артериальное давление	≤ 90 мм рт. ст. И снижение на ≥ 20 мм рт. ст.; ≤ 90 мм рт. ст.; снижение на ≥ 20 мм рт. ст.	≥ 160 мм рт. ст. И увеличение на ≥ 20 мм рт. ст.; ≥ 160 мм рт. ст.; увеличение на ≥ 20 мм рт. ст.
Диастолическое артериальное давление	≤ 50 мм рт. ст. И снижение на ≥ 10 мм рт. ст.; ≤ 50 мм рт. ст.; снижение на >10 мм рт. ст.	≥ 100 мм рт. ст. И увеличение на >10 мм рт. ст.; ≥ 100 мм рт. ст.; увеличение на 10 мм рт. ст.
Пульс	≤ 50 ударов/мин И снижение на ≥ 15 ударов/мин; ≤ 50 ударов/мин; снижение на ≥ 15 ударов/мин	≥ 90 ударов/мин И увеличение на ≥ 15 ударов/мин; ≥ 90 ударов/мин; увеличение на ≥ 15 ударов/мин

[221] Количество (%) пациентов с любыми ПКЗ показателями жизненно важных функций после исходного уровня было обобщено по группам лечения. Был предоставлен список пациентов, соответствующих пороговым критериям.

[222] Физикальное обследование: физикальное обследование включало первичную документацию оценок общего внешнего вида, кожи и специальных оценок головы и шеи,

сердца, легких, живота, конечностей и нервно-мышечного аппарата.

[223] Рост, масса тела и индекс массы тела: измеряли рост и массу тела. Измерение массы тела проводили у пациента, одетого в одежду для помещения, без обуви и с пустым мочевым пузырем.

[224] Окружность талии: окружность талии измеряли измерительной лентой следующим образом: начиная с верхней части тазовой кости, оборачивали измерительную ленту по кругу на уровне пупка. Следили, чтобы измерительная лента плотно прилегала к телу, но не сдавливала кожу, и чтобы она была параллельна полу. Пациенты не должны задерживать дыхание при измерении окружности талии.

[225] Электрокардиограмма (ЭКГ) в 12 отведениях: ЭКГ (стандартные в 12 отведениях) снимались ежегодно. Персонал центра делал все возможное, чтобы снимать ЭКГ пациента на одном и том же оборудовании при каждом посещении. ЭКГ анализировал персонал центра на предмет выявления тихого ИМ. Тихие ИМ отправляли для подтверждения события. Все ЭКГ после рандомизации (по протоколу и другие) отправляли в СЕС для оценки на предмет тихого ИМ. Были измерены параметры ЭКГ в 12 отведениях, включая частоту сердечных сокращений (ударов в минуту), интервал PR (мс), интервал QRS (мс), интервал QT (мс) и интервал QTc (мс), и общую интерпретацию и оценку в отношении тихого ИМ (да/нет) обобщали для всех пациентов при скрининге (посещение 1), посещении для рандомизации (посещение 2; день 0) и всех других последующих посещений, включая последнее посещение исследования.

[226] ПКЗ высокий показатель, возникший в ходе лечения в любое время, был определен как изменение от значения, меньшего или равного определенному ПКЗ показателю на исходном уровне, до ПКЗ высокого показателя при любом измерении после исходного уровня. ПКЗ низкий показатель, возникший в ходе лечения в любое время, был определен как изменение от значения, большего или равного ПКЗ низкому показателю на исходном уровне, до ПКЗ низкого показателя при любом измерении после исходного уровня. В таблице 8 приведены ПКЗ показатели ЭКГ.

[227] Таблица 8. Определения потенциально клинически значимых значений для ЭКГ

Параметр ЭКГ	ПКЗ низкий	ПКЗ высокий
Интервал PR	<120 мс	>120 мс и увеличение на >20 мс от исходного уровня
Интервал QRS	N/A	>110 мс
QTc	N/A	>500 мс

[228] Количество (%) пациентов с ПКЗ показателями ЭКГ после исходного уровня было обобщено по группам лечения. Был включен список субъектов с потенциально клинически значимыми изменениями значений ЭКГ.

Лечение и процедуры

[229] Режим лечения, дозировка и продолжительность: подходящие для

исследования пациенты были случайным образом распределены в день 0 в одну из 2 групп лечения. Пациенты в каждой группе получали либо 4 г/сут AMR101, либо плацебо в течение до 6,5 лет, в зависимости от индивидуальной даты рандомизации и общей даты прекращения исследования в соответствии с таблицей 9. Суточная доза исследуемого препарата составляла 4 капсулы в сутки, по две капсулы два раза в сутки (2 капсулы принимались дважды в сутки).

[230] Таблица 9. Режим дозирования в период лечения

Группа лечения	Суточная доза	Количество капсул в сутки
1	4 г	4 капсулы по 1000 мг AMR101
2	Плацебо	4 капсулы соответствующего плацебо

[231] Пациентам были даны инструкции принимать исследуемый препарат во время еды (т. е. во время или в конце утреннего и вечернего приема пищи). В дни плановых посещений, предусмотренных исследованием, суточная доза исследуемого препарата вводилась пациентам персоналом центра во время еды, предоставляемой центром, после взятия всех образцов крови натощак. Для целей данного исследования голодание было определено как отказ от любых веществ, принимаемых внутрь, кроме воды (и любых лекарственных препаратов первой необходимости), в течение по меньшей мере 10 часов. Назначение лечения

[232] Идентификационный номер: уникальный идентификационный номер пациента (номер пациента) был установлен для каждого пациента в каждом центре. Номер пациента использовался для идентификации пациента на протяжении всего исследования и был внесен во все документы. Если пациент не соответствовал критериям для получения лечения или если пациент выбыл из исследования, номер этого пациента нельзя было переназначить другому пациенту. Номер пациента использовался для распределения пациентов в одну из 2 групп лечения в соответствии со схемой рандомизации.

[233] Рандомизация лекарственного препарата: только соответствующие критериям пациенты, которые соответствуют всем критериям включения и ни одному из критериев исключения, были подвергнуты рандомизации и получали исследуемый препарат, начиная с посещения 2 (день 0). Пригодные для участия в исследовании пациенты были случайным образом распределены в одну из 2 групп лечения. Рандомизация была стратифицирована по категории СС риска, применению эзетимиба и по географическому региону (западные страны, страны Восточной Европы и Азиатско-Тихоокеанского региона). Примерно 70% рандомизированных пациентов относились к категории 1 СС риска, включая пациентов с диагностированным ССЗ, и примерно 30% рандомизированных пациентов относились к категории 2 СС риска, включая пациентов с диабетом и по меньшей мере одним дополнительным фактором риска, но без диагностированного ССЗ. Набор пациентов с данной категорией СС риска прекращали, когда было достигнуто запланированное количество пациентов в этой категории риска.

[234] Экстренное раскрытие сведений: в экстренной ситуации, когда знание

назначенного пациенту лечения было важно для клинического ведения или благополучия пациента, исследователь мог запросить раскрытие сведений о назначенном пациенту лечении. Перед тем, как раскрыть сведения об индивидуальном назначенном пациенту лечению, исследователь оценил взаимосвязь нежелательного явления с введением исследуемого препарата (да или нет). Если по какой-либо причине произошло раскрытие сведений, исследователь записывал дату и причину раскрытия сведений в соответствующей Индивидуальной регистрационной карте (ИРК) и первичных документах.

[235] Контроль соблюдения режима лечения: если не возникали явные противопоказания, пациентов настоятельно рекомендовали придерживаться режима лечения исследуемым препаратом на протяжении всего исследования. Любые перерывы в терапии были, по возможности, кратковременными (например, <4 недель) и только при наличии клинических показаний, таких как нежелательные явления. Прекращение приема не поощрялось, насколько это было возможно. Любые прекращения приема были обусловлены вескими клиническими причинами. Для каждого пациента оценка соблюдения режима лечения исследуемым препаратом проводилась при каждом плановом посещении. Исследуемый препарат отпускался в количествах, превышающих количество, необходимое для исследования. Пациентам были даны инструкции вернуть все неиспользованные исследуемые препараты при следующем посещении. Соблюдение режима лечения исследуемым препаратом оценивали при каждом посещении путем подсчета количества неиспользованных капсул. Расхождения оценивались и обсуждались с каждым пациентом для оценки соблюдения режима лечения. Если соблюдение режима лечения было неудовлетворительным, пациента консультировали о важности соблюдения режима дозирования. В конце исследования определяли окончательное соблюдение режима лечения исследуемым препаратом по количеству неиспользованных капсул.

Ограничения в исследовании

[236] Сопутствующие лекарственные препараты во время периода лечения/последующего наблюдения: любые лекарственные препараты, принимаемые в течение периода исследования, были зарегистрированы в ИРК сопутствующих лекарственных препаратов. Пациенты не принимали никаких исследуемых агентов в течение 90 дней до скрининга. Пациенты не могли участвовать в каком-либо другом исследовании экспериментального препарата во время участия в данном исследовании. Следующие не связанные с исследуемым лекарственным препаратом, нестатиновые, липид-модифицирующие препараты и биоактивные пищевые добавки, а также продукты питания были запрещены на протяжении исследования (с посещения 1 до последнего посещения - окончания исследования), за исключением веских медицинских причин у пациентов ODIS:

ниацин >200 мг/сут;

фибраты;

рецептурные препараты на основе омега-3 жирных кислот;

биоактивные пищевые добавки, содержащие омега-3 жирные кислоты (например, льняное, рыбное, крилевое или водорослевое масла);
 секвестранты желчных кислот;
 ингибиторы PCSK9;
 циклофосфамид; и
 системные ретиноиды.

[237] Если какой-либо из этих продуктов применялся в течение периода лечения/последующего наблюдения в рамках исследования, это было обусловлено вескими медицинскими причинами у пациентов ODIS и зарегистрировано в ИРК сопутствующих лекарственных препаратов. Если пациент ODIS соглашался возобновить прием исследуемого препарата, применение исключенного лекарственного препарата прекращалось. Продукты, богатые омега-3 жирными кислотами, были настоятельно не рекомендованы после посещения 1 на протяжении исследования (не относится только к Нидерландам и Канаде. Поэтому все центры в Нидерландах и Канаде игнорировали это требование). Были разрешены следующие продукты: статины, эзетимиб, а также растительные продукты и биоактивные пищевые добавки, не содержащие омега-3 жирные кислоты.

[238] Статины:

Один и тот же статин в одной и той же дозе продолжали до конца исследования, если его изменение не было необходимым с медицинской точки зрения из-за нежелательного явления или недостаточной эффективности (LOE). Было бы предпочтительно, если бы LOE был определяющим фактором, при котором эзетимиб мог быть добавлен к настоящей дозе;

Замена фирменного статина дженериковой версией того же статина и наоборот разрешалась в любое время на протяжении исследования;

Статины вводили с эзетимибом или без него;

Согласно рекомендации FDA, симвастатин 80 мг применялся только у пациентов, которые принимали эту дозу в течение 12 месяцев и более и не испытывали мышечной токсичности. (См. ссылку: Сообщение FDA по безопасности лекарственных средств: Продолжающийся анализ безопасности высоких доз Zocor (симвастатина) и повышенного риска повреждения мышц. (<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm204882.htm>); и

Изменение типа статина или дозы статина во время периода лечения/последующего наблюдения в рамках исследования проводилось только по веским медицинским причинам и было зарегистрировано в ИРК. Поддержание терапии статинами на протяжении всего исследования было важным, и в тех редких случаях, когда с медицинской точки зрения требовалось прекратить прием статинов, пациент мог оставаться в исследовании и принимать исследуемый препарат с одобрения Медицинского наблюдателя. В таких условиях предпринимали попытку возобновления

терапии статинами, когда/если это было целесообразно с медицинской точки зрения.

Если уровень ХС ЛПНП превышал 130 мг/дл (3,37 ммоль/л) во время исследования (первоначальное измерение, подтвержденное вторым определением не менее чем через 1 неделю), исследователь либо увеличивал дозу данной терапии статинами, либо добавлял эзетимиб для снижения ХС ЛПНП. Исследователь использовал наилучшую клиническую стратегию для каждого пациента.

[239] При ухудшении ХС ЛПНП: если уровень ХС ЛПНП превышал 130 мг/дл (3,37 ммоль/л) во время исследования (первоначальное измерение, подтвержденное вторым определением не менее чем через 1 неделю), исследователь либо увеличивал дозу данной терапии статинами, либо добавлял эзетимиб для снижения ХС ЛПНП. Исследователь использовал наилучшую клиническую стратегию для каждого пациента.

[240] Данных о потенциальном взаимодействии этил-ЕРА и оральных контрацептивов не имеется. Не было сообщений о том, что омега-3 жирные кислоты, включая этил-ЕРА, могут снизить эффективность оральных контрацептивов.

[241] Лекарственные препараты, которые были исключены, если они не принимались в стабильной дозе в течение ≥ 28 дней до скрининга, могут быть начаты после рандомизации, если это оправдано с медицинской точки зрения (например, тамоксифен, эстрогены, прогестины, терапия гормонами щитовидной железы, системные кортикостероиды и ингибиторы протеазы ВИЧ).

[242] Ограничения для пациентов: начиная со скринингового посещения, всем пациентам были даны инструкции воздерживаться от чрезмерного употребления алкоголя, соблюдать диету, рекомендованную врачом, и поддерживать ее на протяжении всего исследования. Чрезмерное употребление алкоголя составляет в среднем 2 единицы алкоголя в день или употребление 5 или более единиц алкоголя для мужчин или 4 или более единиц для женщин в любой час (эпизодическое чрезмерное употребление алкоголя или запой). Единица алкоголя определена как 12 унций (350 мл) пива, 5 унций (150 мл) вина или 1,5 унции (45 мл) спирта крепостью 80 градусов для спиртных напитков.

Исследуемый препарат

[243] Препарат для клинического исследования: Спонсором были предоставлены следующие препараты для клинического исследования:

AMR101 капсулы 1000 мг

Капсулы плацебо (соответствующие капсулам 1 г AMR 101)

[244] Спонсор предоставил достаточное количество капсул 1000 мг AMR101 и капсул плацебо, чтобы можно было завершить исследование. Номера партий поставляемых предоставленных препаратов были указаны в финальном отчете об исследовании. Велся учет, отражающий получение и выдачу всего количества предоставленного препарата. По завершении исследования все неиспользованные исследуемые препараты были уничтожены.

[245] Лекарственные формы: капсулы 1000 мг AMR101 и капсулы плацебо (парафин) были предоставлены в заполненных жидкостью продолговатых желатиновых

капсулах. Каждая капсула была заполнена прозрачной жидкостью (от бесцветной до бледно-желтой). Капсулы имели длину примерно 25,5 мм и диаметр примерно 9,5 мм.

[246] Маркировка и упаковка: исследуемый препарат был упакован во флаконы из полиэтилена высокой плотности. Этикетка и упаковка были выполнены в соответствии с правилами GMP (надлежащей производственной практики) и всеми применимыми требованиями конкретной страны. Флаконы были пронумерованы для каждого пациента в соответствии со схемой рандомизации. Рандомизационный номер пациента, присвоенный IWR или представителем Спонсора исследования (если система IWR не использовалась), соответствует номеру на флаконах. Номер флакона для каждого пациента был записан в системе электронной регистрации данных (EDC) для исследования.

Порядок выдачи и условия хранения

[247] Порядок выдачи: при посещении 2 (день 0) пациентам был назначен исследуемый препарат в соответствии с их группой лечения, определенной в соответствии со схемой рандомизации. После распределения в группу лечения пациенты получали запасы исследуемого препарата. При каждом посещении пациенты приносили неиспользованные запасы препарата, выданные им ранее. Из запасов препарата, назначенных каждому пациенту, персонал центра вводил лекарство, пока пациенты находились в Исследовательском центре. Исследователь или представитель связывались с системой IWR или представителем Спонсора исследования (если система IWR не использовалась), когда требовалась какая-либо внеплановая замена исследуемого препарата. Во время последнего посещения в период лечения пациенты приносили неиспользованные запасы препарата персоналу учреждения, чтобы рассчитать окончательное соблюдение режима приема исследуемого препарата по количеству неиспользованных капсул.

[248] Условия хранения: в Исследовательских центрах исследуемые препараты хранили при комнатной температуре, от 68 °F до 77 °F (от 20°C до 25 °C). Температура хранения не опускалась ниже 59 °F (15 °C) и не поднималась выше 86 °F (30 °C), и препарат хранился в оригинальной упаковке. Исследуемые препараты хранились в аптеке или закрытом и безопасном хранилище, доступном только лицам, уполномоченным исследователем на выдачу препарата. Исследователь или представитель вели точные записи о выданных дозах. По завершении исследования персонал исследовательского центра отчитался по всем использованным и неиспользованным количествам исследуемого препарата. Любой неиспользованный исследуемый препарат был уничтожен. Исследователь согласился не передавать исследуемый препарат никаким другим пациентам, кроме пациентов, участвующих в исследовании.

Оценки эффективности

[249] Характеристика переменных и процедур: первичная конечная точка и большинство вторичных и третичных конечных точек были основаны на клинических событиях, связанных с ССЗ и смертностью. Регистрировались все события, произошедшие между рандомизацией и датой окончания исследования (включительно). В окончательный

анализ были включены только подтвержденные события.

[250] Первичная конечная точка эффективности: первичной конечной точкой эффективности было время от рандомизации до первого возникновения комбинации следующих клинических событий: смерть от СС заболевания; нефатальный ИМ (включая тихий ИМ; ЭКГ проводились ежегодно для выявления тихого ИМ); нефатальный инсульт; коронарная реваскуляризация; и нестабильная стенокардия, вызванная ишемией миокарда при инвазивном/неинвазивном тестировании и требующая неотложной госпитализации. Первое возникновение любого из этих серьезных нежелательных сосудистых событий в течение периода последующего наблюдения в исследовании было включено в частоту.

[251] Вторичные конечные точки эффективности: ключевой вторичной конечной точкой эффективности было время от рандомизации до первого возникновения комбинации смерти от СС заболевания, нефатального ИМ (включая тихий ИМ) или нефатального инсульта. Другими вторичными конечными точками эффективности было время от рандомизации до первого возникновения индивидуальных или комбинированных конечных точек следующим образом (проверено в указанном порядке):

Комбинация смерти от СС заболевания или нефатального ИМ (включая тихий ИМ);

Фатальный или нефатальный ИМ (включая тихий ИМ);

Внеплановая коронарная реваскуляризация, представленная как комбинация неотложной или экстренной классификации;

Смерть от СС заболевания;

Нестабильная стенокардия, вызванная ишемией миокарда при инвазивном/неинвазивном тестировании и требующей неотложной госпитализации;

Фатальный и нефатальный инсульт;

Комбинация общей смертности, нефатального ИМ (включая тихий ИМ) или нефатального инсульта; и/или

Общая смертность.

[252] Для вторичных конечных точек, которые учитывали одно событие, время от рандомизации до первого возникновения этого типа события подсчитывали для каждого пациента. Для вторичных конечных точек эффективности, которые представляли собой комбинации двух или более типов событий, время от рандомизации до первого возникновения любого из типов событий, включенных в комбинацию, подсчитывали для каждого пациента.

[253] Третичные конечные точки эффективности: следующие третичные конечные точки были оценены как подтверждающие анализы эффективности и безопасности. Если применимо и если не указано иное, анализ конечных точек проводили как время от рандомизации до первого возникновения индивидуальной или комбинированной конечной точки следующим образом:

Анализ всех СС событий, определяемых как время от рандомизации до возникновения первого и всех повторных серьезных СС событий, определяемых как

смерть от СС заболевания, нефатальный ИМ (включая немой ИМ), нефатальный инсульт, коронарная реваскуляризация или нестабильная стенокардия, вызванная ишемией миокарда при инвазивном/неинвазивном тестировании и требующая неотложной госпитализации;

Первичная комбинированная конечная точка в подгруппе пациентов с сахарным диабетом на исходном уровне;

Первичная комбинированная конечная точка в подгруппе пациентов с метаболическим синдромом на исходном уровне с точками отсечения по окружности талии, специально установленными на уровне ≥ 35 дюймов (88 см) для всех женщин и мужчин азиатского, испанского или латиноамериканского происхождения и ≥ 40 дюймов (102 см) для всех остальных мужчин;

Первичная комбинированная конечная точка в подгруппе пациентов с нарушенным метаболизмом глюкозы на исходном уровне (FBG 100-125 мг/дл при 2 посещениях);

Ключевая вторичная комбинированная конечная точка в подгруппе пациентов с нарушенным метаболизмом глюкозы на исходном уровне (FBG 100-125 мг/дл при 2 посещениях);

Комбинация смерти от СС заболевания, нефатального ИМ (включая тихий ИМ), нефатального инсульта, сердечной аритмии, требующей госпитализации на срок ≥ 24 часов, или остановки сердца;

Комбинация смерти от СС заболевания, нефатального ИМ (включая тихий ИМ), внеплановой коронарной реваскуляризации (классифицируемой как неотложная или экстренная) или нестабильной стенокардии, вызванной ишемией миокарда при инвазивном/неинвазивном тестировании и требующей неотложной госпитализации;

Комбинация смерти от СС заболевания, нефатального ИМ (включая тихий ИМ), внеплановой коронарной реваскуляризации (классифицируемой как неотложная или экстренная), нестабильной стенокардии, вызванной ишемией миокарда при инвазивном/неинвазивном тестировании и требующей неотложной госпитализации, нефатального инсульта или ЗПС, требующего вмешательства, такого как ангиопластика, шунтирование или устранение аневризмы;

Комбинация смерти от СС заболевания, нефатального ИМ (включая тихий ИМ), внеплановой коронарной реваскуляризации (классифицируемой как неотложная или экстренная), нестабильной стенокардии, вызванной ишемией миокарда при инвазивном/неинвазивном тестировании и требующей неотложной госпитализации, ЗПС, требующего вмешательства, или сердечной аритмии, требующей госпитализации на срок ≥ 24 часов;

Новая ЗСН;

Новая ЗСН как основная причина госпитализации;

Транзиторная ишемическая атака (ТИА);

Ампутация вследствие ЗПС;

Реваскуляризация сонной артерии;

Все коронарные реваскуляризации, определяемые как комбинация неотложной, экстренной, плановой или резервной;

Неотложная коронарная реваскуляризация;

Экстренная коронарная реваскуляризация;

Плановые коронарные реваскуляризации;

Резервная коронарная реваскуляризация;

Сердечные аритмии, требующие госпитализации на срок ≥ 24 часов;

Остановка сердца;

Ишемический инсульт;

Геморрагический инсульт;

Фатальный или нефатальный инсульт в подгруппе пациентов, перенесших инсульт до исходного уровня;

Впервые возникший диабет, определяемый как диабет 2 типа, впервые диагностированный в период лечения/последующего наблюдения;

Впервые возникшая артериальная гипертензия, определяемая как систолическое артериальное давление ≥ 140 мм рт. ст. ИЛИ диастолическое артериальное давление ≥ 90 мм рт. ст., впервые диагностированная в период лечения/последующего наблюдения;

ТГ натошак, ОХ, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ХС не-ЛПВП, ХС ЛПОНП, apoB, вчСРБ (вчСРБ и $\log$ [вчСРБ]), hsTnT и RLP-C (оценивается по стандартному липидному профилю, $RLP-C = OX - XС\ ЛПВП - XС\ ЛПНП$ [Varbo 2014]) (на основе оценок ITT):

Оценка взаимосвязи между исходными значениями биомаркеров и эффектами лечения в пределах первичных и ключевых вторичных комбинированных конечных точек;

Оценка влияния AMR101 на каждый маркер; и

Оценка взаимосвязи между значениями биомаркеров после исходного уровня и эффектами лечения в пределах первичных и ключевых вторичных комбинированных конечных точек путем включения значений биомаркеров после исходного уровня (например, через 4 месяца или через 1 год) в качестве ковариаты.

Изменение массы тела; и

Изменение окружности талии.

[254] Там, где это применимо и если не указано иное, для третичных конечных точек, которые учитывают одно событие, время от рандомизации до первого возникновения этого типа события подсчитывалось для каждого пациента. Аналогичным образом, там, где это применимо и если не указано иное, для третичных конечных точек, которые представляли собой комбинации двух или более типов событий, время от рандомизации до первого возникновения любого из типов событий, включенных в комбинацию, подсчитывали для каждого пациента.

[255] Были проведены другие анализы чувствительности, дополнительный и поисковый анализ первичной конечной точки эффективности, а именно, анализ во время лечения, который включал начало первичного события до 0 и 30 дней после окончательного прекращения приема препарата.

[256] Следующие клинические события, которые были положительно оценены Комитетом по клиническим конечным точкам, были проанализированы как третичные конечные точки для популяции ИТТ пациентов с назначенным лечением (ИТТ, intent-to-treat):

Комбинация общей смертности или застойной сердечной недостаточности (ЗСН);
 Комбинация смерти от СС заболевания или новой сердечной недостаточности;
 Внезапная сердечная смерть;
 Заболевания периферических артерий (ЗПА); и
 Фибрилляция предсердий или трепетание предсердий.

[257] Вышеупомянутые третичные конечные точки были проанализированы так же, как и первичные конечные точки.

[258] Кроме того, в качестве конечных третичных точек уровня для популяции ИТТ были проанализированы следующие:

Взаимосвязь между высокочувствительным С-реактивным белком (вчСРБ) в ходе лечения и первичными ключевыми вторичными конечными точками; и

Взаимосвязь между сывороточным уровнем эйкозапентаеновой кислоты (ЕРА) в ходе лечения и первичными и ключевыми вторичными конечными точками.

[259] Чтобы оценить взаимосвязь между вчСРБ в ходе лечения и первичными и ключевыми вторичными конечными точками, был проведен анализ подгрупп, как это было сделано для популяции ИТТ пациентов, сгруппированных в соответствии со значениями, большими или равными или меньшими 2 мг/дл на исходном уровне и через 2 года. Чтобы оценить взаимосвязь между сывороточным уровнем ЕРА с ходе лечения и первичными и ключевыми вторичными конечными точками, были построены кривые Каплана-Мейера (КМ) для пациентов, получавших AMR101, сгруппированных по терциям на основе их значений через 1 год, и были сравнены с пациентами, получавшими плацебо.

Оценки безопасности

[260] Характеристики переменных и процедур: оценки безопасности включали нежелательные явления, клинические лабораторные показатели (биохимический анализ, общий клинический анализ крови), ЭКГ в 12 отведениях, показатели жизненно важных функций (систолическое и диастолическое артериальное давление, частота сердечных сокращений, частота дыхательных движений и температура тела), массу тела, окружность талии и физикальные обследования в соответствии с процедурами исследования в таблице 1. При посещении 1 был собран полный медицинский, хирургический и семейный анамнез. Все результаты лабораторных исследований оценивались исследователем на предмет их клинической значимости. Любые наблюдения при физикальном обследовании или лабораторные показатели, которые исследователь сочли клинически значимыми, рассматривались как нежелательные явления.

[261] Нежелательные явления: нежелательное явление определено как любое неблагоприятное медицинское явление, которое не обязательно имеет причинно-

следственную связь с исследуемым препаратом. Таким образом, нежелательное явление может быть любым неблагоприятным и/или непреднамеренным признаком (включая отклонение от нормы в лабораторных показателях), симптомом или заболеванием, временно связанными с применением исследуемого препарата, независимо от того, связано ли оно с исследуемым препаратом или нет. Все нежелательные явления, включая наблюдаемые или заявленные проблемы, жалобы или симптомы, регистрировались в соответствующей ИРК. Каждое нежелательное явление оценивалось по продолжительности, интенсивности и причинно-следственной связи с исследуемым препаратом или другими факторами.

[262] Нежелательные явления, которые включали переменные клинических лабораторных тестов, отслеживались с момента получения информированного согласия до завершения участия в исследовании. Пациентам были даны инструкции сообщать исследователю о любых нежелательных явлениях, которые они испытали. Начиная с посещения 2, исследователи оценивали нежелательные явления при каждом посещении и регистрировали явление в ИРК соответствующего нежелательного явления.

[263] По возможности исследователем выявлялось конкретное заболевание или синдром, а не отдельные связанные признаки и симптомы, и они регистрировались в ИРК. Однако, если наблюдаемый или зарегистрированный признак или симптом не считался исследователем компонентом конкретного заболевания или синдрома, он регистрировался в ИРК как отдельное нежелательное явление.

[264] Любое патологическое состояние, которое присутствовало при скрининге пациента или присутствовало на исходном уровне, которое не ухудшалось, было зарегистрировано как нежелательное явление. Однако патологические состояния, или признаки, или симптомы, присутствующие на исходном уровне и изменившиеся по степени тяжести или серьезности в любое время в ходе исследования, были зарегистрированы как нежелательное явление.

[265] Клинически значимые отклонения от нормы в лабораторных показателях или другие отклонения от нормы, которые были обнаружены во время исследования или присутствовали на исходном уровне и значительно ухудшились, были зарегистрированы как нежелательные явления или СНЯ (серьезные нежелательные явления). Исследователь руководствовался своим медицинским и научным суждением при принятии решения о том, было ли отклонение от нормы в лабораторных показателях или другое отклонение от нормы клинически значимым.

[266] Исследователь оценил степень тяжести (выраженность) каждого нежелательного явления как легкую, умеренную или тяжелую, а также классифицировал каждое нежелательное явление в зависимости от его потенциальной связи с исследуемым препаратом, используя категории Да или Нет. Степень тяжести определялась следующим образом:

Легкая - событие, которое обычно носит временный характер и обычно не мешает нормальной деятельности.

Умеренная - событие, которое вызывает достаточно дискомфорта, чтобы мешать нормальной деятельности.

Тяжелая - событие, которое приводит к потере трудоспособности, связанной с невозможностью работать или осуществлять обычную деятельность, либо с неспособностью работать или осуществлять нормальную повседневную деятельность.

[267] Оценка причинно-следственной связи: связь нежелательного явления с введением исследуемого препарата оценивали в соответствии со следующими определениями:

Нет (не связано, не имеет отношения, нет связи) - временной интервал между введением исследуемого препарата и возникновением или ухудшением нежелательного явления исключает причинно-следственную связь и подозревается другая причина (сопутствующие лекарственные препараты, методы лечения, осложнения и т. д.).

Да (связано, вероятно связано, возможно связано) - временной интервал между введением исследуемого препарата и возникновением или ухудшением нежелательного явления указывает на причинно-следственную связь, при этом никакой другой причины (сопутствующие лекарственные препараты, методы лечения, осложнения и т. д.) не выявлено.

[268] Также учитывались следующие факторы:

Временная последовательность от введения исследуемого препарата;

Событие произошло после приема исследуемого препарата. Продолжительность времени от воздействия исследуемого препарата до события оценивали в клиническом контексте события;

Основные, сопутствующие, интеркуррентные заболевания;

Каждый отчет оценивался в контексте естественного развития и течения заболевания, лечение которого осуществляют, а также любого другого заболевания, которое мог иметь пациент;

Сопутствующие лекарственные препараты;

Другие лекарственные препараты, которые принимал пациент, или полученное пациентом лечение были исследованы, чтобы определить, могло ли какое-либо из них вызвать рассматриваемое событие;

Известный характер ответа на этот класс исследуемых препаратов;

Клинические и/или доклинические данные могли указывать на то, может ли конкретный ответ быть классовым эффектом;

Подверженность физическим и/или психологическим нагрузкам;

Подверженность нагрузке может вызвать нежелательные изменения у пациента и дать более логичное и лучшее объяснение события;

Фармакологические и фармакокинетические свойства исследуемого препарата; и

Учитывались известные фармакологические свойства (абсорбция, распределение, метаболизм и выведение) исследуемого препарата.

[269] Неожиданные нежелательные явления: неожиданное нежелательное явление -

это нежелательное явление, о котором ранее не сообщалось, либо если природа, серьезность, степень тяжести или исход не соответствуют текущей брошюре исследователя.

[270] Серьезные нежелательные явления: серьезное нежелательное явление (СНЯ) определено как нежелательное явление, которое соответствует любому из следующих критериев:

Приводит к смерти;

Опасно для жизни. Термин «опасный для жизни» в определении «серьезного» относится к событию, при котором пациент подвергался риску смерти во время события. Это не относится к событию, которое гипотетически могло бы вызвать смерть, если бы оно было более тяжелым;

Требует госпитализации или продление существующей госпитализации. В целом, госпитализация для лечения ранее существовавшего состояния(ий), которые не ухудшились по сравнению с исходным уровнем, не считалась нежелательными явлениями и не регистрировалась как СНЯ;

Приводит к инвалидности/нетрудоспособности;

Является врожденным нарушением/врожденным пороком; и

Является важным медицинским событием. Важные медицинские события, которые могут не привести к смерти, быть опасными для жизни или требовать госпитализации, считались СНЯ, когда, исходя из соответствующего медицинского заключения, они могли поставить под угрозу жизнь пациента и могли потребовать медицинского или хирургического вмешательства для предотвращения одного из перечисленных выше исходов. Примеры таких медицинских событий включают аллергический бронхоспазм, требующий интенсивного лечения в отделении неотложной помощи или дома, дискразии крови или судороги, которые не привели к госпитализации в стационар, или развитие лекарственной зависимости.

[271] По дизайну этого исследования СНЯ, которые были событиями конечной точки, регистрировались только для определения конечной точки и не фиксировались как СНЯ. Смысл заключался в том, чтобы сообщать о событиях конечных точек в IRB как о СНЯ, если IRB не требует, чтобы о них сообщалось. Исследователи специально проинформировали свое учреждение/IRB об этом плане и запросили, желали ли они получать сообщения о событиях конечных точек. По соглашению с FDA США об этих конечных точках также не сообщалось в FDA США как о СНЯ; напротив, о них сообщалось как о событиях конечных точек. После экспертной оценки, если было установлено, что событие не соответствует критериям события, событие оценивалось как СНЯ, начиная с этого дня как дня 0.

[272] Нежелательные явления, представляющие особый интерес: нежелательные явления, связанные с кровотечением, контроль уровня глюкозы (уровень глюкозы в крови натощак и HbA1c) и индикаторы заболеваний печени (например, повышение АЛТ или АСТ $>3 \times$ ВГН, повышение общего билирубина $\geq 2 \times$ ВГН) были обобщены по

отдельности и сравнивались между разными группами лечения.

Сообщение о серьезных нежелательных явлениях - процедура для исследователей

[273] Первоначальные сообщения: обо всех СНЯ, произошедших с момента получения информированного согласия до 28 дней после последнего введения исследуемого препарата, было сообщено Спонсору или представителю в течение 24 часов после того, как стало известно о событии (это относится к любому нежелательному явлению, соответствующему любому из вышеупомянутых критериев серьезности). О СНЯ, которые исследователь посчитал связанными с исследуемым препаратом, возникших после 28-дневного периода наблюдения, также сообщалось Спонсору или представителю. В соответствии с местными требованиями исследователь должен был предоставить отчеты о СНЯ в Институциональный наблюдательный совет (IRB) или в Независимый этический комитет (IEC). Все исследователи, участвовавшие в исследованиях с использованием одного и того же исследуемого лекарственного препарата (ИЛП), получали отчеты о предполагаемых неожиданных серьезных нежелательных реакциях (SUSAR) для последующего представления в свой местный IRB. Все отчеты, отправленные исследователям, были слепыми. Кроме того, надзорные органы были уведомлены о СНЯ в соответствии с требованиями конкретных предписаний и законов действующей юрисдикции.

[274] Отчеты о последующем наблюдении: исследователь наблюдал за пациентом до тех пор, пока СНЯ не сошло на нет, или пока состояние не приобрело хронический характер, не стабилизировалось (в случае стойкого нарушения), или пока пациент не умер. В течение 24 часов после получения информации о последующем наблюдении исследователь обновлял форму СНЯ в электронном виде в системе EDC для исследования и предоставлял любую подтверждающую документацию (например, протоколы лабораторных исследований, выписной эпикриз пациента или протоколы результатов вскрытия) Спонсору или представителю по факсу или электронной почте.

[275] Отчет Спонсора: IRB и IEC были проинформированы о SUSAR в соответствии с местными требованиями. По мере необходимости сведения в делах раскрывали для целей предоставления отчетности.

[276] Внутриутробное воздействие во время клинических исследований: если пациентка забеременела во время исследования, исследователь сообщал о беременности Спонсору или представителю в течение 24 часов после получения уведомления. Затем спонсор или представитель отправляли исследователю форму «Внутриутробное воздействие» для заполнения. Пациентка находилась под наблюдением исследователя до завершения беременности. Если беременность закончилась по какой-либо причине до предполагаемой даты, исследователь уведомлял об этом Спонсора или представителя. По завершении беременности исследователь документально фиксировал исход беременности. Если исход беременности соответствовал критериям для немедленной классификации как СНЯ (например, послеродовое осложнение, самопроизвольный выкидыш, мертворождение, смерть новорожденного или врожденное нарушение), исследователь

следовал процедурам сообщения о СНЯ.

Прекращение лечения/выход пациента из исследования

[277] Пациенты могли выйти из исследования в любое время и по любой причине. Прием исследуемого лекарственного средства также мог быть прекращен в любое время по усмотрению исследователя. В любом случае последующее наблюдение за эффективностью и безопасностью продолжали у субъектов, которые прекратили терапию, но остались в исследовании (например, пациенты ODIS).

[278] Причины досрочного прекращения приема исследуемого препарата: прекращения приема исследуемого препарата избегали, насколько это было возможно, но это могло быть сделано по любой из следующих причин:

Пациент отозвал согласие или потребовал досрочного прекращения участия в исследовании по любой причине. Пациентов поощряли продолжать участие в исследовании на протяжении всего периода исследования, даже если они решили больше не принимать исследуемый препарат;

Возникновение клинического или лабораторного нежелательного явления, серьезного или несерьезного, по усмотрению исследователя. Спонсора или представителя уведомляли, если пациент выбыл из исследования из-за нежелательного явления или отклонения лабораторных показателей. Было рекомендовано, чтобы, если не возникали явные противопоказания, пациентам настоятельно рекомендовали придерживаться режима лечения исследуемым препаратом на протяжении всего исследования. Любые перерывы в терапии были, по возможности, кратковременными (например, <4 недель) и только при наличии клинических показаний, таких как нежелательные явления. Следующее считалось причиной прекращения участия в исследовании:

АЛТ > 3х ВГН и билирубин > 1,5х ВГН;

АЛТ > 5х ВГН;

АЛТ > 3х ВГН и возникновение или обострение гепатита;

АЛТ > 3х ВГН сохраняется > 4 недель; и/или

АЛТ > 3х ВГН и не может контролироваться еженедельно в течение 4 недель

Любое заболевание или личные обстоятельства, которые, по мнению исследователя, подвергали пациента риску при продолжении исследования или препятствовали соблюдению протокола;

Спонсор прекратил исследование;

Закрытие исследовательского центра в случае, если:

Другой исследовательский центр не может принять пациента, или

Пациент не мог или не хотел поехать в другой исследовательский центр; и/или

Значение ТГ было помечено как критически высокое, т. е. > 1000 мг/дл (11,29 ммоль/л), и подтверждено как критически высокое путем повторного измерения (новый образец крови натощак) в течение 7 дней. В этом случае пациенту может быть прекращено введение исследуемого препарата (с возможностью сохранения ODIS) и могут быть (повторно) назначены другие липид-модифицирующие препараты. Если

значение ТГ было помечено как >2000 мг/дл (22,58 ммоль/л), то исследователь как можно скорее принимал соответствующие медицинские меры.

[279] По мнению исследователя, наступление события исхода не считалось веской причиной для прекращения приема исследуемого препарата. Пациенты, лечение которых исследуемым препаратом было прекращено досрочно и которые не отзывали свое согласие, продолжали участвовать в исследовании и находились под наблюдением до конца исследования. Пациенты, которые продолжили участие в исследовании после ≥ 30 дней прекращения терапии, были охарактеризованы как участвующие в исследовании без приема препарата (ODIS). Пациентов ODIS просили вернуться в исследовательский центр для промежуточного посещения после того, как пациент не принимал исследуемый препарат более 30 дней. Процедуры этого посещения соответствовали процедурам посещения 5. Если не было противопоказаний, пациенты также имели возможность возобновить прием исследуемого препарата в любой момент, после того как они были охарактеризованы как ODIS. Для пациентов, которые прекратили прием исследуемого препарата (например, в случае НЯ, которое могло быть или не было связано с исследуемым препаратом), за кратковременным прерыванием терапии могло последовать повторное назначение препарата (повторное начало приема исследуемого препарата), как только это будет клинически целесообразно; это позволяло подтвердить или исключить причинную связь с исследуемым препаратом и пациент мог продолжить участие в исследовании и, при необходимости, с введением исследуемого препарата. Причину прекращения или прерывания приема исследуемого препарата регистрировали в ИРК.

Последующее наблюдение после преждевременного прекращения приема исследуемого препарата/утраты пациента для последующего наблюдения

[280] Пациенты, преждевременно прекратившие прием исследуемого препарата, не заменялись. За всеми рандомизированными пациентами наблюдали до даты окончания исследования или смерти, независимо от того, прекратили ли они прием исследуемого препарата преждевременно или нет. Любое событие, имевшее место после преждевременного прекращения приема исследуемого препарата, регистрировалось до даты окончания исследования. Чтобы следить за состоянием здоровья пациентов, особенно после того, как они прекратили участие в исследовании, исследователям предлагалось получить информацию от лечащего врача пациента (врача или любого другого лица, оказывающего медицинскую помощь). Исследователей также просили предпринять как можно больше попыток повторно связаться с этими пациентами в конце исследования, чтобы получить по меньшей мере информацию о том, остались ли они в живых, а также их статус по отношению к первичной конечной точке, и таким образом избежать утраты пациентов для последующего наблюдения для оценки эффективности. Если пациенты были утрачены для последующего наблюдения, ИРК заполнялась до их последнего посещения или контакта.

Статистика

[281] Рандомизированная популяция: рандомизированная популяция включала

всех пациентов, подписавших форму информированного согласия, которым был присвоен рандомизационный номер при посещении 2 (день 0).

[282] Популяция с назначенным лечением: популяция ITT включала всех пациентов, которые были рандомизированы посредством IRWS (интерактивная система с доступом через Интернет). Все анализы эффективности были выполнены на популяции ITT. Пациентов анализировали согласно случайным образом назначенному лечению.

[283] Модифицированная популяция с назначенным лечением: модифицированная популяция с назначенным лечением (mITT) включала всех рандомизированных пациентов, которым после рандомизации был выдан исследуемый препарат. Группы были определены на основе случайным образом назначенного лечения.

[284] Популяция по протоколу: популяция по протоколу (PP) включала всех пациентов mITT без каких-либо серьезных отклонений от протокола и которые имели $\geq 80\%$ соблюдение режима лечения в ходе исследования. Для включения в популяцию PP минимальное время лечения составляло 90 дней.

[285] Популяция для оценки безопасности: все анализы безопасности проводили на популяции для оценки безопасности, которая определена как все рандомизированные пациенты. Она была аналогична популяции ITT.

[286] Статистические методы: переменные безопасности и эффективности были проанализированы с использованием подходящих статистических методов, которые были подробно описаны в отдельном Плана статистического анализа (SAP). SAP был завершен до раскрытия сведений в исследовании.

[287] Распределение пациентов и демографические/исходные характеристики: количество и процент пациентов были сведены в таблицу для каждой из следующих категорий для каждой группы лечения:

Прошло скрининг (всего);

Повторно прошло скрининг и причины повторного скрининга (всего);

ITT в целом и по факторам стратификации (СС риск, применение эзетимиба и географический регион);

Популяция mITT; в целом и по факторам стратификации (СС риск, применение эзетимиба и географический регион);

Популяция PP; в целом и по факторам стратификации (СС риск, применение эзетимиба и географический регион);

Популяция для оценки безопасности;

Пациенты, завершившие исследование;

Пациенты, досрочно прекратившие участие в исследовании, и основная причина досрочного прекращения участия;

Пациенты, досрочно прекратившие участие в исследовании до того, как у них произошло подтвержденное событие первичной конечной точки;

Пациенты, полностью прошедшие период последующего наблюдения, определяемые как пациенты, у которых были установлены все компоненты первичной

конечной точки в течение всего периода наблюдения (или до наступления смерти); и

Пациенты, которым на момент завершения исследования было преждевременно прекращено введение исследуемого препарата, но которые продолжили участвовать в исследовании (т. е. пациенты ODIS), наряду с основной причиной.

[288] Для рандомизированных пациентов, которые прекратили лечение исследуемым препаратом, была указана основная причина прекращения лечения и обобщена по группам лечения. Демографические и исходные характеристики, включая возраст, пол, этническую принадлежность, расу, рост, массу тела, ИМТ, диабет, артериальную гипертензию, метаболический синдром, избыточный вес/ожирение/нормальное состояние в соответствии с ИМТ, и диабет плюс ожирение, были обобщены с использованием описательной статистики по группам лечения в популяции ITT.

[289] Демографические данные и исходные характеристики сравнивались между группами лечения для популяции ITT и PP. Различия в демографических и исходных характеристиках были проверены с использованием критерия хи-квадрат (для категориальных переменных) или t-критерия (для непрерывных переменных). Используемые р-значения считались описательными, в первую очередь как оценка равновесия между двумя группами. Возраст в годах рассчитывали с использованием даты рандомизации (посещение 2) и даты рождения.

[290] Воздействие исследуемого препарата и соблюдение режима лечения: воздействие исследуемого препарата было обобщено по группам лечения с использованием описательной статистики для каждой временной точки и в целом. Общее соблюдение режима приема исследуемого препарата рассчитывалось как предполагаемое количество принятых доз относительно запланированного периода дозирования следующим образом:

Соблюдение режима приема (%) = $\frac{\text{общее количество выданных капсул} - \text{общее количество возвращенных капсул}}{\text{дата последней дозы} - \text{дата первой дозы} + 1} \times 100 \times 4$ капсулы/сут

[291] Общий процент соблюдения режима приема был рассчитан для каждого пациента в популяциях ITT и модифицированной ITT и обобщен по группам лечения с использованием описательной статистики.

[292] Сопутствующие методы лечения: дословные термины сопутствующих лекарственных препаратов/терапии были закодированы с использованием последней доступной версии, до блокировки базы данных, Словаря лекарственных средств Всемирной организации здравоохранения и Анатомо-терапевтическо-химической системы классификации лекарственных средств. Были обобщены количество и процентная доля пациентов в каждой группе лечения, принимавших сопутствующие лекарственные препараты. Все дословные описания и закодированные термины были перечислены для всех не относящихся к исследованию лекарственных препаратов.

[293] Анализ эффективности: для конечных точек эффективности, включающих СС

события, в окончательный статистический анализ были включены только подтвержденные события.

[294] Сводная статистика: сводные статистические данные (n, среднее значение, среднеквадратическое отклонение, медиана, минимум и максимум) для измерений на исходном уровне и после исходного уровня, процентные изменения или изменения относительно исходного уровня были представлены по группам лечения и по посещениям для всех проанализированных переменных эффективности. Сводная статистика включала изменения массы тела и индекса массы тела по сравнению с исходным уровнем по группам лечения и по посещениям.

[295] Анализ первичных конечных точек: анализ первичной конечной точки эффективности проводился с использованием логрангового критерия, сравнивающего 2 группы лечения (AMR101 и плацебо) и включающего фактор стратификации «категория СС риска», применение эзетимиба и географический регион (западные страны, страны Восточной Европы и Азиатско-Тихоокеанского региона) (каждый из которых был записан в IWR на момент регистрации) в качестве ковариат. Двусторонний уровень значимости для первичного анализа был уменьшен с 0,05 для учета промежуточных анализов на основе группового последовательного дизайна с границами О'Брайена-Флеминга, созданными с использованием альфа-затратной функции Лана-ДеМетса. Также было указано отношение рисков (HR) для группы лечения (AMR101 по сравнению с плацебо) из модели пропорциональных рисков Кокса, которая включала фактор стратификации, вместе с соответствующим 95% доверительным интервалом (ДИ). Были построены графики Каплана-Мейера от рандомизации до времени до первичной конечной точки эффективности.

[296] Также были определены размер и направление эффектов лечения индивидуальных компонентов комбинированной конечной точки, и их относительный вклад в комбинированную конечную точку. Все наблюдаемые данные, которые были утверждены СЕС, включая данные после прекращения приема исследуемого препарата для пациентов, преждевременно прекративших прием исследуемого препарата, были включены в первичный анализ. Пациенты, у которых не было первичного события эффективности до окончания исследования, или преждевременно прекратившие участие в исследовании, без предшествующего первичного события эффективности, были цензурированы на дату их последнего посещения/телефонного контакта. Максимальный предварительно заданный интервал между посещениями (на территории центра или по телефону) составлял 90 дней. Принимая во внимание период мониторинга СС событий продолжительностью до 90 дней, первичная конечная точка для пациентов, у которых в течение 90 дней после последнего контакта имела место смерть, не связанная с СС заболеванием, не имевших ранее СС событий, была цензурирована на момент смерти. Первичная конечная точка для пациентов, у которых в течение более чем 90 дней после последнего контакта имела место смерть, не связанная с СС заболеванием, не имевших ранее СС событий, была цензурирована на момент последнего контакта.

[297] Первичный анализ дал основания полагать, что все тихие ИМ произошли в день первой записи кривой, указывающей на тихий ИМ; второй анализ (чувствительности) дал основания полагать, что все тихие ИМ произошли на следующий день после последней предыдущей нормальной ЭКГ; и третий анализ (чувствительности) дал основания полагать, что все тихие ИМ произошли в середине между последней нормальной ЭКГ и ЭКГ с новым ИМ. Для первичного анализа все случаи смерти, признанные «неустановленными», были объединены со случаями смерти, признанными «смертями от СС заболевания». Был проведен анализ чувствительности категории смерти от СС заболевания, который исключил когорту «неустановленной причины смерти».

[298] Первичный анализ эффективности был проведен на популяции ИТТ. Анализ чувствительности был проведен с использованием популяций mITT и PP. В качестве анализа чувствительности пациенты, преждевременно прекратившие прием исследуемого препарата, были цензурированы для анализа первичных комбинированных конечных точек на дату прекращения приема препарата. Первичный анализ был повторен с использованием этого правила цензурирования для популяции mITT. В качестве дополнительного анализа была построена многопараметрическая стратифицированная модель пропорциональных рисков Кокса для первичной конечной точки, чтобы оценить эффект лечения с поправкой на важные ковариаты.

[299] Анализ вторичных конечных точек: ключевая вторичная гипотеза была проверена как часть подтверждающего процесса, только если первичный анализ был статистически значимым. Для анализа вторичных конечных точек эффективности ошибка типа 1 контролировалась путем последовательного тестирования каждой конечной точки, начиная с ключевой конечной точки. Тестирование проводилось на уровне значимости, соответствующем тому, который использовался для первичной конечной точки, и прекращалось, когда была обнаружена вторичная конечная точка, для которой методы лечения существенно не различались. Р-значения были представлены для всех анализов, но они считались описательными после получения первого незначимого результата. Каждая из вторичных конечных точек была проанализирована теми же методами, которые описаны для первичной конечной точки эффективности. Оценка Каплана-Мейера, логранговый критерий, стратифицированный факторами стратификации, использованными при рандомизации, и модель пропорциональных рисков Кокса, включая факторы стратификации, как указано выше для первичной конечной точки эффективности, были обобщены по группам лечения. Принимая во внимание 90-дневный период мониторинга СС событий, ключевая вторичная конечная точка для пациентов, у которых в течение 90 дней после последнего контакта имела место смерть, не связанная с СС заболеванием, не имевших ранее СС событий, была цензурирована на момент смерти. Ключевая вторичная конечная точка для пациентов, у которых в течение более чем 90 дней после последнего контакта имела место смерть, не связанная с СС заболеванием, не имевших ранее СС событий, была цензурирована на момент последнего контакта. Были представлены кривые Каплана-Мейера, стратифицированные по каждому фактору

стратификации. Эти анализы проводились для популяции ИТТ.

[300] Анализ третичных конечных точек: третичные конечные точки времени до наступления события были проанализированы теми же методами, которые описаны для первичной конечной точки эффективности. Оценки Каплана-Мейера, логранговый критерий, стратифицированный факторами стратификации, использованными при рандомизации, и модель пропорциональных рисков Кокса, как указано для первичной конечной точки эффективности, были обобщены по группам лечения. Принимая во внимание 90-дневный период мониторинга СС событий, если применимо, третичные конечные точки для пациентов, у которых в течение 90 дней после последнего контакта имела место смерть, не связанная с СС заболеванием, не имевших ранее СС событий, были цензурированы на момент смерти. Если применимо, третичные конечные точки для пациентов, у которых в течение более чем 90 дней после последнего контакта имела место смерть, не связанная с СС заболеванием, не имевших ранее СС событий, были цензурированы на момент последнего контакта. Были представлены кривые Каплана-Мейера, стратифицированные по каждому из факторов стратификации.

[301] Липидный профиль натошак тестировали при скрининге (посещение 1 или посещение 1.1), посещении для рандомизации (посещение 2; день 0), посещении 3 (день 120; ~ 4 месяца) и всех других последующих посещениях, включая последнее посещение. Для получения изменения от исходного уровня до 1 года были проанализированы измерения ХС ЛПНП, полученные препаративным ультрацентрифугированием, если это значение не было пропущено. Если значения ХС ЛПНП, полученные препаративным ультрацентрифугированием, отсутствовали, то использовали другое значение ХС ЛПНП с приоритетом для значений, полученных из прямых измерений ХС ЛПНП, за которыми следовал ХС ЛПНП, полученный по формуле Фридвальда (только для субъектов с ТГ <400 мг/дл), и, наконец, ХС ЛПНП, полученный с использованием расчета, опубликованного исследователями из Университета Хопкинса (Martin SS, Blaha MJ, Elshazly MB, et al. Comparison of a novel method vs the Friedewald equation for estimating low-density lipoprotein cholesterol levels from the standard lipid profile. JAMA. 2013; 310:2061-8.). Кроме того, с использованием методов Фридвальда и Хопкинса было проанализировано изменение ХС ЛПНП от исходного уровня до 120-го дня с использованием среднего арифметического значения ХС ЛПНП, полученного при посещении 2 (день 0) и предыдущем посещении 1 (или посещении 1.1). Если одно из этих значений отсутствовало, использовалось единственное доступное значение ХС ЛПНП. ХС-ЛПНП методом Хопкинса рассчитывали при каждом посещении.

[302] Посещение для рандомизации считалось исходным. Если исходное значение не было доступно с посещения для рандомизации, использовалось последнее значение, полученное при скрининге. Для измерения липидов, липопротеинов и воспалительных маркеров изменение и процентное изменение обобщали при каждом посещении. Поскольку эти биомаркеры обычно не имеют нормального распределения, для сравнения лечения процентного изменения от исходного уровня использовался критерий суммы

рангов Уилкоксона, и для каждой группы лечения были предоставлены медианы и квартили. Медианы различий между группами лечения и 95% ДИ оценивались с помощью метода Ходжеса-Лемана. Кроме того, при необходимости были созданы таблицы сдвигов.

[303] В качестве дополнительного поискового анализа была оценена взаимосвязь между значениями биомаркеров после исходного уровня и эффектами лечения в первичных и ключевых вторичных конечных точках путем добавления значений биомаркеров (например, через 4 месяца или через 1 год, и т. д.) в качестве зависимых от времени ковариат в модели пропорциональных рисков Кокса. Были оценены диагностические графики для предположения о пропорциональных рисках. Вес измеряли во время скринингового посещения и при всех последующих посещениях, включая последнее посещение исследования. Окружность талии измеряли во время рандомизационного посещения (посещение 2; день 0), посещения 5 (день 720) и последнего посещения исследования. Описательная статистика была представлена по посещениям и группам лечения для исходного уровня, изменения после лечения относительно исходного уровня и процентного изменения относительно исходного уровня. Методы анализа для повторных измерений использовались для сравнения процентного изменения от исходного уровня между вариантами лечения.

[304] Дополнительные предварительно заданные конечные точки эффективности и анализы этого исследования перечислены ниже. Эти конечные точки и анализы носили исследовательский характер и не были включены в исходную схему тестирования:

Анализ времени до наступления события, как это было сделано для первичного анализа, проводился на 1-летнем и 2-летнем ориентирах для популяции ИТТ;

Для анализа повторных СС событий были проведены анализы на основе 5-компонентного MACE (смерть от СС заболевания, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт, нестабильная стенокардия, требующая госпитализации, или коронарная реваскуляризация), общего числа СС событий с использованием анализа на модели с отрицательным биномиальным распределением;

Был проведен анализ чувствительности во время лечения, включая первичные события с началом до 0 и 30 дней после окончательного прекращения приема исследуемого препарата;

Как и в случае первичного анализа, анализ времени до наступления события на 1-летнем и 2-летнем ориентирах для ключевых вторичных конечных точек для популяции ИТТ;

Анализ следующих клинических событий, которые положительно оценены как третичные конечные точки для популяции ИТТ:

Комбинация общей смертности или новой ЗСН;

Комбинация смерти от СС заболевания или новой сердечной недостаточности;

Внезапная сердечная смерть;

Заболевание периферических артерий (ЗПА); и

Фибрилляция предсердий или трепетание предсердий.

Анализ следующего в качестве третичных конечных точек для популяции ITT:

Взаимосвязь между вЧСРБ в ходе лечения и первичными и ключевыми вторичными конечными точками; и

Взаимосвязь между сывороточным уровнем ЕРА в ходе лечения и первичными и ключевыми вторичными конечными точками.

Чтобы оценить взаимосвязь между вЧСРБ в ходе лечения и первичными и ключевыми вторичными конечными точками, был проведен анализ подгрупп, как это было сделано для популяции ITT пациентов, сгруппированных в соответствии со (1) значениями, большими или равными или (2) меньшими 2 мг/дл на исходном уровне и через 2 года;

Чтобы оценить взаимосвязь между сывороточным уровнем ЕРА с ходе лечения и первичными и ключевыми вторичными конечными точками, кривые Каплана-Мейера (КМ) для пациентов, получавших AMR101, сгруппированных по терциям на основе значений через 1 год, были сравнены с пациентами, получавшими плацебо;

В анализ подгрупп были добавлены следующие данные:

Исходное значение HbA1c ($<6,5\%$, $\geq 6,5\%$);

ЗПА на исходном уровне; и

Исходный уровень ТГ ≥ 150 мг/дл при ХС ЛПВП ≤ 40 мг/дл для мужчин и ≤ 50 мг/дл для женщин.

[305] В следующем списке представлены дополнительные предварительно заданные поисковые анализы эффективности, которые представляют особый интерес для общего клинического и научного сообщества, которые также были изучены в данном исследовании:

Нефатальный инфаркт миокарда (ИМ) (включая как клинические проявления, так и классификации тихого ИМ) для популяции ITT;

Оценка влияния взвешенных по времени (или площади под кривой [AUC]) данных ЕРА на первичные и ключевые вторичные комбинированные конечные точки для популяции ITT;

Анализ чувствительности по первичным и ключевым вторичным комбинированным конечным точкам путем исключения плановых реваскуляризаций коронарных артерий, если начало заболевания <3 месяцев после рандомизации; а также исключая перипроцедурные ИМ для популяции ITT;

Два анализа чувствительности к тихому ИМ (ТИМ) по первичным и ключевым вторичным комбинированным конечным точкам - популяция ITT:

Подсчет всех потенциальных ТИМ, выявленных экспертом для оценки ЭКГ СЕС, независимо от того, подтверждены ли они на окончательной ЭКГ или нет; и

Подсчет только потенциальных ТИМ, у которых есть хотя бы одна подтверждающая ЭКГ, демонстрирующая сохранение зубцов Q (даже если их нет на окончательной ЭКГ).

Анализ неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) с использованием

шкалы фиброза НАЖБП (NFS), оценка - популяция ИТТ:

Влияние на первичные и ключевые вторичные комбинированные конечные точки по категории NFS исходного уровня; и

Эффект лечения на изменение NFS относительно исходного уровня через 1 и 5 лет.

Достижение индивидуальной и комбинированной цели лечения, относящейся к уровню триглицеридов (ТГ) ≤ 150 мг/дл и вЧСРБ ≤ 2 мг/л через 2 года, и конец исследования для популяции ИТТ;

Дополнительный анализ функции почек (pСКФ) - популяция ИТТ:

Первичные и ключевые вторичные комбинированные конечные точки для пациентов с почечной дисфункцией на исходном уровне [pСКФ] ≥ 60 и < 90 мл/мин/1,73 м²; и

Эффект лечения на изменение функции почек (pСКФ) относительно исходного уровня через 1 и 5 лет.

Анализ чувствительности по первичным и ключевым вторичным комбинированным конечным точкам путем исключения пациентов с пострандомизационными значениями ХС ЛПНП > 100 мг/дл; и еще один для > 70 мг/дл для популяции ИТТ;

Анализ данных о госпитализации (объединенные данные о подтвержденной нестабильной стенокардии, требующей госпитализации, застойной сердечной недостаточности [ЗСН], требующей госпитализации, и сердечной аритмии, требующей госпитализации) для популяции ИТТ;

Время от рандомизации до первой госпитализации; и

Анализ рецидивирующих событий при госпитализации.

Дополнительные анализы подгрупп (США по сравнению с другими странами) по первичным и ключевым вторичным комбинированным конечным точкам; также потенциально другие конечные точки для популяции ИТТ;

Дополнительные анализы подгрупп в отношении пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) очень высокого риска (определяемыми как рецидивирующие сердечно-сосудистые [СС] события или СС события более чем в одном сосудистом русле, т. е. полисосудистое заболевание) по первичным и ключевым вторичным комбинированным конечным точкам; также потенциально другие конечные точки для популяции ИТТ;

Анализ чувствительности для apoB для оценки того, имеют ли подгруппа(ы) со снижением apoB относительно исходного уровня сверх определенного порога(ов) соответствующее постепенное снижение частоты событий клинических конечных точек;

Анализ чувствительности для инфарктов миокарда, исключая перипроцедурные ИМ (тип 4a);

Дополнительные анализы с учетом новизны и количества предыдущих ИМ

Анализ чувствительности для инсульта с учетом пациентов с инсультом в анамнезе

Анализы чувствительности для сердечной недостаточности с учетом пациентов с сердечной недостаточностью в анамнезе

Анализы чувствительности для конечных точек, включающих реваскуляризацию коронарных артерий, за исключением ранних плановых реваскуляризаций (например, в течение 30-90 дней после рандомизации)

Анализ подгрупп первичной (и потенциально ключевой вторичной) конечной точки (точек) среди следующих когорт:

Пациенты высокого риска с «гипертриглицеридемической талией» (пациенты с ожирением с высоким СС риском);

Подгруппа высокого риска, определяемая исходным уровнем hsTNT (и, возможно, NT-proBNP из архивированных замороженных образцов); и

Фенотипы с высоким уровнем ТГ/низким уровнем ХС ЛПНП;

Пациенты с высоким риском, определяемые по их оценке атеротромботического риска.

Влияние лечения на:

Периферические артериальные события (например, серьезные нежелательные явления со стороны конечностей [MALE]); и

Артериальная гипертензия, используя АД как непрерывную переменную.

Использование архивированных замороженных биологических образцов сыворотки, дополнительных анализов уровней жирных кислот (и соотношений), включая данные исходного уровня и влияние во время лечения на ЕРА, ДНА, ДРА, АА (и связанные с ними соотношения) и взаимосвязь между уровнями жирных кислот и сердечно-сосудистыми исходами;

Взаимосвязь между уровнями жирных кислот во время лечения;

Исходные уровни жирных кислот; и

Соблюдение режима приема исследуемого препарата.

Использование архивированных замороженных биологических образцов (например, сыворотки и цельной крови); потенциальный анализ влияния лечения на биомаркеры и генетические маркеры и связь с исходами, включая, помимо прочего, следующее:

Частицы ЛПНП;

RLP-C (измеренный);

ЛПНП-ТГ;

Окисленные ЛПНП;

Галектин-3;

Липопротеин (а) на исходном уровне как прогностический фактор улучшения ССЗ;

LpPLA2 (липопротеин-ассоциированная фосфолипаза A2);

ЛПВП2, ЛПВП3, апоА-I, апоА-II, частицы ЛПВП, апоС-III (и апоС-III в апоВ содержащих белках), апоА-V, подтипы апоЕ (2, 3, 4), IL-6, липопротеинлипаза (LPL); и

Анализы могут включать изменение (и процентное изменение) относительно

исходного уровня, сравнения во время лечения между группами лечения с тестированием в качестве прогностических факторов СС риска.

Поисковый анализ различных эффектов лечения для выявления потенциальной пользы (на основании отчетов о нежелательных явлениях):

Офтальмологические изменения (например, частота возрастной дегенерации желтого пятна, прогрессирование диабетической ретинопатии);

Когнитивные нарушения;

Эректильная дисфункция; и

Ишемическая кардиомиопатия (на основании госпитализации по поводу ЗСН, установки ИКД (имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора) и т. д.).

Дополнительные генетические биоанализы, включая гены, которые могут иметь отношение к триглицеридам, метаболизму липидов и ССЗ; и

Воздействие потенциальных медиаторов, выявленных апостериори, на первичные/ключевые вторичные показатели исходов.

[306] В этом исследовании впервые возникший диабет был определен как диабет 2 типа, впервые диагностированный в течение периода лечения/последующего наблюдения (т. е. пациенты, не имевшие диабета в анамнезе при рандомизации). Для целей этого исследования диагноз диабета ставили на основании наблюдения:

$HbA_{1c} \geq 6,5\%$. Тест проводили в лаборатории с использованием метода, сертифицированного Национальной программой по стандартизации гликогемоглобина (NGSP) и стандартизованного для Исследования по контролю диабета и его осложнений (DCCT). При отсутствии однозначной гипергликемии уровень $HbA_{1c} \geq 6,5\%$ подтверждали повторным тестированием;

Глюкоза плазмы натощак (ГПН) ≥ 126 мг/дл (7,0 ммоль/л). Состояние натощак было определено как отсутствие потребления калорий в течение как минимум 8 часов. При отсутствии однозначной гипергликемии ГПН ≥ 126 мг/дл (7,0 ммоль/л) подтверждали повторным тестированием;

Уровень глюкозы в плазме через 2 часа ≥ 200 мг/дл (11,1 ммоль/л) во время перорального теста на толерантность к глюкозе (ПТТГ). Тест проводили, как описано Всемирной организацией здравоохранения, с использованием нагрузки глюкозой, содержащей эквивалент 75 г безводной глюкозы, растворенной в воде. При отсутствии однозначной гипергликемии уровень глюкозы в плазме через 2 часа ≥ 200 мг/дл (11,1 ммоль/л) во время перорального теста на толерантность к глюкозе (ПТТГ) подтверждали повторным тестированием; и/или

У пациента с классическими симптомами гипергликемии или гипергликемического криза случайная концентрация глюкозы в плазме ≥ 200 мг/дл (11,1 ммоль/л).

[307] При отсутствии однозначной гипергликемии первые три критерия подтверждали повторным тестированием.

[308] Поисковые анализы подгрупп: были проведены анализы эффектов, которые пациенты, не принимавшие исследуемый препарат и выбывшие из исследования,

оказывали на первичную конечную точку. Анализы подгрупп в отношении первичных и ключевых вторичных конечных точек были проведены, как описано для первичной конечной точки. Для каждой подгруппы оценки Каплана-Мейера, логранговый критерий, стратифицированный факторами стратификации, использованными при рандомизации (за исключением случаев, когда подгруппа была фактором стратификации), а также HR и ДИ из модели пропорциональных рисков Кокса, как указано для первичной конечной точки эффективности, были обобщены по группам лечения. Были изучены демографические, относящиеся к заболеванию, относящиеся к лечению параметры, а также параметры липидов и липопротеинов на исходном уровне.

[309] Демографические параметры включали: пол; возраст на исходном уровне (<65 лет и ≥65 лет); расу (белая и небелая, или любая другая подгруппа, насчитывающая не менее 10% от общего числа пациентов); географический регион (западные страны, страны Восточной Европы и Азиатско-Тихоокеанского региона); и применение эзетимиба на исходном уровне (да/нет).

[310] Параметры, относящиеся к заболеванию, включали: категорию СС риска; наличие/отсутствие диабета на исходном уровне; и почечную дисфункцию на исходном уровне (расчетная скорость клубочковой фильтрации [pСКФ] <60 мл/мин/1,73 м²) с использованием формулы Сотрудничества в области эпидемиологии хронических заболеваний почек (CKD-EPI) следующим образом:

$$\text{pСКФ} = 141 \times \min(S_{\text{cr}}/k, 1)^{\alpha} \times \max(S_{\text{cr}}/k, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{Возраст}} \times 1,018 [\text{если женщина}] \times 1,159 [\text{если чернокожий}]$$

Где:

S_{cr} - сывороточный креатинин в мг/дл,

k составляет 0,7 для женщин и 0,9 для мужчин,

α составляет -0,329 для женщин и -0,411 для мужчин,

мин обозначает минимум S_{cr}/k или 1, и

макс обозначает максимум S_{cr}/k или 1.

[311] Параметры, относящиеся к лечению, включали: интенсивность терапии статинами на исходном уровне (тип и режим статинов); и категории интенсивности терапии статинами, как определено в рекомендациях ACC/АНА по контролю холестерина (Stone 2013) и 10-летняя оценка СС риска пациента (Goff 2013).

[312] Параметры липидов и липопротеинов на исходном уровне включали: ХС ЛПНП (по терцилям); ХС ЛПВП (по терцилям и терцию по полу); ТГ (по терцилям и терцию по полу); RLP-C (по терцилям); ТГ ≥150 мг/дл и ТГ <150 мг/дл; ТГ ≥200 мг/дл и ТГ <200 мг/дл; ТГ ≥ медианы, ТГ < медианы; комбинированный самый высокий терциль по ТГ и самый низкий терциль по ХС ЛПВП; самый высокий терциль по ТГ и самый низкий терциль по ХС ЛПВП в зависимости от пола; ТГ ≥ 200 мг/дл с ХС ЛПВП ≤35 мг/дл; вчСРБ (≤3 мг/л и >3 мг/л) и по полу; вчСРБ (≤2 мг/л и >2 мг/л) и по полу; апоВ (по терцилям); ХС не-ЛПВП (по терцилям); значение гемоглобина A1c (Hb1c) на исходном уровне (<6,5%, ≥6,5%); PAD на исходном уровне; и уровни ТГ на исходном уровне ≥150

мг/дл с уровнями холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) ≤ 40 мг/дл для мужчин и ≤ 50 мг/дл для женщин.

[313] Модель пропорциональных рисков (РН) Кокса, как упомянуто выше, но дополнительно с ТГ на исходном уровне в качестве ковариаты, использовали для аппроксимации данных в каждый промежуточный период. Были оценены диагностические графики для предположения о РН. Согласованность эффектов лечения в подгруппах оценивали по первичным и ключевым вторичным конечным точкам эффективности. Для каждой переменной подгруппы была выполнена модель РН Кокса с условиями для лечения, факторами стратификации (за исключением переменных подгруппы, связанных с факторами стратификации, т. е. категории СС риска), подгруппой и взаимодействием лечения по подгруппам. На этой модели был протестирован основной эффект лечения. Р-значения для тестирования условий взаимодействия $< 0,15$ считались значимыми. Результаты были представлены на лесовидной диаграмме.

[314] Анализы подгрупп в отношении первичных и ключевых вторичных конечных точек были проведены, как описано для первичной конечной точки. Для каждой подгруппы оценки Каплана-Мейера, логранговый критерий, стратифицированный факторами стратификации, использованными при рандомизации (за исключением случаев, когда подгруппа была фактором стратификации), а также HR и ДИ из модели пропорциональных рисков Кокса, как указано для первичной конечной точки эффективности, были обобщены по группам лечения. Все анализы подгрупп проводили для популяций ITT, mITT и PP.

[315] Промежуточный анализ эффективности: были запланированы два промежуточных анализа для первичной конечной точки эффективности с использованием подтвержденных событий, когда было достигнуто примерно 60% (967 событий) и примерно 80% (1290 событий) от общего числа запланированных первичных конечных событий (1612). Запланированные промежуточные анализы были основаны на групповом последовательном дизайне.

[316] Промежуточные результаты исследования контролировались независимым комитетом по мониторингу данных (DMC). Анализы были выполнены независимой статистической группой, которая не была слепой к назначению лечения и отчитывалась только DMC. Если исследование было прекращено досрочно после промежуточного анализа, пациентов незамедлительно уведомляли и приглашали для их последнего завершающего посещения, а окончательные анализы эффективности и безопасности включали все данные до последнего посещения. Все потенциальные события были подтверждены СЕС вслепую. Время до события рассчитывали как время от рандомизации до даты начала события (как определено СЕС). Пациенты, у которых не было ни одного из вышеперечисленных событий на дату прекращения сбора данных для промежуточного анализа, но все еще участвовали в исследовании, считались цензурированными во время их последнего запланированного контакта перед прекращением сбора данных для промежуточного анализа.

[317] Альфа-уровни для двух предварительно определенных протоколом промежуточных анализов и окончательного анализа основаны на групповом последовательном дизайне (GSD) с границами О'Брайена-Флеминга, созданными с использованием альфа-затратной функции Лана-ДеМетса. Односторонние альфа-уровни и границы, основанные на Z-тесте, и достигнутые р-значения для каждого из двух промежуточных анализов и окончательного анализа приведены в таблице 10.

[318] Таблица 10. Групповые последовательные границы Р-значений в соответствии с двумя фактическими информационными фракциями промежуточных анализов

Рассмотрение	Анализ	Кол-во событий	Информационная фракция	Граница эффективности (1-сторонний α -уровень)	Граница эффективности (2-сторонний α -уровень)	Достигнутое Р-значение (2-стороннее)
1	ПА №1	953	59,3%	0,00356	0,0071	0,0000463
2	ПА №2	1218	75,8%	0,00885	0,0177	0,00000082
3	Окончательный	1606	100%	0,02186	0,0437	0,00000001

[319] Анализ безопасности: все анализы безопасности проводили на популяции для оценки безопасности, которая была определена как все рандомизированные пациенты. Оценка безопасности основывалась на частоте нежелательных явлений, физикальных обследованиях, показателях жизненно важных функций и лабораторных исследованиях на безопасность. НЯ, вновь появившиеся во время исследования между началом приема исследуемого препарата и через 30 дней после приема последней дозы исследуемого препарата для каждого пациента считались возникшими в ходе лечения (НЯВЛ). Они включали любые НЯ, начавшиеся до начала приема исследуемого препарата, и повышенную степень тяжести после начала лечения.

[320] Возникшие в ходе лечения нежелательные явления обобщали по системно-органным классам и предпочтительным терминам, а также по виду лечения. Сюда входили общие показатели частоты развития (независимо от степени тяжести и связи с исследуемым препаратом) и показатели частоты развития для нежелательных явлений умеренной или тяжелой степени тяжести. Сводная информация о СНЯ и нежелательных явлениях, приведших к преждевременному прекращению приема (для ≥ 30 дней), была представлена в виде перечней данных. Пациенты, которые повторно начали прием исследуемого препарата, были включены в сводные данные по НЯ, приведшим к прекращению приема. Лабораторные исследования безопасности и показатели жизненно

важных функций обобщали по изменениям после лечения относительно исходного уровня для каждого из параметров с использованием описательной статистики по группам лечения. Пациенты со значительными отклонениями от нормы в лабораторных показателях были указаны в перечнях данных. Дополнительные параметры безопасности были обобщены в перечнях данных.

[321] В дополнение к анализу возникших в ходе лечения нежелательных явлений проводился анализ всех НЯ (серьезных и несерьезных) и всех серьезных НЯ.

[322] Все НЯ включали: возникшее в ходе лечения нежелательное явление (НЯВЛ) по групповым терминам высокого уровня (HLGT); НЯВЛ по терминам высокого уровня (HLT); и НЯВЛ по системно-органным классам (SOC), HLGT, HLT и предпочтительным терминам (PT) (4-уровневая таблица).

[323] Все СНЯ включали: возникшее в ходе лечения СНЯ по HLGT; возникшее в ходе лечения СНЯ по HLT; и возникшее в ходе лечения СНЯ по SOC, HLGT, HLT и PT (4-уровневая таблица).

Клиническая лабораторная оценка

[324] Критерии потенциально клинически значимых (ПКЗ) лабораторных показателей представлены в таблице 11 и таблице 12. ПКЗ высокий показатель, возникший в ходе лечения в любое время, был определен как изменение от значения, меньшего или равного верхнему референсному предельному значению на исходном уровне, до ПКЗ высокого показателя при любом измерении после исходного уровня. ПКЗ низкий показатель, возникший в ходе лечения в любое время, был определен как изменение от значения, большего или равного нижнему референсному предельному значению на исходном уровне, до ПКЗ низкого показателя при любом измерении после исходного уровня. Количество (%) пациентов с любыми ПКЗ лабораторными показателями после исходного уровня было обобщено по группам лечения. Был включен список пациентов с ПКЗ лабораторными показателями в любое время, т. е. на исходном уровне или во время любого посещения после исходного уровня.

[325] Таблица 11. Потенциально клинически значимые показатели биохимического анализа крови

Параметр	ПКЗ низкий	ПКЗ высокий
Альбумин	$\leq 3,3$ г/дл	$\geq 5,8$ г/дл
Щелочная фосфатаза	Не применимо (N/A)	от $>1x$ ВГН до $2x$ ВГН от $>2x$ ВГН до $3x$ ВГН $>3x$ ВГН
АЛТ	N/A	от $>1x$ ВГН до $2x$ ВГН от $>2x$ ВГН до $3x$ ВГН $>3x$ ВГН
АСТ	N/A	от $>1x$ ВГН до $2x$ ВГН

		от >2х ВГН до 3х ВГН >3х ВГН
Билирубин	N/A	от >1х ВГН до 2х ВГН от >2х ВГН до 3х ВГН >3х ВГН
АЛТ+билирубин	N/A	>3х ВГН+2х ВГН (Билирубин)
АСТ+билирубин	N/A	>3х ВГН+2х ВГН (Билирубин)
Кальций	≤7 мг/дл	≥11 г/дл ≤12 мг/дл
Хлорид	<70 ммоль/л	>120 ммоль/л
Креатинин	<0,5 мг/дл (женщины) <0,65 мг/дл (мужчины)	>1,6 мг/дл (женщины) >2,0 мг/дл (мужчины); ≥50% увеличение относительно исходного уровня
Креатинкиназа	<30 ЕД/л (женщины) <0,55 ЕД/л (мужчины)	от >1х ВГН до 5х ВГН от >5х ВГН до 10х ВГН >10х ВГН
Глюкоза (натощак)	≤36 мг/дл; ≤70 мг/дл	≥126 мг/дл; ≥130 мг/дл
Калий (К)	≤3,0 мг-Экв/л	≥150 мг-Экв/л
Общий белок	<5,0 г/дл	≥9,5 г/дл
Азот мочевины крови (АМК)	N/A	≥31 мг/дл
Мочевая кислота	<1,9 мг/дл (женщины) <2,5 мг/дл (мужчины)	>7,5 мг/дл (женщины) >8 мг/дл (мужчины)

[326] Таблица 12. Потенциально клинически значимые показатели общего клинического анализа крови

Параметр	ПКЗ низкий	ПКЗ высокий
Эритроциты (RBC)	<3,5 × 10 ⁶ /мкл (женщины) <3,8 × 10 ⁶ /мкл (мужчины)	>3,5 × 10 ⁶ /мкл (женщины) >3,8 × 10 ⁶ /мкл (мужчины)
Гемоглобин (Hgb)	<10,0 г/дл (женщины) <10,0 г/дл (мужчины)	> >

Гематокрит (Hct)	<37% (женщины)	>
	<42% (мужчины)	>
Лейкоциты (WBC)	$<1,5 \times 10^3/\text{мкл}$	N/A
Лейкоцитарная формула	Сегментоядерные нейтрофилы <50%	Сегментоядерные нейтрофилы >70%
	Лимфоциты <30%	Лимфоциты >45%
	Моноциты N/A	Моноциты >6%
	Базофилы N/A	Базофилы >1%
	Эозинофилы N/A	Эозинофилы >3%
Количество тромбоцитов	$<100 \times 10^3/\text{мкл}$	$>500 \times 10^3/\text{мкл}$

Лекарственное поражение печени (ЛПП)

[327] Случаи ЛПП были исследованы с помощью следующих анализов:

Был подготовлен график распределения пиковых значений аланинаминотрансферазы (АЛТ) по сравнению с пиковыми значениями общего билирубина (ТВЛ) в течение периода лечения с использованием логарифмических координат. На графике была нанесена зависимость пикового значения ТВЛ для каждого пациента, умноженного на верхнюю границу нормы (ВГН), от пикового значения АЛТ, умноженного на ВГН, где пиковое значение ТВЛ и пиковое значение АЛТ могли произойти или не произойти в один и тот же день тестирования печени. График был разделен на 4 квадранта вертикальной линией, соответствующей 3х ВГН для АЛТ, и горизонтальной линией, соответствующей 2х ВГН для ТВЛ. Правый верхний квадрант был назван потенциальным квадрантом закона Хая, включая потенциальные случаи ЛПП.

Аналогичный график был построен для аспартатаминотрансферазы (АСТ).

Индивидуальный профиль зависимости функциональных тестов печени (АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза [ALP] и ТВЛ) пациентов от времени был представлен в виде графика для всех пациентов с пиковым значением АЛТ >3х ВГН и пиковым значением ТВЛ >2х ВГН во время периода лечения.

Количество (%) пациентов было предоставлено для следующего:

АЛТ или АСТ >3х ВГН;

АЛТ или АСТ >3х ВГН и ТВЛ >2х ВГН; и

АЛТ или АСТ >3х ВГН и ТВЛ >2х ВГН, и ALP < 2х ВГН.

Дизайн исследования

Дизайн исследования

[328] Исследование представляло собой многоцентровое, многонациональное, проспективное, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах фазы 3b. Данное исследование также было исследованием на основе наступления событий, в котором сравнивали эффект AMR101 по сравнению с плацебо с точки зрения комбинированной конечной точки, указанной выше в

качестве основной конечной точки. Плацебо содержало минеральное масло, имитирующее цвет и консистенцию икозапента этила в AMR101, и вводилось при том же объеме заполнения капсулы и считалось AMR101. В исследовании было накоплено в общей сложности 1612 событий конечной точки эффективности с двумя запланированными промежуточными анализами, когда было подтверждено приблизительно 967 (60%) и 1290 (80%) событий. В исследование были включены пациенты с диагностированным ССЗ (категория 1 СС риска) и пациенты в возрасте ≥ 50 лет с диабетом и по меньшей мере одним дополнительным фактором риска ССЗ, но без диагностированного ССЗ (категория 2 СС риска). Рандомизация была стратифицирована по страте сердечно-сосудистого риска, которая включала когорту вторичной профилактики (т. е. категорию 1 СС риска) или когорту первичной профилактики (т. е. категорию 2 СС риска), при этом когорта первичной профилактики была закрыта при 30% наполненности, по применению или отсутствию применения эзетимиба и по географическому региону. Подробная информация о дизайне исследования представлена на фиг. 1.

[329] Расчет размера выборки был основан на предположении о постоянном риске, асимметричном темпе набора во времени и без учета досрочно выбывших пациентов. Предполагалось снижение риска, соответствующее HR 0,85 (AMR101 по сравнению с плацебо). Для обнаружения этого HR потребовалось 1612 событий со статистической мощностью примерно 90% с односторонним альфа-уровнем 2,5% и двумя промежуточными анализами. Рабочие характеристики этого дизайна были идентичны характеристикам соответствующего группового последовательного дизайна с двусторонним альфа-уровнем 0,05.

[330] Предполагалось, что период набора в исследование составит 4,2 года, причем 20% будет набрано в первый год, 40% - во второй год, 20% - в третий год, 19% - в четвертый год и оставшийся 1% - в последние 0,2 года. Расчетная максимальная продолжительность исследования составляла 6,5 года, при условии, что исследование не будет прекращено досрочно из-за проблем с эффективностью или безопасностью. Также предполагалась годовая частота событий 5,2% (риск=0,053) в контрольной группе. При этих предположениях количество включенных пациентов составило N=7990.

[331] Поскольку данное исследование было исследованием на основе наступления событий, «размер выборки» представлял собой количество событий, а не количество пациентов. Количество произошедших событий зависит в первую очередь от трех факторов: сколько пациентов было включено в исследование; комбинированная групповая частота событий; и как долго наблюдались пациенты. Из-за трудности прогнозирования комбинированной частоты событий Спонсор отслеживал частоту событий по мере продолжения исследования. Если комбинированная частота событий была меньше ожидаемой, для достижения размера выборки в 1612 событий требовалось либо увеличение количества пациентов, либо увеличение продолжительности последующего наблюдения, либо сбалансированная корректировка обоих факторов.

[332] По завершении включения в исследование фактическое количество прошедших рандомизацию пациентов могло отличаться от целевого количества (первоначального или пересмотренного) в результате естественной задержки между датой начала скрининга последним пациентом и датой рандомизации последнего пациента.

Завершение исследования

[333] Конец исследования приходился на время последнего посещения пациентом в течение периода последующего наблюдения в рамках исследования. IRB и IEC были уведомлены о завершении исследования в соответствии с регуляторными требованиями страны.

Стандартизированные определения событий конечных точек в клиническом исследовании сердечно-сосудистых заболеваний

[334] При оценке пациентов в этом клиническом исследовании были использованы следующие определения:

[335] Определение смерти от сердечно-сосудистого заболевания: смерть от сердечно-сосудистого заболевания включает смерть в результате острого инфаркта миокарда, внезапную сердечную смерть, смерть от застойной сердечной недостаточности (ЗСН), смерть от инсульта, смерть от процедур на сердечно-сосудистой (СС) системе, смерть от сердечно-сосудистого кровоизлияния и смерть от других сердечно-сосудистых причин.

[336] Смерть от острого инфаркта миокарда: означает смерть по любому механизму (например, аритмии, ЗСН) в течение 30 дней после ИМ, связанную с непосредственными последствиями ИМ, такими как прогрессирующая ЗСН или упорная аритмия. Летальные события, которые происходят после «перерыва» (например, период без ЗСН и аритмии продолжительностью не менее недели), следует классифицировать как смерть от СС заболевания или смерть, не связанная с СС заболеванием, и если они классифицируются как смерть от СС заболевания, их следует относить к непосредственной причине, даже если ИМ мог повысить риск этого события (например, риск аритмической смерти повышен в течение многих месяцев после острого ИМ). Острый ИМ должен быть в максимально возможной степени подтвержден диагностическими критериями, указанными для острого ИМ (см. Определение ИМ), или результатами вскрытия, демонстрирующими недавний ИМ или недавний тромбоз коронарных артерий. Смерть в результате процедуры по лечению ИМ (чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), аортокоронарное шунтирование (АКШ)) или в результате лечения осложнения, возникшего в результате ИМ, также следует рассматривать как смерть от острого ИМ. Смерть в результате плановой процедуры на коронарных артериях для лечения ишемии миокарда (т. е. хронической стабильной стенокардии) или смерть от ИМ, явившегося прямым следствием исследования/процедуры/операции сердечно-сосудистой системы, следует рассматривать как смерть от сердечно-сосудистой процедуры.

[337] Внезапная сердечная смерть: относится к смерти, которая наступает

неожиданно, но не в течение 30 дней после острого ИМ, и включает следующие смерти: засвидетельствованная и мгновенная смерть без новых или ухудшающихся симптомов; засвидетельствованная смерть в течение 60 минут после появления новых или ухудшающихся симптомов со стороны сердца, если только симптомы не указывают на острый ИМ; засвидетельствованная смерть, отнесенная на счет выявленной аритмии (например, зафиксированной на запись электрокардиограммы (ЭКГ), засвидетельствованной на мониторе или незасвидетельствованной, но обнаруженной при изучении данных имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора); смерть после неуспешной реанимации от остановки сердца; смерть после успешной реанимации от остановки сердца и без выявления некардиальной этиологии; и/или незасвидетельствованная смерть без другой причины смерти (должна быть предоставлена информация о клиническом состоянии пациента до смерти, если таковая имеется)

[338] Общие рекомендации в отношении внезапной сердечной смерти: субъекта, которого видели живым и клинически стабильным за 12-24 часа до того, как его нашли мертвым, без каких-либо свидетельств или информации о конкретной причине смерти, следует классифицировать как «внезапную сердечную смерть». Смерти, о которых нет никакой информации, кроме «пациента, найденного мертвым дома», классифицируют как «смерть от других сердечно-сосудистых причин». (Подробную информацию см. ниже в разделе «Определение неустановленной причины смерти»).

[339] Смерть от застойной сердечной недостаточности: относится к смерти в связи с клинически ухудшающимися симптомами и/или признаками сердечной недостаточности (подробную информацию см. ниже в разделе «Определение события сердечной недостаточности»). Смерть от сердечной недостаточности может иметь различную этиологию, включая единичный или рецидивирующий инфаркт миокарда, ишемическую или неишемическую кардиомиопатию, артериальную гипертензию или порок клапанов сердца.

[340] Смерть от инсульта: относится к смерти после инсульта, которая является либо прямым следствием инсульта, либо его осложнением. Острый инсульт должен быть подтвержден, насколько это возможно, с помощью диагностических критериев, описанных для инсульта (подробную информацию см. ниже в разделе «Определение транзиторной ишемической атаки и инсульта»).

[341] Смерть от процедур на сердечно-сосудистой системе: относится к смерти, вызванной непосредственными осложнениями процедуры на сердечно-сосудистой системе.

[342] Смерть от сердечно-сосудистого кровоизлияния: относится к смерти, связанной с кровоизлиянием, таким как неинсультное внутричерепное кровоизлияние (подробную информацию см. ниже в разделе «Определение транзиторной ишемической атаки и инсульта»), непроцедурный или нетравматический разрыв сосудов (например, аневризма аорты) или кровоизлияние, вызывающее тампонаду сердца.

[343] Смерть от других сердечно-сосудистых причин: относится к смерти от

сердечно-сосудистого заболевания, не включенной в вышеуказанные категории (например, легочная эмболия или заболевание периферических артерий).

[344] Определение смерти, не связанной с сердечно-сосудистым заболеванием: смерть, не связанная с сердечно-сосудистым заболеванием, определена как любая смерть, которая считается не обусловленной сердечно-сосудистой причиной. Ниже приведен предлагаемый список причин смерти, не связанных с сердечно-сосудистым заболеванием, для данного исследования.

Смерть от незлокачественного, не сердечно-сосудистого заболевания:

Легочная;

Почечная;

Связанная с желудочно-кишечным трактом;

Гепатобилиарная;

Связанная с поджелудочной железой;

Инфекция (включая сепсис)

Неинфекционная (например, синдром системного воспалительного ответа (SIRS));

Кровоизлияние, которое не является сердечно-сосудистым кровотечением или инсультом;

Случайная (например, травмы или передозировка наркотиков) или травма;

Самоубийство; и/или

Ошибка, связанная с приемом назначенного препарата (например, передозировка назначенного препарата, прием неподходящего препарата или межлекарственное взаимодействие); и

Неврологический процесс, не связанный с инсультом или кровотечением.

Злокачественное новообразование: злокачественное новообразование кодируется как причина смерти, если:

Смерть наступает непосредственно в результате рака; или

Смерть наступает в результате сопутствующего заболевания, которое может быть следствием рака; или

Смерть наступает в результате отмены других методов лечения из-за опасений, связанных с плохим прогнозом, связанным с раком; и

Смерть наступает в результате заболевания, не являющегося следствием рака.

[345] Смерти от рака могут быть вызваны раковыми заболеваниями, которые имели место до рандомизации или развились впоследствии. Может быть полезно различать эти два сценария (т. е. ухудшение предшествующего злокачественного новообразования; новое злокачественное новообразование). Предлагаемая классификация включает следующие системы органов: легкое/глотка, молочная железа, лейкоз/лимфома, верхний отдел ЖКТ, меланома, центральная нервная система, ободочная/прямая кишка, почки, мочевого пузыря, предстательная железа, другое/неуточненное или неизвестное.

[346] Определение неустановленной причины смерти: относится к смерти, не относящейся ни к одной из вышеперечисленных категорий смерти от сердечно-

сосудистого заболевания, или к причинам, не связанным с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Неспособность классифицировать причину смерти обычно происходит из-за отсутствия информации (например, единственная доступная информация - «пациент умер») или из-за недостаточной подтверждающей информации или подробностей для установления причины смерти. В данном исследовании, когда причина смерти не была очевидна (например, пациент найден мертвым дома), предполагалось, что причина имеет сердечно-сосудистое происхождение, если только не произойдет один из следующих двух сценариев: нет информации или данных, касающихся обстоятельств смерти, кроме ее наступления; или имеющиеся данные противоречивы относительно того, была или не была смерть вызвана сердечно-сосудистым заболеванием.

[347] Определение инфаркта миокарда: термин «инфаркт миокарда (ИМ)» используется, когда есть свидетельства некроза миокарда в клинических условиях, соответствующих ишемии миокарда. Как правило, диагноз ИМ требует сочетания: свидетельств некроза миокарда (либо изменений сердечных биомаркеров, либо соответствующих результатов патологоанатомического исследования); и вспомогательной информации, полученная из клинической картины, изменений на электрокардиограмме или результатов визуализации миокарда или коронарных артерий.

[348] Должна быть рассмотрена совокупная клиническая, электрокардиографическая информация и информация о сердечных биомаркерах, чтобы определить, произошел ли ИМ. В частности, периоды и тенденции сердечных биомаркеров и электрокардиографической информации требуют тщательного анализа. При подтверждении инфаркта миокарда следует также учитывать клинические условия, в которых произошло событие. ИМ может быть подтвержден для события, которое имеет характеристики ИМ, но не соответствует строгому определению, потому что биомаркеры или результаты электрокардиографии недоступны.

[349] Критерии инфаркта миокарда включают клиническую картину, оценку биомаркеров и изменения на ЭКГ.

[350] Клиническая картина: клиническая картина соответствует диагнозу ишемии миокарда и инфаркта миокарда. Следует принимать во внимание и другие результаты, которые могут подтвердить диагноз ИМ, поскольку с повышением сердечных биомаркеров связан ряд состояний (например, травма, хирургическое вмешательство, кардиостимуляция, абляция, застойная сердечная недостаточность, гипертрофическая кардиомиопатия, легочная эмболия, тяжелая легочная гипертензия, инсульт или субарахноидальное кровоизлияние, инфильтративные и воспалительные заболевания сердечной мышцы, лекарственная токсичность, ожоги, тяжелое заболевание, чрезмерные нагрузки и хроническое заболевание почек). Дополнительную информацию можно также получить при визуализации миокарда и визуализации коронарных артерий. Совокупность данных может помочь отличить острый ИМ от фонового патологического процесса.

[351] Оценка биомаркеров: для сердечных биомаркеров лаборатории должны указывать верхний референтный предел (ВРП). Если 99-й перцентиль верхнего

референсного предельного значения (ВРП) из соответствующей лаборатории, проводящей анализ, недоступно, следует использовать ВРП для некроза миокарда из данной лаборатории. Если 99-й процентиль ВРП или ВРП для некроза миокарда недоступно, в качестве ВРП следует использовать пороговое значение констатации ИМ для конкретной лаборатории. Лаборатории также могут сообщать как 99-й процентиль верхнего референсного предельного значения, так и пороговое значение констатации ИМ. Референсные предельные значения из лаборатории, проводящей анализ, предпочтительнее, чем референсные предельные значения, указанные изготовителем в инструкциях по проведению исследования. КК-МВ (креатинфосфокиназа-МВ) и тропонин являются предпочтительными, но КК может быть использована в отсутствие КК-МВ и тропонина. Для подтипов ИМ были обязательными оценки различных биомаркеров для КК, КК-МВ или тропонина. Конкретные критерии базировались на ВРП. В данном исследовании пациенты при обострениях могут обращаться в больницы, не являющихся исследовательскими центрами, нецелесообразно предписывать использование одного биомаркера или анализа, и местные результаты должны использоваться в качестве основы для подтверждения. Поскольку прогностическое значение различных типов инфарктов миокарда (например, перипроцедуральный инфаркт миокарда по сравнению со спонтанным инфарктом миокарда) может различаться, были сделаны рекомендации по оценке исходов для этих подгрупп пациентов по отдельности.

[352] Изменения на ЭКГ: изменения на ЭКГ можно использовать для обоснования или подтверждения ИМ. Свидетельством, подходящим для обоснования, могут быть ишемические изменения, а подтверждающей информацией могут быть новые зубцы Q.

[353] Критерии острой ишемии миокарда (в отсутствие гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) и блокады левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ)) включают:

Элевация ST: новая элевация ST в точке J в двух анатомически смежных отведениях с пороговыми значениями: $\geq 0,2$ мВ для мужчин ($> 0,25$ мВ для мужчин < 40 лет) или $\geq 0,15$ мВ для женщин в отведениях V2-V3 и/или $\geq 0,1$ мВ в других отведениях.

Депрессия ST и изменения зубца T, новая горизонтальная или нисходящая депрессия ST $\geq 0,05$ мВ в двух смежных отведениях; и/или новая инверсия T $\geq 0,1$ мВ в двух смежных отведениях.

[354] Приведенные выше критерии ЭКГ иллюстрируют закономерности, соответствующие ишемии миокарда. У пациентов с отклонениями биомаркеров от нормы считается, что меньшие отклонения ЭКГ от нормы могут представлять собой ишемический ответ и могут быть приняты в категорию отклоняющихся от нормы результатов ЭКГ.

[355] Критерии патологического зубца Q включают: любой зубец Q в отведениях V2-V3 $\geq 0,02$ секунды или комплекс QS в отведениях V2 и V3; зубец Q $\geq 0,03$ секунды и глубиной $\geq 0,1$ мВ или комплекс QS в отведениях I, II, aVL, aVF или V4-V6 в любых двух отведениях смежной группы отведений (I, aVL, V6; V4-V6; II, III и aVF); и зубец R 0,04 с в V1-V2 и отношение R/S > 1 с конкордантным положительным зубцом T при отсутствии

нарушения проводимости.

[356] Те же критерии используются для дополнительных отведений V7-V9 и для группировки отведений во фронтальной плоскости по Кабрера.

[357] Критерии перенесенного инфаркта миокарда включают: патологические зубцы Q, как определено выше; и зубец $R \geq 0,04$ секунды в V1-V2 и $R/S \geq 1$ с конкордантным положительным зубцом T при отсутствии нарушения проводимости.

[358] Подтипы инфаркта миокарда: в клинических исследованиях обычно сообщается о нескольких подтипах ИМ, каждый из которых определен ниже:

1. Спонтанный ИМ:

Обнаружение повышения и/или падения сердечных биомаркеров по крайней мере с одним значением выше ВРП с по меньшей мере одним из следующего:

Клиническая картина соответствует ишемии;

Свидетельства острой ишемии миокарда на ЭКГ;

Новые патологические зубцы Q;

Свидетельства новой потери жизнеспособного миокарда или нового отклонения регионарного движения стенки на визуализации; и/или

Свидетельства острого ИМ при вскрытии

Если биомаркеры повышены после перенесенного инфаркта, то спонтанный инфаркт миокарда определяется как одно из следующих:

Клиническая картина соответствует ишемии;

Свидетельства острой ишемии миокарда на ЭКГ;

Новые патологические зубцы Q;

Свидетельства новой потери жизнеспособного миокарда или нового отклонения регионарного движения стенки на визуализации; и/или

Свидетельства острого ИМ при вскрытии; и

Оба из следующего:

Свидетельства снижения значений сердечных биомаркеров (например, два образца с интервалом в 3-6 часов) до подозрения на ИМ (примечание: если биомаркеры увеличиваются или пик не достигается, то достоверный диагноз рецидивирующего ИМ обычно невозможен); и

$\geq 20\%$ увеличение (и $> \text{ВРП}$) тропонина или КК-МВ между измерениями, проведенными во время первоначального проявления и повторного взятия образца через 3-6 часов.

2. Инфаркт миокарда, связанный с чрескожным коронарным вмешательством: определяется по любому из следующих критериев. ИМ, связанный и возникающий в течение 48 часов после ЧКВ, с повышением значений сердечных биомаркеров до $> 5 \times 99$ -го перцентиля ВРП у пациентов с нормальными исходными значениями (≤ 99 -го перцентиля ВРП) или повышением значений [сердечного биомаркера] $\geq 20\%$, если исходные значения повышены и стабильны или падают. Для этой классификации также требуется по меньшей мере одно из следующего:

Симптомы, указывающие на ишемию миокарда (например, длительная ишемия $\geq$ 20 мин);

Новые ишемические изменения на ЭКГ или новая БЛНПГ;

Ангиографическая потеря проходимости основной коронарной артерии или боковой ветви, или стойкое замедление кровотока, отсутствие кровотока или эмболизация; и/или

Свидетельства новой потери жизнеспособного миокарда или нового отклонения регионарного движения стенки на визуализации.

3. Инфаркт миокарда, связанный с аортокоронарным шунтированием (АКШ): определяется по следующим критериям. Симптомы ишемии сердца не требовались, и данные были собраны таким образом, чтобы можно было провести анализ с использованием $\geq 20\%$ или $\geq 50\%$.

Повышение уровня биомаркеров в течение 48 часов после АКШ:

Тропонин или КК-МВ (предпочтительно) $> 10 \times 99$ -го перцентиля ВРП; и

Отсутствие свидетельств того, что сердечные биомаркеры были повышены до процедуры; или

Верны оба из следующего:

$\geq 50\%$ увеличение результата сердечного биомаркера; и

Свидетельства снижения значений сердечных биомаркеров (например, два образца с интервалом в 3-6 часов) до подозрения на ИМ; и

Верно одно из следующего:

Новые патологические зубцы Q сохраняются в течение 30 дней;

Новая стойкая БЛНПГ, не зависящая от ритма;

Ангиографически подтвержденная окклюзия нового шунта или нативной коронарной артерии. Другое осложнение в операционной, приводящее к потере миокарда; или

Свидетельства новой потери жизнеспособного миокарда на визуализации.

Свидетельства острого ИМ при вскрытии.

4. Тихий инфаркт миокарда: определяется следующим:

Отсутствие свидетельств острого инфаркта миокарда; и

Любой из следующих критериев:

Новые патологические зубцы Q. Рекомендуются подтверждающая ЭКГ при отсутствии клинических симптомов или инфаркта миокарда в анамнезе;

Свидетельства области потери жизнеспособного миокарда, которая истончена и неспособна сокращаться, при отсутствии неишемической причины, на визуализации; и/или

Свидетельства зажившего или заживающего ИМ при вскрытии.

[359] В случае исчезающих зубцов Q на последней ЭКГ определяют, имел ли место тихий инфаркт.

[360] Подклассификация инфаркта миокарда: универсальное определение ИМ

включает клиническую классификацию различных типов ИМ, электрокардиографические особенности и оценку по биомаркерам, определение каждого из которых приведено ниже.

[361] Клиническая классификация различных типов инфаркта миокарда включает следующее:

Тип 1: спонтанный инфаркт миокарда, связанный с ишемией из-за первичного коронарного события, такого как эрозия и/или разрыв бляшки, трещина или расслоение;

Тип 2: инфаркт миокарда, вторичный по отношению к ишемии, вызванный либо повышенным потреблением кислорода, либо уменьшением его поступления, например, спазм коронарной артерии, эмболия коронарных артерий, анемия, аритмия, артериальная гипертензия или артериальная гипотензия;

Тип 3: внезапная неожиданная сердечная смерть, включая остановку сердца, часто с симптомами, указывающими на ишемию миокарда, сопровождающимися предположительно новой элевацией ST или новой БЛНПГ, или свидетельством свежего тромба в коронарной артерии при проведении ангиографии и/или вскрытия, при этом смерть наступает до того, как можно было получить образцы крови, или до появления сердечных биомаркеров в крови;

Тип 4a: инфаркт миокарда, связанный с чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ);

Тип 4b: инфаркт миокарда, связанный с тромбозом стента, подтвержденным ангиографией или вскрытия;

Тип 4с: инфаркт миокарда, связанный с рестенозом внутри стента, обнаруженным с помощью ангиографии или вскрытия; и

Тип 5: инфаркт миокарда, связанный с АКШ.

[362] К электрокардиографическим особенностям относятся:

ИМ с элевацией сегмента ST (ИМпST). Дополнительные категории ИМпST включают: зубец Q, отсутствие зубца Q или неизвестный (нет ЭКГ или ЭКГ, не поддающаяся интерпретации);

ИМ без элевации сегмента ST (ИМбпST). Дополнительные категории ИМбпST могут включать: зубец Q, отсутствие зубца Q или неизвестный (нет ЭКГ или ЭКГ, не поддающаяся интерпретации); и

Неизвестный (нет ЭКГ или ЭКГ, не поддающаяся интерпретации).

[363] Все события, подтвержденные как ИМ, были классифицированы как ИМпST, ИМбпST или Неизвестный; при этом понимается, что значительная часть перипроцедурных событий (ЧКВ или АКШ) может иметь отсутствующую, неадекватную или не поддающуюся интерпретации документацию ЭКГ.

[364] По повышению биомаркера (согласно универсальному определению ИМ): величина повышения сердечного биомаркера может быть рассчитана как отношение пикового значения биомаркера, деленного на 99-й процентиль ВРП. Повышение уровня биомаркера может быть предоставлено для различных подтипов ИМ.

[365] Определение госпитализации при нестабильной стенокардии: нестабильная

стенокардия, требующая госпитализации, определяется как:

Ишемический дискомфорт (стенокардия или симптомы, которые считаются эквивалентными) продолжительностью ≥ 10 минут, возникающие в состоянии покоя или в ускоряющемся режиме с частыми эпизодами, связанными с прогрессирующим снижением переносимости физической нагрузки;

Вынужденная внеплановая госпитализация в течение 24 часов после возникновения самых последних симптомов. Госпитализация определяется как госпитализация в стационар или посещение отделения неотложной помощи, результатом которого является как минимум 24-часовое пребывание (или изменение даты, если время госпитализации/выписки недоступно); и

По меньшей мере одно из следующего:

Новые или ухудшающиеся изменения зубца ST или T на ЭКГ покоя (при отсутствии искажающих факторов, таких как БЛНПГ или ГЛЖ);

Преходящая элевация ST (продолжительностью < 20 минут): новая элевация ST в точке J в двух анатомически смежных отведениях с пороговыми значениями: $\geq 0,2$ мВ у мужчин ($> 0,25$ мВ у мужчин < 40 лет) или $\geq 0,15$ мВ у женщин в отведениях V2-V3 и/или $\geq 0,1$ мВ в других отведениях

Депрессия ST и изменения зубца T: новая горизонтальная или нисходящая депрессия ST $\geq 0,05$ мВ в двух смежных отведениях; и/или новая инверсия T $\geq 0,1$ мВ в двух смежных отведениях.

Однозначные свидетельства индуцибельной ишемии миокарда, продемонстрированные:

Ранняя положительная проба ЭКГ с физической нагрузкой, определяемая как элевация ST или депрессия ST на ≥ 2 мм до 5 МЕТ (метаболический эквивалент нагрузки); или по меньшей мере одно из следующего: стресс-эхокардиография (обратимое нарушение движения стенки); сцинтиграфия миокарда (обратимое нарушение перфузии); или МРТ (дефицит перфузии миокарда при фармакологическом стрессе).

Ангиографические доказательства нового или более серьезного поражения $\geq 70\%$ и/или тромба в эпикардальной коронарной артерии, который считают причиной симптомов/признаков ишемии миокарда; и

Необходимость процедуры коронарной реваскуляризации (ЧКВ или АКШ) для предполагаемого поражения(ий), вызвавшего острое состояние. Этот критерий будет соблюден, если реваскуляризация была предпринята во время внеплановой госпитализации или после перевода в другое учреждение, без промежуточной выписки;

Отрицательные сердечные биомаркеры и отсутствие свидетельств острого ИМ.

[366] Общие рекомендации включают:

[367] Эскалацию фармакотерапии для лечения ишемии, например, внутривенных нитратов или возрастающих дозировок β -адреноблокаторов, следует рассматривать как обоснование диагноза нестабильной стенокардии. Однако одного лишь типичного обращения в больницу и госпитализации с эскалацией фармакотерапии без каких-либо

дополнительных результатов, перечисленных в категории 3, будет недостаточно для подтверждения классификации в качестве госпитализации по поводу нестабильной стенокардии.

[368] Если пациенты были госпитализированы с подозрением на нестабильную стенокардию, и последующее тестирование выявило некардиальную или неишемическую этиологию, это событие не должно было регистрироваться как госпитализация по поводу нестабильной стенокардии. Возможные ишемические события, отвечающие критериям инфаркта миокарда, не должны быть подтверждены как нестабильная стенокардия.

[369] Плановая госпитализация или повторная госпитализация для проведения плановой реваскуляризации пациентов, которые не отвечали критериям нестабильной стенокардии, не должны рассматриваться как госпитализация по поводу нестабильной стенокардии. Например: госпитализация пациента со стабильной стенокардией напряжения для коронарной ангиографии и ЧКВ, вызванная положительным амбулаторным стресс-тестом, не должна рассматриваться как госпитализация по поводу нестабильной стенокардии; или повторная госпитализация пациента, отвечающего критериям нестабильной стенокардии, который был стабилизирован, выписан и впоследствии повторно госпитализирован для реваскуляризации, не является второй госпитализацией по поводу нестабильной стенокардии.

[370] Пациент, прошедший плановую катетеризацию, при которой была случайно обнаружена ишемическая болезнь сердца, и который впоследствии прошел коронарную реваскуляризацию, не должен был рассматриваться как отвечающий критериям госпитализации по поводу конечной точки нестабильной стенокардии.

[371] Транзиторная ишемическая атака: транзиторная ишемическая атака (ТИА) определена как преходящий эпизод (< 24 часов) неврологической дисфункции, вызванный очаговой ишемией головного, спинного мозга или сетчатки без острого инфаркта.

[372] Инсульт: инсульт определен как острый эпизод неврологической дисфункции, вызванный очаговым или глобальным повреждением сосудов головного, спинного мозга или сетчатки.

[373] Ишемический инсульт: ишемический инсульт определен как острый эпизод очаговой дисфункции головного, спинного мозга или сетчатки, вызванный инфарктом ткани центральной нервной системы. Кровоизлияние может быть следствием ишемического инсульта. В этой ситуации инсульт является ишемическим инсультом с геморрагической трансформацией, а не геморрагическим инсультом.

[374] Геморрагический инсульт: геморрагический инсульт определен как острый эпизод очаговой или глобальной церебральной или спинномозговой дисфункции, вызванный нетравматическим внутримозговым, внутримозговым или субарахноидальным кровоизлиянием. Однако микрокровоизлияния, наблюдаемые на T2-взвешенной МРТ, субдуральные и эпидуральные кровоизлияния не считаются геморрагическими инсультами.

[375] Инсульт неустановленной этиологии: инсульт неустановленной этиологии

определен как острый эпизод очаговой или глобальной неврологической дисфункции, вызванный предполагаемым повреждением сосудов головного, спинного мозга или сетчатки в результате кровоизлияния или инфаркта, но при этом недостаточно информации, чтобы можно было классифицировать его как ишемический или геморрагический.

[376] Инвалидизация вследствие инсульта: инвалидизацию вследствие инсульта следует измерять по надежной и действующей шкале во всех случаях, как правило, при каждом посещении и через 90 дней после события. Например, для выполнения этого требования может быть использована модифицированная шкала Рэнкина, приведенная ниже в таблице 13:

[377] Таблица 13. Шкала Рэнкина, используемая для оценки инвалидизации вследствие инсульта у пациентов

Балл	Инвалидизация
0	Никаких симптомов.
1	Несмотря на наличие симптомов заболевания, признаков инвалидизации нет; пациент может выполнять все привычные виды деятельности.
2	Незначительная инвалидизация; пациент не способен выполнять привычную деятельность в полном объеме, но посторонняя помощь в повседневной деятельности не требуется.
3	Умеренная инвалидизация; требуется помощь в повседневной деятельности; пациент способен ходить самостоятельно.
4	Выраженная инвалидизация; требуется помощь при ходьбе и в удовлетворении физиологических потребностей.
5	Тяжелая инвалидизация; пациент прикован к постели, страдает недержанием мочи и кала; требуется постоянный уход и помощь.
6	Пациент умер

[378] Дополнительные рекомендации: могут наблюдаться свидетельства повреждения сосудистой и центральной нервной системы без признанной неврологической дисфункции. Примеры включают микрокровоизлияние, тихий инфаркт и тихое кровотечение. Субдуральные гематомы представляют собой внутричерепные геморрагические события, а не инсульты. Разница между транзиторной ишемической атакой и ишемическим инсультом заключается в наличии инфаркта. Сохранение симптомов является приемлемым показателем острого инфаркта.

[379] Определение события сердечной недостаточности: определено как событие, отвечающее всем следующим критериям:

Пациент госпитализирован с первичным диагнозом СН;

Продолжительность пребывания пациента в больнице составляет не менее 24 часов (или изменение календарной даты, если время госпитализации и выписки недоступно);

Пациент демонстрирует задокументированные новые или ухудшающиеся симптомы из-за СН при поступлении, включая по меньшей мере одно из следующего: одышка (одышка при физической нагрузке, одышка в покое, одышка в положении лежа, ночная пароксизмальная одышка), снижение переносимости физической нагрузки, утомляемость или другие симптомы ухудшения перфузия органов-мишеней или перегрузка объемом (должны быть указаны и описаны в протоколе);

У пациента имеется объективное свидетельство новой или ухудшающейся СН, состоящее как минимум из двух результатов физикального обследования или одного результата физикального обследования и как минимум одного лабораторного критерия), включая:

Результаты физикального обследования, которые, как считают, связаны с сердечной недостаточностью, включая новые или ухудшенные: периферический отек, увеличивающееся вздутие живота или асцит (при отсутствии первичного заболевания печени), S₃-галоп, клинически значимое или быстрое увеличение массы тела, которое, как считают, связано с задержкой жидкости; или

Лабораторные свидетельства новой или ухудшающейся СН, если они получены в течение 24 часов после обращения, включая: повышение концентрации натрийуретического пептида В-типа (BNP)/N-концевого про-BNP (NT-proBNP) в соответствии с декомпенсацией сердечной недостаточности (например, BNP > 500 пг/мл или NT-proBNP > 2000 пг/мл). У пациентов с хронически повышенным уровнем натрийуретических пептидов следует отметить значительное повышение относительно исходного уровня, свидетельства легочного застоя по данным рентгенологического исследования, или свидетельства клинически значимого повышенного давления наполнения левого или правого желудочка или низкого сердечного выброса по результатам неинвазивной или инвазивной диагностики. Например, эхокардиографические критерии могут включать: E/e' > 15 или D-преобладающий характер притока в легочную вену, полнокровная нижняя полая вена с минимальным коллапсом на вдохе или уменьшение минутного хода выносящего тракта левого желудочка (LVOT) (интеграл линейной скорости [TVI]) ИЛИ катетеризация правых отделов сердца, демонстрирующая давление заклинивания в легочных капиллярах (давление окклюзии легочной артерии) $\geq$ 18 мм рт. ст., центральное венозное давление $\geq$ 12 мм рт. ст. или сердечный индекс $< 2,2$ л/мин/м².

Пациент получает начало или усиление лечения, специально предназначенного для СН, включая по меньшей мере одно из следующего: значительное усиление пероральной диуретической терапии, внутривенное введение диуретических, инотропных или сосудорасширяющих препаратов, или механическое или хирургическое вмешательство. Механическое или хирургическое вмешательство, включая механическую поддержку кровообращения (например, внутриаортальную баллонную контрпульсацию, вспомогательную желудочковую систему) и/или механическое удаление жидкости (например, ультрафильтрация, гемофильтрация, диализ).

[380] Новая сердечная недостаточность/сердечная недостаточность, не требующая госпитализации: определена как событие, отвечающее всем из следующих требований: пациенту необходимо экстренное внеплановое посещение офиса/клиники или отделения неотложной помощи для первичного диагноза СН, но он не соответствует критериям для госпитализации по поводу СН; все признаки и симптомы госпитализации по поводу СН должны быть удовлетворены, как определено выше в разделе «Госпитализация при сердечной недостаточности»; и пациент получает начало или усиление лечения, специально предназначенного для СН, как подробно описано в предыдущем разделе, за исключением пероральной терапии диуретиками, которой было недостаточно.

Определения интервенционной кардиологии

[381] Клинические определения:

[382] Реваскуляризация целевого поражения по клиническим показаниям: реваскуляризация проводится по клиническим показаниям, если диаметр стеноза целевого поражения составляет $> 50\%$ по данным количественной коронарной ангиографии (QCA), и у субъекта имеется клиническая или функциональная ишемия, которую нельзя объяснить другим поражением нативных коронарных артерий или сосудистого шунта. Клиническая или функциональная ишемия включает любое из следующего: стенокардия в анамнезе, предположительно связанная с сосудом-мишенью; объективные признаки ишемии в покое (электрокардиографические изменения) или во время теста с физической нагрузкой (или его эквивалента), предположительно связанные с сосудом-мишенью; и отклоняющиеся от нормы результаты любого инвазивного функционального диагностического теста (например, резерв коронарного кровотока [CFR] или частичный резерв кровотока [FFR]).

[383] Нецелевое поражение и реваскуляризация нецелевого поражения: поражение, для которого реваскуляризация не проводится, или при котором реваскуляризация выполняется с использованием не связанного с исследованием устройства, соответственно.

[384] Нецелевой сосуд и реваскуляризация нецелевого сосуда: сосуд, для которого реваскуляризация не проводится, или при котором реваскуляризация выполняется с использованием не связанного с исследованием устройства, соответственно.

[385] Статус чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) включает:

Плановый: процедура может выполняться амбулаторно или во время последующей госпитализации без значительного риска инфаркта миокарда (ИМ) или смерти. Для стабильных стационарных пациентов процедура выполняется во время этой госпитализации для удобства и простоты планирования, а НЕ потому, что клиническая ситуация пациента требует проведения процедуры до выписки.

Экстренная: процедура должна выполняться в стационаре и до выписки из-за серьезных опасений, что существует риск ишемии миокарда, ИМ и/или смерти. Пациенты, находящиеся в амбулаторных условиях или в отделении неотложной помощи в то время, когда запрашивается катетеризация сердца, могут потребовать госпитализации на

основании их клинической картины.

Неотложная: процедура должна быть выполнена как можно скорее из-за серьезных опасений, что продолжающаяся ишемия миокарда и/или ИМ могут привести к смерти. «Как можно скорее» относится к пациенту с достаточной степенью неотложности, чтобы можно было отменить запланированный прием пациента, чтобы выполнить эту процедуру немедленно в следующее доступное временное окно в рабочее время, или можно было бы вызвать дежурную группу, если бы это произошло во время в нерабочее время.

«Резервная»: процедура проводится после исчерпания всех остальных вариантов лечения. Пациент находится в кардиогенном шоке, когда начинается ЧКВ (то есть момент, когда первый проводочный проводник или интракоронарное устройство вводится в коронарную артерию или обходной шунт с целью механической реваскуляризации) или в течение последних десяти минут до начала процедуры или во время диагностической части процедуры, пациент также получил непрямой массаж сердца или находился на непредвиденной поддержке кровообращения (например, внутриаортальной баллонной контрпульсации, экстракорпоральной механической оксигенации или сердечно-легочной поддержке).

[386] Чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ): установка проводочного проводника для ангиопластики, баллона или другого устройства (например, стента, атерэктомического катетера, устройства для доставки брахитерапии или тромбэктомического катетера) в нативную коронарную артерию или обходной шунт коронарной артерии с целью механической коронарной реваскуляризации. При оценке степени тяжести поражения коронарных артерий с использованием внутрисосудистого ультразвукового исследования, CFR или FFR введение проводочного проводника не считалось ЧКВ.

[387] Определения вмешательства на периферических сосудах:

[388] Определение вмешательства на периферических сосудах: вмешательство на периферических сосудах - это хирургическая процедура с использованием катетера или открытой хирургической операции, предназначенная для улучшения периферического артериального или венозного кровообращения или иной модификации или коррекции сосудистых каналов. Процедуры могут включать, не ограничиваясь перечисленным, баллонную ангиопластику, стентирование, тромбэктомию, эмболэктомию, атерэктомию, устранение расслоения, устранение аневризмы, лечение диализных каналов, размещение различных устройств, внутрисосудистый тромболизис или другие фармакотерапии, а также открытое хирургическое шунтирование или коррекцию. Обычно намерение выполнить *чрескожное* вмешательство на периферических сосудах относится к введению проводочного проводника в периферическую артерию или вену. Целевой сосуд(ы) и тип процедуры реваскуляризации (например, хирургическое шунтирование, тромбэктомия, эндартерэктомия, чрескожная ангиопластика, стентирование, тромбоземболэктомия и тромболизис) должны быть указаны и зарегистрированы. Для простоты это определение применяется к экстракраниальной сонной артерии и другим внесердечным артериям и

венам и исключает внутричерепные сосуды и лимфатические сосуды.

[389] Статус процедуры включает:

Внеплановый: внеплановые процедуры включают неотложные и экстренные процедуры. Внеплановая процедура - это процедура, которая выполняется без промедления, поскольку существует клинический консенсус о том, что процедура должна быть проведена в ближайшее время. Внеплановые процедуры подразумевают степень нестабильности пациента, неотложность заболевания или нестабильность угрожающего жизни поражения.

Неотложный: процедура, которая выполняется немедленно из-за острого характера заболевания (например, острая ишемия конечностей, острое расслоение аорты) и повышенной тяжести или смертности, связанной с временной задержкой в лечении.

Экстренный: экстренная процедура - это процедура, которая не является неотложной, но требует оперативного выполнения (≤ 24 часов) (например, у пациента, состояние которого было стабилизировано после начального лечения острой ишемии конечностей, и существует клинический консенсус о том, что определяемая процедура должна произойти в течение следующих 24 часов).

Плановый: плановая процедура - это процедура, которая запланирована и проводится пациенту со стабильным заболеванием или пациенту, в случае которого нет неотложности и/или повышенной тяжести или смертности, связанных с запланированной процедурой.

[390] Определение любой процедуры реваскуляризации: любая реваскуляризация включает любое вмешательство на артериальных сосудах, проводимое для лечения ишемии или предотвращения серьезных ишемических событий, включая чрескожное или хирургическое вмешательство на коронарных, периферических или сонных артериях. Устранение аневризмы, устранение расслоения, артериовенозная фистула или установка или ремонт трансплантата, или вмешательство на почечной артерии для лечения артериальной гипертензии или почечной дисфункции не включены.

[391] Определение сердечной аритмии, требующей госпитализации: аритмия, которая приводит к госпитализации (≥ 24 часов) во время или в течение 24 часов после прекращения последнего эпизода для лечения, либо требует продолжения госпитализации для лечения, включая любое из следующего:

Предсердная аритмия - фибрилляция предсердий, трепетание предсердий, наджелудочковая тахикардия, требующая кардиоверсии, медикаментозной терапии или сохраняется более 1 минуты;

Желудочковая аритмия - желудочковая тахикардия или фибрилляция желудочков, требующая кардиоверсии и/или внутривенных антиаритмических препаратов; и/или

Брадиаритмия - АВ-блокада высокого уровня (определяемая как АВ-блокада третьей степени или АВ-блокада второй степени), узловой или желудочковый ускользящий ритм или тяжелая синусовая брадикардия (обычно с ЧСС < 30 ударов в минуту). Брадикардия требует временной или постоянной кардиостимуляции.

[392] Определение остановки сердца (внезапной сердечной смерти): внезапная, неожиданная смерть из-за прекращения механической деятельности сердца, подтвержденная отсутствием обнаружимого пульса, невосприимчивостью и апноэ (или агональным, затрудненным дыханием) предполагаемой сердечной этиологии. Предполагается, что остановка сердца является сердечной (т. е. связанной с болезнью сердца), если это вероятно, на основании доступной информации, включая медицинскую карту и данные вскрытия. Остановка сердца далее подразделяется на: засвидетельствованную, возникшую в течение 60 минут с момента начала новых симптомов при отсутствии ясной причины, помимо сердечно-сосудистой; или незасвидетельствованную, в течение 24 часов после наблюдения пациента живым при отсутствии ранее существовавших других причин смерти, не связанных с сердечно-сосудистым заболеванием;

[393] Некардиальные причины остановки сердца, такие как передозировка наркотиками, самоубийство, утопление, гипоксия, потеря крови, нарушение мозгового кровообращения, субарахноидальное кровоизлияние или травма, не должны присутствовать.

[394] Определение реанимированной остановки сердца: реанимированная остановка сердца имеет место при восстановлении как организованной электрической активности, так и организованной механической активности, приводящим к восстановлению спонтанного кровообращения (определяется как задокументированное наличие измеримого пульса и артериального давления в любое время после начала реанимационных мероприятий).

[395] Критерии диагностики метаболического синдрома: диагностика метаболического синдрома требует наличия трех из следующих пяти конкретных компонентов с использованием следующих критериев с граничными значениями параметров, как определено в таблице 1 и перечислено ниже, и граничными значениями окружности талии, дополнительно определяемыми по таблице 14.

Окружность талии ≥ 35 дюймов (88 см) для всех женщин и мужчин азиатского, испанского или латиноамериканского происхождения, и окружность талии ≥ 40 дюймов (102 см) для всех остальных мужчин;

Повышенные ТГ (ТГ ≥ 150 мг/дл);

Пониженный ХС ЛПВП (ХС ЛПВП < 40 мг/дл для мужчин; ХС ЛПВП < 50 мг/дл для женщин);

Повышенное артериальное давление (систолическое ≥ 130 мм рт. ст. и/или диастолическое ≥ 85 мм рт. ст., или антигипертензивная терапия с историей гипертензии; и

Повышенный уровень глюкозы натощак (глюкоза натощак ≥ 100 мг/дл или медикаментозная терапия повышенного уровня глюкозы.

[396] Таблица 14. Текущие рекомендуемые граничные значения окружности талии для абдоминального ожирения по организациям и популяции.

Организация	Популяция	Граничное значение окружности
-------------	-----------	-------------------------------

	(референсная)	тали	
		Мужчины (см)	Женщины (см)
IDF (4)	Европеоидная	≥ 94	≥ 80
ВОЗ (7)	Белые европейцы	≥ 94 (повышенный риск)	≥ 80
		≥ 102 (еще более высокий риск)	≥ 88
АНА/NHLBI (АТР III)*	США	≥ 102	≥ 88
Министерство здравоохранения Канады	Канада	≥ 102	≥ 88
Европейские ассоциации по сердечно-сосудистым заболеваниям	Европейцы	≥ 102	≥ 88
IDF	Азиаты (включая японцев)	≥ 90	≥ 80
ВОЗ	Азиаты	≥ 90	≥ 80
Японское сообщество по борьбе с ожирением	Японцы	≥ 85	≥ 90
Совместная рабочая группа	Китай	≥ 85	≥ 80
IDF	Средний Восток, средиземноморье	≥ 94	≥ 80
IDF	Африка к югу от Сахары	≥ 94	≥ 80
IDF	Этническое население Центральной и Южной Америки	≥ 90	≥ 80

IDF=Международная федерация диабета; ВОЗ=Всемирная организация здравоохранения; АНА/NHLBI (АТР III) = Американская кардиологическая ассоциация/Национальный институт сердца, легких и крови, III доклад группы экспертов по лечению взрослых; *Последние рекомендации АНА/NHLBI по метаболическому синдрому признают повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний и диабета при граничных значениях окружности талии ≥ 94 см у мужчин и ≥ 80 см у женщин и определяют их как необязательные граничные точки для лиц или групп населения с повышенной инсулинорезистентностью.

[398] В данном исследовании на основе наступления событий было подсчитано, что потребуется приблизительно 1612 подтвержденных первичных конечных точек, чтобы обеспечить 90% статистическую мощность для выявления на 15% более низкого риска развития основной комбинированной конечной точки в группе AMR101, чем в группе плацебо. Это привело к расчетному размеру выборки примерно 7990 пациентов для достижения количества первичных конечных точек. Первичный анализ эффективности основывался на времени от рандомизации до первого возникновения любого компонента первичной комбинированной конечной точки. Если относительное снижение риска при введении AMR101 в первичной конечной точке было значимым (конечный двусторонний альфа-уровень=0,0437; определяется по границам О'Брайена-Флеминга, созданным с использованием альфа-затратной функции Лана-ДеМетса после учета двух предварительно заданных в протоколе промежуточных анализов эффективности), в иерархическом порядке ключевые вторичные конечные точки и другие предварительно заданные вторичные конечные точки должны были быть протестированы на том же конечном альфа-уровне 0,0437. Все первичные анализы эффективности следовали принципу назначенного лечения. HR и 95% ДИ были получены с использованием модели пропорциональных рисков Кокса с лечением в качестве ковариаты и стратифицированы по категории СС риска, географическому региону и применению эзетимиба. Логранговые Р-значения были получены из анализа Каплана-Мейера, стратифицированного по трем факторам рандомизации, для оценки времени возникновения событий в двух группах лечения.

[399] **Результаты**

[400] **Распределение пациентов:** распределение пациентов по группам лечения изображено на фиг. 2. Всего скрининг прошло 19 212 пациентов, из которых 8 179 (43%) прошли рандомизацию. На момент блокировки базы данных жизненное состояние было доступно в 99,8%; 152 (1,9%) пациента не завершили заключительные посещения для исследования и 578 (7,1%) пациентов отказались от согласия. **Демографические данные и исходные характеристики заболевания:** среди пациентов, прошедших рандомизацию, 70,7% были включены на основе вторичной профилактики (т. е. у пациентов было диагностированное сердечно-сосудистое заболевание) и 29,3% - для первичной профилактики (т. е. пациенты имели сахарный диабет и по меньшей мере один дополнительный фактор риска). Медианный возраст составлял 64 года, 28,8% составляли женщины и 38,5% были из США. На исходном уровне средний уровень холестерина ЛПНП составлял 75,0 мг/дл, холестерина ЛПВП - 40,0 мг/дл, а триглицеридов - 216,0 мг/дл. Характеристики пациентов на исходном уровне представлены ниже в таблице 16.

[401] Таблица 16. Демографические данные и информация о рандомизации со стратификацией для популяции ИТТ

	Икозапента этил (N=4089)	Плацебо (N=4090)
Возраст (лет), медиана (Q1-Q3)	64,0 (57,0-69,0)	64,0 (57,0-69,0)

Женщины, (n %)	1162 (28,4%)	1195 (29,2%)
Не являющиеся белыми, (n %)	398 (9,7%)	401 (9,8%)
Возраст ≥ 65 лет, n (%)	1857 г. (45,4%)	1906 (46,6%)
Мужчины, n (%)	2927 (71,6%)	2895 (70,8%)
Белые, n (%) ^[1]	3691 (90,3%)	3688 (90,2%)
ИМТ (кг/м ²), медиана (Q1-Q3)	30,8 (27,8-34,5)	30,8 (27,9-34,7)
ИМТ ≥ 30 (кг/м ²), n (%)	2331 (57,0%)	2362 (57,8%)
Географический регион, n (%)		
Западный ^[2]	2906 (71,1%)	2905 (71,0%)
Восточная Европа ^[3]	1053 (25,8%)	1053 (25,7%)
Азиатско-Тихоокеанский регион ^[4]	130 (3,2%)	132 (3,2%)
Категория СС риска, n (%)		
Вторичная профилактика	2892 (70,7%)	2893 (70,7%)
Первичная профилактика	1197 (29,3%)	1197 (29,3%)
Применение эзетимиба, n (%)	262 (6,4%)	262 (6,4%)
Интенсивность терапии статинами, n (%)		
Низкая	254 (6,2%)	267 (6,5%)
Умеренная	2533 (61,9%)	2575 (63,0%)
Высокая	1290 (31,5%)	1226 (30,0%)
Отсутствует	12 (0,3%)	22 (0,5%)
Сахарный диабет, n (%)		
Диабет I типа	27 (0,7%)	30 (0,7%)
Диабет II типа	2367 (57,9%)	2363 (57,8%)
Отсутствие диабета на исходном уровне	1695 (41,5%)	1694 (41,4%)
Данные отсутствуют	0	3 (0,1%)
вчСРБ (мг/л), медиана (Q1-Q3)	2,2 (1,1-4,5)	2,1 (1,1-4,5)
Триглицериды (мг/дл), медиана (Q1-Q3)	216,5 (176,5-272,0)	216,0 (175,5-274,0)

ХС ЛПВП (мг/дл), медиана (Q1-Q3)	40,0 (34,5-46,0)	40,0 (35,0-46,0)
ХС ЛПНП (мг/дл), медиана (Q1-Q3)	74,0 (61,5-88,0)	76,0 (63,0-89,0)
Категория по триглицеридам		
<150 мг/дл	412 (10,1%)	429 (10,5%)
от 150 до < 200 мг/дл	1193 (29,2%)	1191 (29,1%)
≥ 200 мг/дл	2481 (60,7%)	2469 (60,4%)
Триглицериды ≥ 200 мг/дл и ХС ЛПВП ≤ 35 мг/дл	823 (20,1%)	794 (19,4%)
ЕРА (мкг/мл), медиана (Q1-Q3)	26,1 (17,1-40,1)	26,1 (17,1-39,9)
Как правило, значение на исходном уровне определено как последнее не пропущенное измерение, полученное до рандомизации. Использовали значение ХС ЛПНП на исходном уровне, полученное с помощью препаративного ультрацентрифугирования, если только это значение не отсутствовало. Если значение ХС ЛПНП, полученное препаративным ультрацентрифугированием, отсутствовало, то использовали другое значение ХС ЛПНП с приоритетом для значений, полученных из прямых измерений ХС ЛПНП, за которыми следовал ХС ЛПНП, полученный по формуле Фридвальда (только для пациентов с ТГ < 400 мг/дл), и, наконец, ХС ЛПНП, полученный с использованием расчета, опубликованного исследователями из Университета Джонса Хопкинса. 22 При посещении 1 и посещении 1.1 использовали напрямую измеренный уровень ХС ЛПНП, если во время этого посещения ТГ >400 мг/дл. При всех оставшихся посещениях ХС ЛПНП посредством прямого измерения ХС-ЛПНП или препаративного ультрацентрифугирования, если во время этого посещения ТГ >400 мг/дл. Для всех других липидных и липопротеиновых маркерных параметров, где это возможно, исходный уровень был получен как среднее арифметическое значения для посещения 2 (день 0) и значения для предыдущего посещения 1 (или посещения 1.1). Если было доступно только одно из этих значений, в качестве значения на исходном уровне использовалось единственное доступное значение. Единственным значимым межгрупповым различием на исходном уровне с $p < 0,05$ был ХС ЛПНП ($p=0,03$). [1] Раса, о которой сообщили исследователи. [2] Западный регион включает Австралию, Канаду, Нидерланды, Новую Зеландию, США и Южную Африку. [3] Восточноевропейский регион включает Польшу, Румынию, Российскую Федерацию и Украину. [4] Азиатско-Тихоокеанский регион включает Индию.		

[402] Медианная продолжительность последующего наблюдения составила 4,9 года, максимальная - 6,2 года. Медианное изменение триглицеридов с исходного уровня до одного года составило- 18,3% (-39,0 мг/дл) в группе AMR101 и+2,2% (4,5 мг/дл) в группе плацебо; медиана снижения относительно исходного уровня (по оценке с использованием подхода Ходжеса-Лемана) была на 19,7% больше в группе AMR101, чем в группе плацебо (снижение больше на 44,5 мг/дл [0,50 ммоль/л]; $P<0,001$). Медианное изменение уровня холестерина ЛПНП по сравнению с исходным уровнем было увеличено на 3,1% (2,0 мг/дл [0,05 ммоль/л]) в группе AMR101 и на 10,2% (7,0 мг/дл [0,18 ммоль/л])

в группе плацебо - увеличение на 6,6% (5,0 мг/дл [0,13 ммоль/л]) меньше для AMR101, чем для плацебо ($P < 0,001$).

[403] Анализ первичной комбинированной конечной точки:

[404] Всего было подтверждено 1606 первых событий первичной конечной точки. На фиг. 3А показаны кривые событий Каплана-Мейера для первичной конечной точки эффективности для времени до первого наступления смерти от сердечно-сосудистого заболевания, нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта, коронарной реваскуляризации или нестабильной стенокардии в группах AMR101 и плацебо со вставкой, показывающей данные на увеличенной оси у. Все пациенты были включены в анализ, и для пациентов, испытавших более одного типа событий конечной точки, были подсчитаны первые возникновения этих событий в каждом типе событий. Первичная конечная точка, показанная на фиг. 3А, наблюдалась у 17,2% пациентов с AMR101 по сравнению с 22,0% пациентов, получавших плацебо (HR, 0,75; 95% ДИ, 0,68-0,83; $P < 0,001$) для абсолютного снижения риска (AAR) на 4,8% (95% ДИ, 3,1-6,5%) и числа пролеченных больных на одного излеченного (NNT), равного 21 (95% ДИ, 15-33) за медианный период последующего наблюдения 4,9 года. Точно так же на фиг. 3В показаны оценки Каплана-Мейера кумулятивной частоты первичных комбинированных конечных точек с течением времени. Существенно то, что на фиг. 3В указано 25% относительное снижение риска для первичной комбинированной конечной точки в течение 5 лет.

[405] На фиг. 4 перечислены отдельные компоненты первичной конечной точки, проанализированные как время до первого события каждой отдельной конечной точки. Сначала на фиг. 4 показаны HR и 95% ДИ для события первичной комбинированной конечной точки (время до первого возникновения любого из смерти от сердечно-сосудистого заболевания, нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта, коронарной реваскуляризации или нестабильной стенокардии). Под фиг. 4 отдельно показаны HR и 95% ДИ для времени до первого возникновения каждого типа отдельного события, являющегося компонентом первичной конечной точки, независимо от того, вносят ли он вклад в событие первичной комбинированной конечной точки, или нет.

[406] Анализ ключевых вторичных конечных точек:

[407] На фиг. 5А показаны кривые событий Каплана-Мейера для ключевой вторичной конечной точки эффективности для времени до первого наступления смерти от сердечно-сосудистого заболевания, нефатального инфаркта миокарда или нефатального инсульта в группах AMR101 и плацебо со вставкой, показывающей данные на увеличенной оси у. Все пациенты были включены в анализ, и для пациентов, испытавших более одного типа событий конечной точки, были подсчитаны первые возникновения этих событий в каждом типе событий. Ключевая вторичная конечная точка эффективности, как показано на фиг. 5А, наблюдалась у 11,2% пациентов с AMR101 по сравнению с 14,8% пациентов, получавших плацебо (HR, 0,74, 95% ДИ 0,65-0,83, $P < 0,001$) для абсолютного снижения риска на 3,6% (95% ДИ 2,1-5,0%) и числа пролеченных больных на одного излеченного, равного 28 (95% ДИ 20-47) за медианный период последующего наблюдения

4,9 года. Точно так же на фиг. 5В показаны оценки Каплана-Мейера кумулятивной частоты ключевых вторичных комбинированных конечных точек с течением времени. Существенно то, что на фиг. 5В указано 26% относительное снижение риска для ключевой вторичной комбинированной конечной точки в течение 5 лет.

[408] Анализ предварительно заданных подгрупп

[409] Первичные исходы эффективности в выбранных предварительно заданных подгруппах показаны на фиг. 6 и 7 с соответствующими HR и 95% ДИ для первичной конечной точки эффективности для времени до первого наступления смерти от сердечно-сосудистого заболевания, нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта, коронарной реваскуляризации или нестабильной стенокардии в выбранных предварительно заданных подгруппах в группах AMR101 и плацебо. Ключевые вторичные исходы эффективности в выбранных предварительно заданных подгруппах показаны на фиг. 8 и 9 с соответствующими HR и 95% ДИ для ключевой вторичной конечной точки эффективности для времени до первого наступления смерти от сердечно-сосудистого заболевания, нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта, коронарной реваскуляризации или нестабильной стенокардии в выбранных предварительно заданных подгруппах в группах AMR101 и плацебо. Существенно то, что на фиг. 6-9 показано, что исходные уровни триглицеридов у субъекта (например, ≥ 150 в сравнении с < 150 мг/дл или ≥ 200 или < 200 мг/дл) не влияли на первичные или ключевые вторичные конечные точки эффективности.

[410] Этот вывод дополнительно подтверждается комбинацией фиг. 10А и 10В, которые демонстрируют, что достижение уровней триглицеридов во время лечения выше или ниже 150 мг/дл в течение одного года не влияло на эффективность AMR101 по сравнению с плацебо. В частности, на фиг. 10А и 10В показаны первичные и ключевые вторичные конечные точки по достигнутому уровню триглицеридов (например, выше или ниже 150 мг/дл) через 1 год (например, пациенты с уровнем триглицеридов выше или ниже 150 мг/дл через 1 год получения AMR101). На фиг. 10А представлены кривые Каплана-Мейера для первичной конечной точки для времени до первого наступления смерти от сердечно-сосудистого заболевания, нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта, коронарной реваскуляризации или нестабильной стенокардии в группе лечения AMR101 для пациентов с достигнутыми уровнями триглицеридов, и группе плацебо через 1 год. И напротив, на фиг. 10В представлены кривые событий Каплана-Мейера для ключевой вторичной конечной точки для времени до первого наступления смерти от сердечно-сосудистого заболевания, нефатального инфаркта миокарда или нефатального инсульта в группе лечения AMR101 для пациентов с достигнутыми уровнями триглицеридов, и группе плацебо через 1 год. Важно отметить, что на фиг. 10А и 10В показано, что независимо от уровней триглицеридов у субъекта через 1 год, у субъекта наблюдалось статистически значимое сокращение времени до первого наступления смерти от сердечно-сосудистого заболевания, нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта, коронарной реваскуляризации или

нестабильной стенокардии. Достижение уровней триглицеридов 150 мг/дл или выше или ниже 150 мг/дл через 1 год после рандомизации также не влияли на эффективность AMR101 по сравнению с плацебо в отношении первичной или ключевой вторичной конечной точки эффективности. В апостериорном анализе никакой существенной разницы в пользу AMR101 по сравнению с плацебо не наблюдалось по отношению к первичной конечной точке в зависимости от того, имели ли пациенты, получавшие плацебо, повышение уровней холестерина ЛПНП через 1 год или не имели каких-либо изменений или имели снижение уровней холестерина ЛПНП.

[411] На фиг. 11 показано предварительно заданное иерархическое тестирование конечных точек; за исключением последней иерархической вторичной конечной точки смерти от любой причины (также называемой общей смертностью), AMR101 значительно снижал все другие индивидуальные и комбинированные конечные точки ишемии, включая смерть от сердечно-сосудистого заболевания (4,3% против 5,2%; HR 0,80; 95% ДИ, 0,66-0,98; P=0,03). Общая смертность составила 6,7% против 7,6% (HR 0,87; 95% ДИ, 0,74-1,02; P=0,09) в группах AMR101 и плацебо, соответственно. Для каждой из предварительно заданных конечных точек на фиг. 11, икозапента этил 4 г в сутки обеспечивает RRR (относительное снижение риска) 25% для первичной комбинированной конечной точки, 26% для вторичной комбинированной конечной точки, 25% для комбинации смерти от сердечно-сосудистого заболевания или нефатального инфаркта миокарда, 31% для фатального или нефатального инфаркта миокарда, 35% для экстренной или неотложной реваскуляризации, 20% для смерти от сердечно-сосудистого заболевания, 32% для госпитализации по поводу нестабильной стенокардии, 28% для фатального или нефатального инсульта, 23% снижение комбинации общей смертности, нефатального инфаркта миокарда или нефатального инсульта, и, наконец, 13% снижение общей смертности.

[412] Результаты для выбранных третичных исходов показаны в таблице 17. Третичная конечная точка, подтвержденная внезапная сердечная смерть, составляла 2,1% против 1,5% (HR 0,69; 95% ДИ, 0,50-0,96).

[413] Таблица 17. Выбранные предварительно заданные подтвержденные третичные конечные точки

Третичная конечная точка	Икозапента этил кол-	Плацебо кол-во/общее	HR (95% ДИ)
	во/общее кол-во (%)	кол-во (%)	
Первичная конечная точка у пациентов с диабетом на исходном уровне	433/2394 (18,1%)	536/2393 (22,4%)	0,77 (0,68, 0,87)
Новая сердечная недостаточность	169/4089 (4,1%)	176/4090 (4,3%)	0,95 (0,77, 1,17)

Новая сердечная недостаточность, требующая госпитализации	141/4089 (3,4%)	144/4090 (3,5%)	0,97 (0,77, 1,22)
Транзиторная ишемическая атака	64/4089 (1,6%)	48/4090 (1,2%)	1,32 (0,91, 1,92)
Ампутация вследствие ЗПС	22/4089 (0,5%)	21/4090 (0,5%)	1,04 (0,57, 1,89)
Реваскуляризация сонной артерии	31/4089 (0,8%)	26/4090 (0,6%)	1,18 (0,70, 1,98)
Коронарная реваскуляризация	376/4089 (9,2%)	544/4090 (13,3%)	0,66 (0,58, 0,76)
Неотложная реваскуляризация	41/4089 (1,0%)	65/4090 (1,6%)	0,62 (0,42, 0,92)
Экстренная реваскуляризация	181/4089 (4,4%)	268/4090 (6,6%)	0,66 (0,54, 0,79)
Плановая реваскуляризация	194/4089 (4,7%)	278/4090 (6,8%)	0,68 (0,57, 0,82)
Резервная реваскуляризация	0/4089 (0,0%)	2/4090 (0,0%)	0,00 (0,00, -)
Сердечные аритмии, требующие госпитализации на срок $\geq$ 24 часов	188/4089 (4,6%)	154/4090 (3,8%)	1,21 (0,97, 1,49)

Остановка сердца	22/4089 (0,5%)	42/4090 (1,0%)	0,52 (0,31, 0,86)
Внезапная сердечная смерть	61/4089 (1,5%)	87/4090 (2,1%)	0,69 (0,50, 0,96)
Ишемический инсульт	80/4089 (2,0%)	122/4090 (3,0%)	0,64 (0,49, 0,85)
Геморрагический инсульт	13/4089 (0,3%)	10/4090 (0,2%)	1,28 (0,56, 2,93)
Впервые выявленный диабет ^[1]	65/1695 (3,8%)	63/1697 (3,7%)	1,04 (0,73, 1,47)

[1] Пациенты с диабетом на исходном уровне исключены из этого анализа конечных точек.

[414] Анализ дополнительных биомаркеров с исходного уровня:

[415] Влияние на дополнительные биомаркеры по прошествии 1 года показано в таблице 18.

[416] Таблица 18. Влияние на биомаркеры от исходного уровня до 1 года

Биомаркер	Икозапента этил (N=4089) Медиана		Плацебо (N=4090) Медиана		Медиана между групповыми различиями через 1 год		
	Исходн ый уровень	1 год	Исходн ый уровень	1 год	Абсолютно е изменение относитель но исходного уровня	% Изменения относитель но исходного уровня	% Изменен ия Р- значение
Триглицериды (мг/дл)	216,5	175,0	216,0	221,0	-44,5	-19,7	<0,0001
ХС не-ЛПВП (мг/дл)	118,0	113,0	118,5	130,0	-15,5	-13,1	<0,0001
ХС ЛПНП (мг/дл)	74,5	77,0	76,0	84,0	-5,0	-6,6	<0,0001

ХС ЛПВП (мг/дл)	40,0	39,0	40,0	42,0	-2,5	-6,3	<0,0001
апоВ (мг/дл)	82,0	80,0	83,0	89,0	-8,0	-9,7	<0,0001
вчСРБ (мг/л)	2,2	1,8	2,1	2,8	-0,9	-39,9	<0,0001
ЕРА (мкг/мл)	26,1	144, 0	26,1	23,3	114,9	358,8	<0,0001

[417] Эффекты на липиды, липопротеины и маркеры воспаления с течением времени для популяции ИТТ показаны в таблице 19.

[418] Таблица 19. Данные о липидах, липопротеинах и маркерах воспаления с течением времени для популяции ИТТ

Биомаркер	Посещение	Икозапента этил (N=4089)				Плацебо (N=4090)				Различия между группами		
		Медиа абсол ютног о измен ения относ итель но исход ного уровн я	Медиа абсол ютног о измен ения относ итель но исход ного уровн я	Медиа абсол ютног о измен ения относ итель но исход ного уровн я	Медиа абсол ютног о измен ения относ итель но исход ного уровн я	Медиа абсол ютног о измен ения относ итель но исход ного уровн я	Медиа абсол ютног о измен ения относ итель но исход ного уровн я	Медиа абсол ютног о измен ения относ итель но исход ного уровн я	Медиа абсол ютног о измен ения относ итель но исход ного уровн я	Медиа абсол ютног о измен ения относ итель но исход ного уровн я	Медиа абсол ютног о измен ения относ итель но исход ного уровн я	Медиа абсол ютног о измен ения относ итель но исход ного уровн я
Триглицериды (мг/дл)	Исходный	216,5				216,0						
	4 месяца	177,0	-37,5	-18,6	<0,001	221,0	5,5	2,7	<0,001	-45,5	-20,1	<0,001
	1 год	175,0	-39,0	-18,3	<0,001	221,0	4,5	2,2	<0,001	-44,5	-19,7	<0,001

				1	0			1				
2 год	173,0	-38,5	-18,9	<0,001	220,0	4,3	2,1	<0,001	-43,8	-19,7	<0,001	
				1	0			1				
3 год	167,0	-44,0	-21,7	<0,001	212,0	1,0	0,4	<0,001	-45,5	-20,3	<0,001	
				1	0			1				
4 год	163,0	-42,5	-21,7	<0,001	200,0	-7,0	-3,7	>0,99	-38,0	-17,4	<0,001	
				1	0							
5 год	158,0	-38,0	-20,0	<0,001	193,0	-3,0	-1,5	0,23	-33,5	-16,7	<0,001	
				1	0							
После днее посеще ние	170,0	-45,0	-21,6	<0,001	202,0	-13,0	-6,5	<0,001	-32,0	-14,1	<0,001	
				1	0			1				
Исход ный уровне нь	118,0				118,5							
4 месяц	113,0	-4,5	-4,0	<0,001	128,0	9,5	8,2	<0,001	-14,3	-12,2	<0,001	
				1	0			1				
1 год	113,0	-4,0	-3,6	<0,001	130,0	12,0	10,4	<0,001	-15,5	-13,1	<0,001	
				1	0			1				
ХС не- 2 год	113,0	-3,5	-3,1	0,002	129,0	11,5	9,8	<0,001	-14,5	-12,5	<0,001	
ЛПВП								1				
(мг/дл) 3 год	112,0	-4,8	-4,2	<0,001	128,0	10,5	9,2	<0,001	-14,5	-12,4	<0,001	
				1	0			1				
4 год	110,5	-5,0	-4,2	<0,001	126,0	9,5	8,1	<0,001	-14,0	-12,0	<0,001	
				1	0			1				
5 год	109,0	-5,0	-4,4	0,004	123,0	7,0	6,1	<0,001	-11,0	-9,9	<0,001	
								1				
После днее посеще ние	112,0	-5,0	-4,4	<0,001	124,0	6,0	5,1	<0,001	-10,0	-8,6	<0,001	
				1	0			1				
ХС	Исход	74,0			76,0							

ЛПНП произв одный (мг/дл) ¹ 4]	1 год	77,0	2,0	3,1	<0,00 1	84,0	7,0	10,2	<0,00 1	-5,0	-6,6	<0,001
	После днее посещ ение	77,0	2,0	3,1	<0,00 1	84,0	7,0	10,2	<0,00 1	-5,0	-6,6	<0,001
ХС ЛПНП методо м Хопки нса (мг/дл)	Исход ный урове нь 4 месяц	85,8				86,7						
	1 год	83,6	-1,6	-2,0	0,01	93,7	7,3	8,7	<0,00 1	-8,7	-10,3	<0,001
	2 год	85,3	-1,1	-1,2	0,06	95,8	9,3	10,9	<0,00 1	-9,6	-11,4	<0,001
	3 год	85,5	-0,1	-0,2	<0,00 1	96,1	9,5	11,4	<0,00 1	-9,4	-11,1	<0,001
	4 год	84,6	-1,0	-1,2	0,01	95,7	9,0	10,5	<0,00 1	-8,7	-10,4	<0,001
	5 год	83,6	-0,5	-0,6	0,07	94,7	8,8	10,1	<0,00 1	-8,9	-10,6	<0,001
	После днее посещ ение	82,2	-0,8	-0,7	0,23	91,6	6,2	6,9	<0,00 1	-6,6	-8,0	<0,001
	После днее посещ ение	84,0	-1,0	-1,2	0,14	92,1	5,7	6,5	<0,00 1	-6,2	-7,4	<0,001
ХС ЛПВП (мг/дл)	Исход ный урове нь 4	40,0				40,0						
	4	39,0	-1,0	-2,8	<0,001	42,0	2,0	4,7	<0,001	-3,0	-7,2	<0,001

месяц	1				1							
1 год	39,0	-1,0	-2,6	<0,001	42,0	1,5	3,8	<0,001	-2,5	-6,3	<0,001	
2 год	40,0	0,0	0,0	0,21	42,0	1,5	4,2	<0,001	-2,0	-4,6	<0,001	
3 год	40,0	0,0	0,0	0,006	42,0	1,5	4,0	<0,001	-1,5	-3,8	<0,001	
4 год	40,5	0,5	1,0	<0,001	43,0	2,0	4,8	<0,001	-1,5	-3,9	<0,001	
5 год	41,0	0,0	0,0	0,02	43,0	1,5	3,0	<0,001	-1,5	-3,0	<0,001	
Последнее посещение	41,0	1,0	2,5	<0,001	42,0	2,0	5,7	<0,001	-1,0	-3,0	<0,001	
Исходный уровень	82,0				83,0							
апоВ (мг/дл) 2 год	80,0	-2,0	-2,5	0,05	89,0	6,0	7,8	<0,001	-8,0	-9,7	<0,001	
Последнее посещение	80,0	-2,0	-2,5	0,06	86,0	4,0	4,5	<0,001	-5,0	-6,7	<0,001	
Исходный уровень	2,2				2,1							
вчСРБ (мг/л) 2 год	1,8	-0,2	-13,9	0,04	2,8	0,5	32,3	<0,001	-0,9	-39,9	<0,001	
Последнее посещение	1,8	-0,2	-12,6	0,75	2,8	0,4	29,9	<0,001	-0,8	-37,6	<0,001	

ение												
Log вчСРБ (мг/л)	Исход ный уровне нь	0,8				0,8						
	2 год	0,6	-0,1	-21,8	<0,00 01	1,0	0,3	0,0	0,9203	-0,4	-22,5	<0,000 1
	После днее посеще ние	0,6	-0,1	-23,1	<0,00 01	1,0	0,3	-4,0	0,0481	-0,4	-21,2	<0,000 1
ЕРА (мкг/мл) ^[5]	Исход ный уровне нь	26,1				26,1						
	1 год	144,0	112,6	393,5	<0,00 1	23,3	-2,9	-12,8	<0,00 1	114,9	358,8	<0,001

Результаты в отношении безопасности

[419] Результаты этого исследования показали, что никаких новых или неожиданных важных нежелательных явлений в популяции для оценки безопасности в данном исследовании не наблюдалось, как показано ниже в таблицах 20 и 21. Эти выводы согласуются с выводами независимой проверки DMC и выводами ежеквартальной экспертизы безопасности.

[420] Таблица 20. Обзор нежелательных явлений, возникших в ходе лечения, в популяции для оценки безопасности

	AMR101 (N=4089)	Плацебо (N=4090)	р- значение ^[1]
Субъекты с хотя бы одним НЯВЛ ^[2] , n(%)	3343 (81,8%)	3326 (81,3%)	0,63
Серьезные НЯВЛ	1252 (30,6%)	1254 (30,7%)	0,98
НЯВЛ, приведшие к прекращению приема исследуемого препарата ^[3]	321 (7,9%)	335 (8,2%)	0,60
Серьезные НЯВЛ, приведшие к прекращению приема исследуемого препарата ^[3]	88 (2,2%)	88 (2,2%)	1,00
Серьезные НЯВЛ, приведшие к смерти ^[4]	94 (2,3%)	102 (2,5%)	0,61

Примечание. Нежелательное явление, возникшее в ходе лечения (НЯВЛ), определено как событие, которое впервые возникает или ухудшается по степени тяжести в день выдачи исследуемого препарата или после него, а также в течение 30 дней после

завершения исследования или выбытия из него. Проценты основаны на количестве пациентов, рандомизированных в каждую группу лечения в популяции для оценки безопасности (N). События, которые были подтверждены в качестве клинических конечных точек, не включены.

^[1] Р-значение из точного критерия Фишера.

^[2] Все нежелательные явления закодированы с помощью Медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности (MedDRA версии 20.1).

^[3] Прекращение приема исследуемого препарата исключает пациентов, которые не принимали препарат в исследовании (ODIS) в течение 30 дней или более и возобновили прием исследуемого препарата.

^[4] Наиболее частыми серьезными НЯВЛ, приведшими к смерти, по системно-органному классам, были новообразования (1,1%); инфекции и инвазии (0,4%); респираторные, торакальные и средостенные расстройства (0,2%); заболевания сердца (0,2%); и сосудистые нарушения (0,1%). Никакие серьезные НЯВЛ, приведшие к смерти, по системно-органному классам, не были статистически значимыми в группах лечения, за исключением заболеваний сердца, которые наблюдались у 3 (0,1%) пациентов, получавших VASCEPA®, и 15 (0,4%) пациентов, получавших плацебо (p=0,008).

[421] Таблица 21. Серьезные нежелательные явления, связанные с кровотечением, возникшие в ходе лечения, по предпочтительным терминам.

Предпочтительный термин	Икозапента этил		р-значение ^[1]
	(N=4089)	Плацебо (N=4090)	
Расстройства, связанные с кровотечением	111 (2,7%)	85 (2,1%)	0,06
Желудочно-кишечное кровотечение	62 (1,5%)	47 (1,1%)	0,15
Кровоизлияние в центральную нервную систему	14 (0,3%)	10 (0,2%)	0,42
Другое кровотечение	41 (1,0%)	30 (0,7%)	0,19

Примечание. Нежелательное явление, возникшее в ходе лечения (НЯВЛ), определено как событие, которое впервые возникает или ухудшается по степени тяжести в день выдачи исследуемого препарата или после него, а также в течение 30 дней после завершения исследования или выбытия из него. Проценты основаны на количестве субъектов, рандомизированных в каждую группу лечения в популяции для оценки безопасности (N). События, которые были подтверждены в качестве клинических конечных точек, не включены.

Все нежелательные явления закодированы с помощью Медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности (MedDRA версии 20.1). [1] Точный критерий Фишера.

[422] Нежелательные явления, возникшие у $\geq 5\%$, представлены в таблице 22. По сравнению с плацебо AMR101 был связан со значительно более высокой частотой

фибрилляции предсердий (5,3% против 3,9%) и периферического отека (6,5% против 5%), но меньшей частотой диареи (9% против 11,1%), анемии (4,7% против 5,8%) и нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта (от 33,0% до 35,1%). Не было значимой разницы в предварительно заданной подтвержденной третичной конечной точке сердечной недостаточности (4,1% против 4,3%). Предварительно заданная подтвержденная третичная конечная точка фибрилляции или трепетания предсердий, требующая госпитализации, была более распространена в группе AMR101, чем в группе плацебо (3,1% против 2,1%; $P=0,004$).

[423] Таблица 22. Количество (%) пациентов с наиболее частыми нежелательными явлениями, возникшими в ходе лечения ($\geq 5\%$), в любой из групп лечения по предпочтительным терминам для группы для оценки безопасности

Предпочтительный термин	Икозапента этил (N=4089)	Плацебо (N=4090)	P-значение [1]
Диарея	367 (9,0%)	453 (11,1%)	0,002
Боль в спине	335 (8,2%)	309 (7,6%)	0,29
Артериальная гипертензия	320 (7,8%)	344 (8,4%)	0,35
Назофарингит	314 (7,7%)	300 (7,3%)	0,56
Артралгия	313 (7,7%)	310 (7,6%)	0,90
Инфекция верхних дыхательных путей	312 (7,6%)	320 (7,8%)	0,77
Бронхит	306 (7,5%)	300 (7,3%)	0,80
Боль в груди	273 (6,7%)	290 (7,1%)	0,48
Периферический отек	267 (6,5%)	203 (5,0%)	0,002
Пневмония	263 (6,4%)	277 (6,8%)	0,56
Грипп	263 (6,4%)	271 (6,6%)	0,75
Одышка	254 (6,2%)	240 (5,9%)	0,52
Инфекция мочевыводящих путей	253 (6,2%)	261 (6,4%)	0,75
Кашель	241 (5,9%)	241 (5,9%)	1,00
Остеоартрит	241 (5,9%)	218 (5,3%)	0,27
Головокружение	235 (5,7%)	246 (6,0%)	0,64
Боль в конечности	235 (5,7%)	241 (5,9%)	0,81
Катаракта	233 (5,7%)	208 (5,1%)	0,22
Усталость	228 (5,6%)	196 (4,8%)	0,11
Запор	221 (5,4%)	149 (3,6%)	<0,001
Фибрилляция предсердий	215 (5,3%)	159 (3,9%)	0,003

Стенокардия	200 (4,9%)	205 (5,0%)	0,84
Анемия	191 (4,7%)	236 (5,8%)	0,03

Примечание. Нежелательное явление, возникшее в ходе лечения (НЯВЛ), определено как событие, которое впервые возникает или ухудшается по степени тяжести в день выдачи исследуемого препарата или после него, а также в течение 30 дней после завершения исследования или выбытия из него. Проценты основаны на количестве пациентов, рандомизированных в каждую группу лечения в популяции для оценки безопасности (N). События, которые были подтверждены в качестве клинических конечных точек, не включены.

Все нежелательные явления закодированы с помощью Медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности (MedDRA версии 20.1).

^[1] Р-значение из точного критерия Фишера.

[424] Серьезные события, возникшие в ходе лечения, возникшие у $\geq 2\%$, представлены в таблице 23.

[425] Таблица 23. Количество (%) пациентов с серьезными нежелательными явлениями, возникшими в ходе лечения ($\geq 2\%$), в любой из групп лечения по предпочтительным терминам

Предпочтительный термин	Икозапента этил (N=4089)	Плацебо (N=4090)	р- значение ^[1]
Пневмония	105 (2,6%)	118 (2,9%)	0,42

Примечание. Нежелательное явление, возникшее в ходе лечения (НЯВЛ), определено как событие, которое впервые возникает или ухудшается по степени тяжести в день выдачи исследуемого препарата или после него, а также в течение 30 дней после завершения исследования или выбытия из него. Проценты основаны на количестве субъектов, рандомизированных в каждую группу лечения в популяции для оценки безопасности (N). События, которые были подтверждены в качестве клинических конечных точек, не включены. Все нежелательные явления закодированы с помощью Медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности (MedDRA версии 20.1).

[1] Точный критерий Фишера.

[426] Подтвержденные события госпитализации по поводу фибрилляции предсердий или трепетания предсердий представлены в таблице 24.

[427] Таблица 24. Количество (%) пациентов с серьезными нежелательными явлениями, возникшими в ходе лечения ($\geq 2\%$), в любой из групп лечения по предпочтительным терминам

Предпочтительный термин	Икозапента этил (N=4089)	Плацебо (N=4090)	р- значение ^[1]
Положительно подтвержденная фибрилляция/трепетание предсердий ^[1]	127 (3,1%)	84 (2,1%)	0,0037

Предпочтительный термин	Икозапента этил (N=4089)	Плацебо (N=4090)	Р- значение ^[1]
-------------------------	-----------------------------	------------------	-------------------------------

Примечание. Нежелательное явление, возникшее в ходе лечения (НЯВЛ), определено как событие, которое впервые возникает или ухудшается по степени тяжести в день выдачи исследуемого препарата или после него, а также в течение 30 дней после завершения исследования или выбытия из него. Проценты основаны на количестве субъектов, рандомизированных в каждую группу лечения в популяции для оценки безопасности (N). События, которые были подтверждены в качестве клинических конечных точек, не включены.

Все нежелательные явления закодированы с помощью Медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности (MedDRA версии 20.1).

[1] Точный критерий Фишера.

[428] Переносимость НЯВЛ со стороны желудочно-кишечного тракта в любой группе лечения представлена в таблице 25.

[429] Таблица 25. Переносимость НЯВЛ со стороны желудочно-кишечного тракта

Первичный системно-органный

Предпочтительный термин	Икозапента этил (N=4089)	Плацебо (N=4090)	Р- значение ^[1]
Желудочно-кишечные расстройства	1350 (33,0%)	1437 (35,1%)	0,04
Диарея	367 (9,0%)	453 (11,1%)	0,002
Запор	221 (5,4%)	149 (3,6%)	<0,001
Тошнота	190 (4,6%)	197 (4,8%)	0,75
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	124 (3,0%)	118 (2,9%)	0,70

Примечание. Нежелательное явление, возникшее в ходе лечения (НЯВЛ), определено как событие, которое впервые возникает или ухудшается по степени тяжести в день выдачи исследуемого препарата или после него, а также в течение 30 дней после завершения исследования или выбытия из него. Проценты основаны на количестве пациентов, рандомизированных в каждую группу лечения в популяции для оценки безопасности (N). События, которые были подтверждены в качестве клинических конечных точек, не включены.

Все нежелательные явления закодированы с помощью Медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности (MedDRA версии 20.1).

[1] Р-значение из точного критерия Фишера.

[430] При группировании серьезных нежелательных явлений, возникших в ходе лечения, по кровотечению частота составила 2,7% в группе AMR101 по сравнению с 2,1% в группе плацебо (P=0,06), хотя ни в одной из групп не было никаких смертельных случаев кровотечения и не было значительного увеличения частоты подтвержденного геморрагического инсульта (0,3% против 0,2%; P=0,55), серьезного кровоизлияния в центральную нервную систему (0,3% против 0,2%; P=0,42) или желудочно-кишечного кровотечения (1,5% против 1,1%; P=0,15). В таблице 26 перечислены серьезные нежелательные явления, связанные с кровотечением, возникшие в ходе лечения, по предпочтительным терминам.

[431] Таблица 26. Оценка серьезных нежелательных явлений, связанных с

кровотечением, возникших в ходе лечения, по категориям и предпочтительным терминам.

	Икозапента этил (N=4089)	Плацебо (N=4090)	Р-значение ^[1]
Пациенты с нарушениями, связанными с кровотечением ^[2]	111 (2,7%)	85 (2,1%)	0,06
По категории			
Желудочно-кишечное кровотечение ^[3]	62 (1,5%)	47 (1,1%)	0,15
Кровоизлияние в центральную нервную систему ^[4]	14 (0,3%)	10 (0,2%)	0,42
Другое кровотечение ^[5]	41 (1,0%)	30 (0,7%)	0,19
По предпочтительному термину			
Желудочно-кишечное кровоизлияние	26 (0,6%)	20 (0,5%)	0,38
Ректальное кровоизлияние	10 (0,2%)	6 (0,1%)	0,33
Субдуральная гематома	9 (0,2%)	5 (0,1%)	0,30
Гематурия	8 (0,2%)	4 (0,1%)	0,27
Носовое кровотечение	7 (0,2%)	4 (0,1%)	0,39
Кровоизлияние в нижнем отделе желудочно- кишечного тракта	5 (0,1%)	4 (0,1%)	0,75
Постпроцедурное кровоизлияние	5 (0,1%)	3 (0,1%)	0,51
Геморрагическая анемия	4 (0,1%)	1 (0,0%)	0,22
Язвенное кровоизлияние в желудок	3 (0,1%)	1 (0,0%)	0,37
Гематемезис	3 (0,1%)	0 (0,0%)	0,12
Геморроидальное кровоизлияние	3 (0,1%)	1 (0,0%)	0,37
Мелена	3 (0,1%)	4 (0,1%)	>0,99
Кровоизлияние в верхнем отделе желудочно- кишечного тракта	3 (0,1%)	3 (0,1%)	>0,99
Кровоизлияние в дивертикуле кишечника	3 (0,1%)	3 (0,1%)	>0,99

Шок геморрагический	2 (0,0%)	0 (0,0%)	0,25
Цистит геморрагический	2 (0,0%)	0 (0,0%)	0,25
Субарахноидальное кровоизлияние	2 (0,0%)	1 (0,0%)	0,62
Субдуральное кровоизлияние	2 (0,0%)	1 (0,0%)	0,62
Травматическая гематома	2 (0,0%)	1 (0,0%)	0,62
Кровоизлияние при язве двенадцатиперстной кишки	2 (0,0%)	0 (0,0%)	0,25
Разрыв аневризмы аорты	1 (0,0%)	1 (0,0%)	>0,99
Экхимоз	1 (0,0%)	0 (0,0%)	0,50
Излияние крови	1 (0,0%)	0 (0,0%)	0,50
Кровоизлияние в желудок	1 (0,0%)	3 (0,1%)	0,62
Геморрагическая ангиодисплазия желудочно-кишечного тракта	1 (0,0%)	0 (0,0%)	0,50
Генитальное кровоизлияние	1 (0,0%)	0 (0,0%)	0,50
Гематокезия	1 (0,0%)	2 (0,0%)	>0,99
Гематома	1 (0,0%)	1 (0,0%)	>0,99
Кровохарканье	1 (0,0%)	0 (0,0%)	0,50
Инсульт с геморрагический трансформацией	1 (0,0%)	0 (0,0%)	0,50
Гемоторакс	1 (0,0%)	1 (0,0%)	>0,99
Внутрибрюшное кровоизлияние	1 (0,0%)	0 (0,0%)	0,50
Кровоизлияние из толстой кишки	1 (0,0%)	1 (0,0%)	>0,99
Синдром Мэллори-Вейсса	1 (0,0%)	0 (0,0%)	0,50

Меноррагия	1 (0,0%)	0 (0,0%)	0,50
Панкреатит геморрагический	1 (0,0%)	0 (0,0%)	0,50
Кровоизлияние при пептической язве	1 (0,0%)	0 (0,0%)	0,50
Постпроцедурная гематома	1 (0,0%)	1 (0,0%)	>0,99
Кровоизлияние в сетчатку	1 (0,0%)	1 (0,0%)	>0,99
Забрюшинное кровоизлияние	1 (0,0%)	0 (0,0%)	0,50
Кровоизлияние из язвы	1 (0,0%)	0 (0,0%)	0,50
Кровоизлияние в мочевой пузырь	1 (0,0%)	1 (0,0%)	>0,99
Гемартроз	0 (0,0%)	1 (0,0%)	>0,99
Ушиб головного мозга	0 (0,0%)	2 (0,0%)	0,50
Внутричерепное кровоизлияние	0 (0,0%)	1 (0,0%)	>0,99
Иммунная тромбоцитопеническая пурпура	0 (0,0%)	1 (0,0%)	>0,99
Кровоизлияние в месте катетера	0 (0,0%)	1 (0,0%)	>0,99
Внутриротовое кровоизлияние	0 (0,0%)	1 (0,0%)	>0,99
Пищеводное кровоизлияние	0 (0,0%)	1 (0,0%)	>0,99
Кровоизлияние в мозг	0 (0,0%)	2 (0,0%)	0,50
Кровоизлияние в полость перикарда	0 (0,0%)	1 (0,0%)	>0,99
Постпроцедурная гематурия	0 (0,0%)	1 (0,0%)	>0,99
Почечное кровотечение	0 (0,0%)	1 (0,0%)	>0,99
Забрюшинная гематома	0 (0,0%)	1 (0,0%)	>0,99
Травматическое внутричерепное кровоизлияние	0 (0,0%)	1 (0,0%)	>0,99
Кровоизлияние при дивертикулите кишечника	0 (0,0%)	1 (0,0%)	>0,99

Геморрагический дуоденит	0 (0,0%)	1 (0,0%)	>0,99
--------------------------	----------	----------	-------

Примечание. Нежелательное явление, возникшее в ходе лечения (НЯВЛ), определено как событие, которое впервые возникает или ухудшается по степени тяжести в день выдачи исследуемого препарата или после него, а также в течение 30 дней после завершения исследования или выбытия из него. Проценты основаны на количестве пациентов, рандомизированных в каждую группу лечения в популяции для оценки безопасности (N). События, которые были подтверждены в качестве клинических конечных точек, не включены.

Все нежелательные явления закодированы с помощью Медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности (MedDRA версии 20.1). [1] Р-значение из точного критерия Фишера.

[2] События, связанные с кровотечением, идентифицированы с использованием терминов, относящихся к кровоизлиянию (за исключением лабораторных терминов), стандартного запроса MedDRA (SMQ).

[3] События, связанные с желудочно-кишечными кровотечениями, идентифицированы с помощью SMQ по желудочно-кишечным кровоизлияниям.

[4] Кровотечения, связанные с центральной нервной системой (ЦНС), идентифицированы с помощью SMQ по кровоизлияниям в центральную нервную систему и цереброваскулярным состояниям.

[5] Другие случаи кровотечения идентифицированы посредством терминов SMQ, относящихся к кровоизлиянию (кроме лабораторных терминов), за исключением желудочно-кишечного кровотечения и кровоизлияния в ЦНС.

[432] Среди 8179 пациентов (70,7% вторичная профилактика), за которыми наблюдали в среднем 4,9 года, первичная конечная точка наблюдалась у 17,2% пациентов с AMR101 по сравнению с 22,0% пациентов, получавших плацебо (HR, 0,75; 95% ДИ, 0,68-0,83; $P<0,001$), и ключевая вторичная конечная точка - у 11,2% по сравнению с 14,8% (HR, 0,74; 95% ДИ, 0,65-0,83; $P<0,001$). Дополнительные ишемические конечные точки, оцененные в соответствии с предварительно заданной иерархической схемой, были значительно снижены, включая смерть от сердечно-сосудистого заболевания (4,3% против 5,2%; HR, 0,80; 95% ДИ, 0,66-0,98; $P=0,03$). Госпитализация с фибрилляцией или трепетанием предсердий чаще встречалась у пациентов с AMR101, чем у пациентов, получавших плацебо (3,1% против 2,1%; $P=0,004$); серьезные кровотечения произошли у 2,7% пациентов из группы AMR101 по сравнению с 2,1% пациентов из группы плацебо ($P=0,06$). Как показано в таблице 20, между проводимыми видами лечения не было значимых различий по общей частоте нежелательных явлений, возникших в ходе лечения, или серьезных нежелательных явлений, приведших к прекращению приема исследуемого препарата. Единственным серьезным нежелательным явлением, встречающимся с частотой $\geq 2\%$, была пневмония с 2,6% в группе AMR101 по сравнению с 2,9% в группе плацебо ($P=0,42$).

Вывод

[433] В данном исследовании риск первичной комбинированной конечной точки смерти от сердечно-сосудистого заболевания, нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта, коронарной реваскуляризации или нестабильной стенокардии, оцененный с помощью анализа времени до наступления события, был значительно ниже, на 25%, среди тех пациентов, которые получали 2 г икозапента этила два раза в сутки, чем среди тех, кто получал плацебо, что соответствует абсолютному межгрупповому различию в 4,8 процентных пункта по частоте конечной точки и числу пролеченных больных на одного излеченного, равному 21. Риск ключевой вторичной комбинированной конечной точки смерти от сердечно-сосудистого заболевания, нефатального инфаркта миокарда или нефатального инсульта при анализе времени до наступления события также был значительно ниже, на 26%, у пациентов, которые получали 2 г икозапента этила два раза в сутки, чем среди тех, кто получал плацебо, что соответствует абсолютному межгрупповому различию в 3,6 процентных пункта по частоте конечной точки и числу пролеченных больных на одного излеченного, равному 28. Предварительно заданное иерархическое тестирование других вторичных конечных точек показало, что риски различных фатальных и нефатальных ишемических событий были ниже в группе AMR101, чем в группе плацебо, в том числе на 20% ниже был риск смерти от сердечно-сосудистого заболевания. Положительные эффекты наблюдались на фоне соответствующего применения статинов у пациентов, у которых медианный уровень холестерина ЛПНП на исходном уровне составлял 75,0 мг/дл.

[434] Общая частота нежелательных явлений была схожей во всех группах лечения. В численном выражении были более серьезные нежелательные явления, связанные с кровотечением, хотя общая частота была низкой, ни в одной из групп не было никаких смертельных случаев кровотечения и не было значительного увеличения частоты подтвержденного геморрагического инсульта, серьезного кровоизлияния в центральную нервную систему или желудочно-кишечного кровотечения. Уровень госпитализации по поводу фибрилляции или трепетания предсердий был значительно выше, хотя частота у пациентов, получавших 2 г икозапента этила два раза в сутки, была низкой. Частота нежелательных явлений и серьезных нежелательных явлений, приведших к прекращению приема исследуемого препарата, была такой же, как и в случае плацебо. Частота нежелательных явлений и серьезных нежелательных явлений, приведших к прекращению приема исследуемого препарата, была одинаковой в обеих группах.

[435] Результаты этого исследования отличаются от отрицательных результатов нескольких недавних исследований других препаратов, которые также снижают уровни триглицеридов, таких как другие омега-3 жирные кислоты, ниацин с пролонгированным высвобождением, фенофибрат и ингибиторы транспортного белка холестерина эфиров. Неизвестно, может ли отсутствие положительного эффекта омега-3 жирных кислот в предыдущих исследованиях быть связано с низкой дозой или низким соотношением EPA к DHA. Как препарат (высокоочищенный и стабильный этиловый

эфир кислоты EPA), так и доза (4 грамма в сутки), использованные в данном исследовании, отличаются от всех предыдущих исследований исходов с омега-3. Несмотря на использование стандартного дизайна PROBE, ограничения этих предыдущих испытаний включали открытый дизайн без плацебо, использование статинов низкой интенсивности и проведение в одной стране; в отличие от настоящего отчета, пациенты в этих испытаниях имели более высокие исходные уровни ХС ЛПНП (182 мг/дл до начала приема статинов) и более низкие значения триглицеридов (151 мг/дл). Напротив, настоящее исследование предоставляет надежные международные данные, демонстрирующие значимое снижение ишемических событий при введении икозапента этила у пациентов с хорошо контролируемым ХС ЛПНП. Метаболические данные подтверждают, что икозапента этил не повышает уровень холестерина ЛПНП, в отличие от препаратов, содержащих DHA.

[436] Для включения в данное исследование требовался уровень триглицеридов ≥ 150 мг/дл, однако из-за изначального допуска вариабельности этих уровней и различий между проверочными измерениями и измерениями при рандомизации 10,3% включенных пациентов имели триглицериды менее 150 мг/дл при входе в исследование. Преимущества для сердечно-сосудистой системы оказались одинаковыми для разных исходных уровней триглицеридов (например, 135-149, 150-199 и 200 мг/дл, или выше). Кроме того, стойкое снижение серьезных нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы при введении икозапента этила, по-видимому, происходило независимо от достигнутого через один год уровня триглицеридов выше или ниже 150 мг/дл, что дает основания полагать, что снижение сердечно-сосудистого риска не было связано с достижением более нормального (т. е. <150 мг/дл) уровня триглицеридов. Эти наблюдения дают основания полагать, что по меньшей мере часть воздействия икозапента этила на снижение частоты ишемических событий может быть объяснена другими метаболическими эффектами, а не снижением уровня триглицеридов.

[437] Механизмы, ответственные за положительный эффект в данном исследовании, в настоящее время неизвестны. Время расхождения кривых событий Каплана-Мейера предполагает отсроченное начало положительного эффекта, которое может отражать время до достижения положительного эффекта от снижения триглицеридов или других механизмов. Умеренно более высокая частота кровотечений дает основания полагать, что может иметь место антитромботический механизм действия. Однако маловероятно, что антитромботический эффект снизил бы плановую реваскуляризацию. Кроме того, если бы полное объяснение заключалось в антитромбоцитарном или антикоагулянтном эффекте, можно было бы ожидать значительного увеличения массивных кровотечений, которого не наблюдалось. Возможно, мембраностабилизирующие эффекты могут частично объяснить этот положительный эффект. Стабилизация и/или регресс коронарной бляшки также могут иметь значение. Наблюдение в настоящем исследовании более низкой частоты внезапной сердечной смерти может подтвердить этот механизм, хотя данное открытие следует рассматривать

как предварительное. Также возможно, что может вносить свой вклад снижение уровня вчСРБ на 40%, наблюдаемое у пациентов в этом исследовании. Образцы (например, сыворотка и плазма) от пациентов, участвовавших в данном исследовании, были сохранены для биомаркерных и генетических анализов, которые могут предоставить больше информации о механизмах действия.

[438] Что касается более высокой частоты диареи в группе плацебо с минеральным маслом, апостериорный анализ, исключаящий пациентов с диареей, тем не менее привел к значительному снижению риска первичной конечной точки на 25%. Кроме того, не было никаких различий в первичных или ключевых вторичных конечных точках для пациентов, получавших плацебо, с повышением уровня ХС ЛПНП по сравнению с пациентами без изменений или со снижением ХС ЛПНП.

[439] Подводя итоги, прием AMR101 по 4 грамма в сутки продемонстрировал такую же общую частоту нежелательных явлений, как и плацебо, и снизил количество важных ишемических событий, включая смерть от сердечно-сосудистого заболевания, у пациентов, получавших статины, с повышенным уровнем триглицеридов. По сравнению с плацебо икозапента этил по 4 г в сутки значительно снизил сердечно-сосудистые события на 25%, в том числе: снижение инфарктов на 31%, снижение инсультов на 28%, снижение инфаркта миокарда на 31% и снижение смертей от сердечно-сосудистых событий на 20%.

[440] Ниже приведены ключевые выводы, полученные в ходе данного исследования, которые указывают на очень благоприятный профиль соотношения «польза-риск»: (1) значительное снижение первичной конечной точки с RRR 24,8%, ARR 4,8%, NNT 21 и р-значением 0,00000001, (2) значительное снижение ключевой вторичной конечной точки с RRR 26,5%, ARR 3,6%, NNT 28 и р-значением 0,0000062, (3) согласующиеся результаты между подгруппами, включая триглицериды и вторичную и первичную профилактику, (4) согласующиеся результаты по иерархическим вторичным конечным точкам, включая смерть от сердечно-сосудистого заболевания, (5) согласующиеся результаты по повторяющимся событиям и (6) безопасность с небольшим, но незначимым увеличением фибрилляции/трепетания предсердий с низкой частотой событий и незначимым увеличением серьезных кровотечений с низкой частотой событий.

ПРИМЕР 2. ДИАГНОСТИКА ПОТРЕБНОСТИ В РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ АРТЕРИЙ У СУБЪЕКТА, ПОЛУЧАЮЩЕГО ЛЕЧЕНИЕ СТАТИНАМИ

[441] В данном исследовании были проанализированы реальные данные и была определена частота возникновения и/или риск реваскуляризации периферических артерий у пациентов с высоким риском, получающих лечение статинами, с повышенными уровнями триглицеридов и без них. Целью исследования было выполнить ретроспективный анализ большой базы данных заявок на возмещение медицинских услуг (например, базы данных Optum Research с более чем 160 миллионами пациентов), чтобы оценить реальное влияние повышенных уровней триглицеридов на отсутствие необходимости в реваскуляризации периферических артерий у пациентов с высоким

риском, получающих лечение статинами. В контексте данного исследования фраза «отсутствие необходимости в реваскуляризации периферических артерий» относится к статистически обоснованному показателю, используемому для прогнозирования того, есть ли у субъекта необходимость и/или требуется ли ему реваскуляризация периферических артерий.

[442] *Субъекты*: проанализированные пациенты имели возраст не менее около 45 лет, страдали диабетом и/или СС заболеванием, таким как атеросклеротическое СС заболевание, получали рецепт на статины в 2010 г. (т. е. имели по меньшей мере одну заявку на терапию статинами в период со 2 января 2010 г. по 31 декабря 2010 г.), имели постоянное медицинское и/или фармацевтическое наблюдение и имели исходные данные за 6 месяцев до индексной даты и не менее чем за 6 месяцев после индексной даты (или менее, в связи со смертью) до марта 2016 г. «Индексная дата» в контексте данного исследования относится к дате, когда пациент получил рецепт на лечение статинами. Пациенты были разделены на две когорты: когорту с повышенными уровнями триглицеридов и когорту сравнения. Пациенты в когорте с повышенными уровнями триглицеридов имели уровни триглицеридов по меньшей мере приблизительно 150 мг/дл (т. е. ≥ 150 мг/дл, медиана 2,23 ммоль/л). Когорта с повышенными уровнями триглицеридов также включала пациентов с уровнями триглицеридов от приблизительно 200 мг/дл до приблизительно 500 мг/дл (т. е. 200-500 мг/дл) и пациентов с уровнями триглицеридов по меньшей мере от приблизительно 500 мг/дл до приблизительно 1500 мг/дл (т. е. ≥ 1500 мг/дл). Пациенты в когорте сравнения имели уровни триглицеридов менее 150 мг/дл (т. е. <150 мг/дл, медиана 1,11 ммоль/л) и имели уровни ХС ЛПВП более 40 мг/дл (т. е. > 150 мг/дл, 1,04 ммоль/л). На фиг. 12 показано распределение пациентов в когорты с повышенными уровнями триглицеридов и сравнения, а в таблице 27 перечислены критерии включения и исключения для пациентов этих двух когорт. Важно отметить, что клинически значимых различий между когортой с повышенными уровнями триглицеридов и когортой сравнения было немного, за исключением исходных уровней липидов, соответствующих критериям включения для каждой когорты (т. е. ≥ 150 мг/дл против < 150 мг/дл). (Показано в таблице 28). У двух когорт также были схожие сопутствующие заболевания на исходном уровне. (Показано в таблице 5).

[443] Таблица 27. Критерии включения и исключения пациентов

Критерии включения	Критерии исключения
Возраст ≥ 45 лет ≥ 1 заявка на получение препарата из группы статинов в 2010 г. ≥ 1 заявка на возмещение медицинских услуг с диагнозом или кодом процедуры, означающим ASCVD* и/или диабет Известный пол, тип страховки и географический регион Непрерывное участие в программе с медицинскими и фармацевтическими льготами в течение исходного периода и ≥ 6 месяцев, начиная с даты индексации, или смерть в течение 6 месяцев после даты индексации Когорта с повышенными уровнями ТГ: ТГ $\geq 1,69$ ммоль/л (≥ 150 мг/дл) в последнем лабораторном анализе до даты индексации Когорта сравнения: ТГ $< 1,69$ ммоль/л (< 150 мг/дл) и ХС ЛПВП $> 1,04$ ммоль/л (> 40 мг/дл)	Ниацин в наличии на дату индексации Коды МКБ-9, указывающие на наличие любого из следующих состояний в течение 6-месячного периода исходного уровня: Беременность Тяжелая болезнь печени Острый или хронический панкреатит Синдром мальабсорбции или желудочное/кишечное шунтирование ВИЧ/СПИД Терминальная стадия почечной недостаточности, гемодиализ или перитонеальный диализ Миозит, полимиозит или рабдомиолиз Употребление наркотиков или чрезмерное употребление алкоголя

*ASCVD включало острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, стенокардию, коронарную или другую артериальную реваскуляризацию, инсульт, транзиторную ишемическую атаку или заболевание периферических артерий.

[444] Таблица 28. Демографические данные пациентов и характеристики когорты с повышенными уровнями триглицеридов и когорты сравнения

	Когорта с повышенными уровнями ТГ* n=23 181	Когорта сравнения [†] n=23 181	P-значение

Возраст, средний (СКО), лет	62,2 (9,6)	62,6 (9,9)	<0,001
Женщины, n (%)	11 518 (49,7)	11 467 (49,5)	0,244
Вид страхования, n (%)			
Коммерческий	15 823 (68,3)	15 855 (68,4)	0,461
программа «Медикэр»	7358 (31,7)	7326 (31,6)	0,461
Продолжительность последующего наблюдения, среднее (СКО), месяцев	41,4 (23,7)	42,5 (23,9)	<0,001
Липидный профиль на исходном уровне [‡] , среднее (СКО), ммоль/л			
ТГ	2,49 (0,87)	1,11 (0,33)	<0,001
ХС ЛПНП	2,71 (1,06)	2,61 (0,91)	<0,001
ХС ЛПВП	1,10 (0,26)	1,43 (0,32)	<0,001
Общий холестерин	4,93 (1,21)	4,54 (1,00)	<0,001
ХС не-ЛПВП [§]	3,83 (1,14)	3,12 (0,95)	<0,001

Для бинарных переменных использовали критерий Рао-Скотта. Для непрерывных переменных использовали надежные стандартные ошибки.

*Когорта с повышенными ТГ: ТГ $\geq 1,69$ ммоль/л (≥ 150 мг/дл).

[†]Когорта сравнения: ТГ $< 1,69$ ммоль/л (< 150 мг/дл) и ХС ЛПВП $> 1,04$ ммоль/л (> 40 мг/дл).

[‡]Период исходного уровня не включает индексную дату.

[§]Рассчитывали путем вычитания результата ХС ЛПВП из общего холестерина. Это значение не рассчитывали, если пациенты не имели лабораторных результатов как ХС ЛПВП, так и общего холестерина за период.

Чтобы преобразовать единицы Международной системы ммоль/л в мг/дл, умножьте холестерин на 38,6 и умножьте ТГ на 88,5.

[445] Таблица 29. Исходные сопутствующие заболевания когорты с повышенными уровнями триглицеридов и когорты сравнения

Коморбидность, n (%)	Когорта с повышенным ТГ* n=23 181	Когорта сравнения [†] n=23 181	Р-значение
Диабет	19,392 (83,7)	19,478 (84,0)	0,017
ASCVD	6915 (29,8)	6800 (29,3)	0,009

ИМ	495 (2,1)	411 (1,8)	0,003
Инсульт	750 (3,2)	674 (2,9)	0,005
Стенокардия	1225 (5,3)	1179 (5,1)	0,284
Коронарная реваскуляризация	600 (2,6)	506 (2,2)	0,002
Заболевание периферических артерий	3384 (14,6)	3317 (14,3)	0,104
Сердечная недостаточность	1258 (5,4)	1088 (4,7)	<0,001
Фибрилляция предсердий	1133 (4,9)	989 (4,3)	0,001
Артериальная гипертензия	18,346 (79,1)	18,375 (79,3)	0,462
Транзиторная ишемическая атака	895 (3,9)	905 (3,9)	0,796
Почечная недостаточность	2832 (12,2)	2782 (12,0)	0,196

Для бинарных переменных использовали критерий Рао-Скотта; для непрерывных переменных использовали надежные стандартные ошибки.

*Когорта с повышенными ТГ: ТГ $\geq 1,69$ ммоль/л (≥ 150 мг/дл).

†Когорта сравнения: ТГ $< 1,69$ ммоль/л (< 150 мг/дл) и ХС ЛПВП $> 1,04$ ммоль/л (> 40 мг/дл).

[446] *Цели*: основная цель данного исследования состояла в том, чтобы измерить возникновение серьезных сердечно-сосудистых событий, определяемых как комбинация смерти, связанной с сердечно-сосудистым заболеванием, нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта, коронарной реваскуляризации и/или нестабильной стенокардии в периоде последующего наблюдения. Дополнительной целью было количественное определение затрат на здравоохранение и использование ресурсов в период последующего наблюдения. «Период последующего наблюдения» в контексте данного исследования относится к периоду времени, превышающему 6 месяцев, который начался в индексную дату и закончился при наступлении самого раннего из следующих событий: дата прекращения следования плану, дата смерти или окончание исследования 31 марта 2016 г.

[447] *Статистический анализ*: все переменные, полученные в результате исследования, были проанализированы описательно и представлены для всей исследуемой выборки, а также стратифицированы и статистически сопоставлены по когортам. Среднее значение и среднеквадратическое отклонение были предоставлены для всех непрерывных переменных; описательные методы, которые учитывают продолжительность наблюдения, например, на пациента в месяц, использовали для анализа затрат на здравоохранение и использования ресурсов. Статистические сравнительные тесты включали использование критерия Рао-Скотта и критерия хи-квадрат (для категориальных переменных), а также t-критерия и ANOVA (для непрерывных переменных). В многофакторном анализе перед сопоставлением использовали модель пропорциональных рисков Кокса для расчета отношений рисков для анализа времени до наступления события и обобщенную линейную

модель с гамма-распределением и лог-связью для расчета соотношений затрат. Кластерные Р-значения рассчитывали с использованием модели пропорциональных рисков Кокса с когортой в качестве независимой переменной (α , 0,05). Затраты на здравоохранение и использование ресурсов оценивали в расчете на пациента в месяц. Анализ Каплана-Мейера использовали для расчета вероятностей времени до наступления события для реваскуляризации периферических артерий. Р-значение $<0,05$ считалось статистически значимым. В данном исследовании результаты реваскуляризации периферических артерий взяты из анализа Каплана-Мейера.

[448] *Результаты*: отсутствие потребности в реваскуляризации периферических артерий было значительно выше у пациентов из когорты сравнения (т. е. триглицериды <150 мг/дл) по сравнению с пациентами из когорты с повышенными уровнями триглицеридов (т. е. триглицериды ≥ 150 мг/дл). Через 5 лет вероятность реваскуляризации периферических артерий составляла 4,9% в когорте сравнения, тогда как в когорте с повышенными уровнями триглицеридов вероятность реваскуляризации периферических артерий составляла 6,9%. В многофакторном анализе с учетом характеристик пациентов и сопутствующих заболеваний частота возникновения реваскуляризации периферических артерий в единицу времени была на 37% выше в когорте с повышенными уровнями триглицеридов по сравнению с когортой сравнения. (Показано в Таблице 30)

[449] Таблица 30. Отсутствие необходимости в реваскуляризации периферических артерий у пациентов с высоким СС риском, принимавших статины (анализ Каплана-Мейера)

Когорта		0,5 года	1 год	2 года	3 года	4 года	5 лет	Р- значение
Повышенные ТГ*	Вероятность быть п	0,9873 22 795	0,9783 19 265	0,9637 14 678	0,9525 11 723	0,9420 7942	0,9308 6096	<0,001
Сравнения†	Вероятность быть п	0,9913 22 884	0,9849 19 566	0,9752 15 149	0,9652 12 319	0,9574 8514	0,9512 6664	

*Когорта с повышенными ТГ: ТГ $\geq 1,69$ ммоль/л (≥ 150 мг/дл).

†Когорта сравнения: ТГ $\geq 1,69$ ммоль/л (<150 мг/дл) и ХС ЛПВП $>1,04$ ммоль/л (40 мг/дл).

‡Вероятность отсутствия потребности в реваскуляризации периферических артерий.

[450] *Влияние повышенных уровней триглицеридов на СС события и использование ресурсов здравоохранения*: комбинация основных СС событий (с учетом характеристик пациентов и сопутствующих заболеваний) показала, что частота возникновения серьезного СС события в единицу времени на 25,8% выше в когорте с повышенными уровнями триглицеридов по сравнению с когортой сравнения. Повышенный СС риск в когорте с повышенными уровнями триглицеридов по сравнению с когортой сравнения

сохранялся даже при добавлении значений ХС не-ЛПВП в многофакторную модель, а также при анализе подгрупп с высоким и низким ХС ЛПВП. Соотношение затрат показало, что средние общие затраты на здравоохранение в когорте с повышенными уровнями триглицеридов почти на 12% выше, чем в когорте сравнения. Кроме того, пациенты в когорте с повышенными уровнями триглицеридов имели более высокое среднее значение $\pm$ СКО общих ежемесячных затрат на здравоохранение (1438 ± 3214 долларов США) по сравнению с сопоставимой когортой контроля (1270 ± 2516 долларов США, $P < 0,001$). Основываясь на общих затратах на здравоохранение в расчете на одного пациента в месяц в течение переменного времени наблюдения в данном исследовании, эти данные можно экстраполировать на приблизительную среднюю разницу в 47 миллионов долларов США в год в этих исследуемых популяциях и 200 миллионов долларов США в год на 100 000 пациентов. С учетом характеристик пациентов, пациенты в когорте с повышенными уровнями триглицеридов имели на 13,4% более высокую частоту посещения стационара в единицу времени, чем когорта сравнения. (Показано в таблице 31).

[451] Таблица 31. Влияние повышенных триглицеридов на основные СС события, общие расходы на здравоохранение и первоначальное пребывание в стационаре (многофакторный анализ)*[†]

	Отношение рисков или затрат для переменной когорты	95% ДИ	Р- значение
Первоначальное серьезное СС событие [‡]	1,258	1,185-1,335	<0,001
Общие расходы на здравоохранение [§]	1,118	1,080-1,159	<0,001
Первоначальное пребывание в стационаре [‡]	1,134	1,101-1,169	<0,001

*Когорта с повышенными ТГ перед сопоставлением: ТГ $\geq 1,69$ ммоль/л (≥ 150 мг/дл) (n=25 452 пациента); когорта сравнения перед сопоставлением: ТГ $< 1,69$ ммоль/л (< 150 мг/дл) и ХС ЛПВП $> 1,04$ ммоль/л (> 40 мг/дл) (n=31 805 пациентов).

[†]Был проведен отдельный многофакторный анализ серьезных СС событий, общих затрат на здравоохранение и первоначального пребывания в стационаре. Ковариаты включали когорту ТГ, как она представлена в данном документе вместе с возрастом (45-54, 55-64, 65+ лет), полом, типом страхового покрытия, географическим регионом, где пациент был включен в исследование, клиническими характеристиками на исходном уровне (диабет, ASCVD, лабораторный результат ХС ЛПНП относительно медианы), а также применение препаратов на исходном уровне (фибрат, рецептурные омега-3, и то и

другое, и ни одного из них).

[‡]Многофакторный анализ с использованием модели пропорциональных рисков Кокса.

[§]Обобщенная линейная модель (гамма-распределение, лог-связь).

[452] *Выводы:* в реальных условиях пациенты, принимавшие статины, с высоким СС риском, с повышенными уровнями триглицеридов ≥ 150 мг/дл и в целом контролируемым ХС ЛПНП, имели худшие результаты с точки зрения СС исходов и экономической оценки затрат на здоровье, чем пациенты с хорошо контролируемыми уровнями триглицеридов <150 мг/дл и ХС ЛПВП > 40 мг/дл. Схожие результаты наблюдались у пациентов с уровнем триглицеридов 200-499 мг/дл. Пациенты в когорте с повышенными уровнями триглицеридов имели более высокую вероятность реваскуляризации периферических артерий, оцениваемую через 5 лет, чем пациенты с хорошо контролируемыми уровнями триглицеридов в когорте сравнения с абсолютной разницей в 2% между двумя когортами или примерно на 40% более высокой вероятностью в группе с повышенными триглицеридами по сравнению с когортой сравнения в относительном выражении.

[453] Различные варианты осуществления настоящего изобретения изложены ниже.

[454] Пункт А. Способ снижения потребности в реваскуляризации периферических артерий у субъекта, получающего лечение статинами, причем способ включает: (а) идентификацию субъекта, получающего лечение статинами, как имеющего исходный уровень триглицеридов натошак по меньшей мере приблизительно 150 мг/дл, и (b) введение указанному субъекту, получающему лечение статинами, фармацевтической композиции, содержащей от приблизительно 1 г до приблизительно 4 г этилового эфира эйкозапентаеновой кислоты в сутки.

[455] Пункт В. Способ согласно пункту А, где композицию вводят субъекту, получающему лечение статинами, в количестве от 1 до 4 единиц дозирования в сутки.

[456] Пункт С. Способ согласно пункту А или пункту В, где этиловый эфир эйкозапентаеновой кислоты составляет по меньшей мере приблизительно 96 мас.% всех омега-3 жирных кислот в фармацевтической композиции.

[457] Пункт D. Способ согласно любому из пунктов А-С, где субъект, получающий лечение статинами, имеет одно или более из следующего: исходное значение ХС не-ЛПВП от приблизительно 200 мг/дл до приблизительно 300 мг/дл; исходное значение общего холестерина от приблизительно 250 мг/дл до приблизительно 300 мг/дл; исходное значение ХС ЛПОНП от приблизительно 140 мг/дл до приблизительно 200 мг/дл; исходное значение ХС ЛПВП от приблизительно 10 до приблизительно 30 мг/дл; и/или исходное значение ХС ЛПНП от приблизительно 40 до приблизительно 100 мг/дл.

[458] Пункт Е. Способ согласно любому из пунктов А-D, где субъект, получающий лечение статинами, получает стабильную терапию статинами.

[459] Пункт F. Способ согласно пункту Е, где терапия статинами включает

введение субъекту, получающему лечение статинами, статина и, необязательно, эзетимиба.

[460] Пункт G. Способ согласно любому из пунктов A-F, дополнительно включающий идентификацию субъекта, получающего лечение статинами, как имеющего контролируемые ЛПНП.

[461] Пункт H. Способ согласно любому из пунктов A-G, где у субъекта, получающего лечение статинами, исходный уровень триглицеридов натощак составляет от приблизительно 200 мг/дл до приблизительно 499 мг/дл.

[462] Пункт I. Способ согласно любому из пунктов A-G, где у субъекта, получающего лечение статинами, исходный уровень триглицеридов натощак составляет от приблизительно 500 мг/дл до приблизительно 1500 мг/дл.

[463] Пункт J. Способ согласно любому из пунктов A-I, где у субъекта наблюдается снижение риска смерти от сердечно-сосудистого заболевания, коронарной реваскуляризации, нестабильной стенокардии, инсульта и/или инфаркта миокарда.

[464] Пункт K. Способ диагностики субъекта, нуждающегося в реваскуляризации периферических артерий, причем способ включает: (a) идентификацию субъекта как получающего терапию статинами; (b) измерение исходного уровня триглицеридов натощак у указанного субъекта; и (c) определение потребности в реваскуляризации периферических артерий, если исходный уровень триглицеридов натощак у указанного субъекта составляет по меньшей мере приблизительно 150 мг/дл.

[465] Пункт L. Способ согласно пункту K, где субъект был идентифицирован по меньшей мере приблизительно через 5 лет после получения по меньшей мере одной заявки на терапию статинами.

[466] Пункт M. Способ согласно пункту K или пункту L, дополнительно включающий идентификацию субъекта как имеющего контролируемые ЛПНП.

[467] Пункт N. Способ согласно любому из пунктов K-M, где исходный уровень триглицеридов натощак у субъекта составляет от приблизительно 200 мг/дл до приблизительно 499 мг/дл.

[468] Пункт O. Способ согласно любому из пунктов K-N, где уровень триглицеридов натощак у субъекта составляет от приблизительно 500 мг/дл до приблизительно 1500 мг/дл.

[469] Пункт P. Способ согласно любому из пунктов K-O, где у субъекта наблюдается снижение риска смерти от сердечно-сосудистого заболевания, коронарной реваскуляризации, нестабильной стенокардии, инсульта и/или инфаркта миокарда.

[470] Пункт Q. Способ лечения субъекта, подверженного риску реваскуляризации периферических артерий, включающие введение указанному субъекту фармацевтической композиции, где указанный субъект был определен как подверженный риску реваскуляризации периферических артерий путем измерения исходного уровня триглицеридов натощак у указанного субъекта, и где уровень триглицеридов натощак у указанного субъекта составляет по меньшей мере приблизительно 150 мг/дл.

[471] Пункт R. Способ согласно пункту Q, где субъект получает терапию статинами.

[472] Пункт S. Способ согласно пункту Q или пункту R, где фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 1 г до приблизительно 4 г этилового эфира эйкозопентаеновой кислоты.

[473] Пункт T. Способ согласно любому из пунктов Q-S, где этиловый эфир эйкозопентаеновой кислоты составляет по меньшей мере приблизительно 96 мас.% всех омега-3 жирных кислот в фармацевтической композиции.

[474] Пункт U. Способ согласно любому из пунктов Q-T, дополнительно включающий проведение реваскуляризации периферической артерии.

[475] Пункт V. Способ согласно любому из пунктов Q-U, где исходный уровень триглицеридов натощак у субъекта составляет от приблизительно 200 мг/дл до приблизительно 499 мг/дл.

[476] Пункт W. Способ согласно любому из пунктов Q-U, где уровень триглицеридов натощак у субъекта составляет от приблизительно 500 мг/дл до приблизительно 1500 мг/дл.

[477] Пункт X. Способ согласно любому из пунктов Q-W, где у субъекта наблюдается снижение риска смерти от сердечно-сосудистого заболевания, коронарной реваскуляризации, нестабильной стенокардии, инсульта и/или инфаркта миокарда.

Цитируемые источники

1. Benjamin EJ, et al. *Circulation*. 2018; 137: e67-e492.
2. American Heart Association/American Stroke Association. Heart disease and stroke statistics 2018 at-a-glance.
3. Fruchart JC, et al. *Cardiovasc Diabetol*. 2014; 13:26.
4. Kasai T, et al. *Heart*. 2013; 99:22-9.
5. Sarwar N, et al. *Circulation*. 2007; 115:450-8.
6. Budoff M. *Am J Cardiol*. 2016; 118:138-45.
7. Miller M, et al. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51:724-30.
8. Schwartz GG, et al. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 65:2267-75.
9. Creager MA. *Circulation*. 2018; 137:351-3.
10. Valdivielso P, et al. *World J Diabetes*. 2014; 5:577-85.
11. Fowkes FG, et al. *Lancet*. 2013; 382:1329-40.
12. Bhatt DL, et al. *Clin Cardiol*. 2017; 40:138-48.
13. Jarow JP, et al. *JAMA*. 2017; 318:703-4.
14. Sherman RE, et al. *N Engl J Med*. 2016; 375:2293-7.
15. Berger ML, et al. *Value Health*. 2017; 20:1003-8.
16. Toth P, et al. *J Am Heart Assoc*. 2018. В печати.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ снижения потребности в реваскуляризации периферических артерий у субъекта, получающего лечение статинами, включающий:

(а) идентификацию субъекта, получающего лечение статинами, как имеющего исходный уровень триглицеридов натощак по меньшей мере приблизительно 150 мг/дл, и

(b) введение указанному субъекту, получающему лечение статинами, фармацевтической композиции, содержащей от приблизительно 1 г до приблизительно 4 г этилового эфира эйкозапентаеновой кислоты в сутки в течение периода, достаточного для снижения потребности в реваскуляризации периферических артерий.

2. Способ по п. 1, где композицию вводят субъекту, получающему лечение статинами, в количестве от 1 до 4 единиц дозирования в сутки.

3. Способ по п. 1 или п. 2, где этиловый эфир эйкозапентаеновой кислоты составляет по меньшей мере приблизительно 96 мас.% всех омега-3 жирных кислот в фармацевтической композиции.

4. Способ по любому из предыдущих пунктов, где субъект, получающий лечение статинами, имеет одно или более из следующего: исходное значение ХС не-ЛПВП от приблизительно 200 мг/дл до приблизительно 300 мг/дл; исходное значение общего холестерина от приблизительно 250 мг/дл до приблизительно 300 мг/дл; исходное значение ХС ЛПОНП от приблизительно 140 мг/дл до приблизительно 200 мг/дл; исходное значение ХС ЛПВП от приблизительно 10 до приблизительно 30 мг/дл; и/или исходное значение ХС ЛПНП от приблизительно 40 до приблизительно 100 мг/дл.

5. Способ по любому из предыдущих пунктов, где субъект, получающий лечение статинами, получает стабильную терапию статинами.

6. Способ по п. 5, где терапия статинами включает введение субъекту, получающему лечение статинами, статина и, необязательно, эзетимиба.

7. Способ по любому из предыдущих пунктов, дополнительно включающий идентификацию субъекта, получающего лечение статинами, как имеющего контролируемые ЛПНП.

8. Способ по любому из предыдущих пунктов, где у субъекта, получающего лечение статинами, исходный уровень триглицеридов натощак составляет от приблизительно 200 мг/дл до приблизительно 499 мг/дл.

9. Способ по любому из пп. 1-7, где у субъекта, получающего лечение статинами, исходный уровень триглицеридов натощак составляет от приблизительно 500 мг/дл до приблизительно 1500 мг/дл.

10. Способ по любому из пп. 1-7, где у субъекта наблюдается снижение риска смерти от сердечно-сосудистого заболевания, коронарной реваскуляризации, нестабильной стенокардии, инсульта и/или инфаркта миокарда.

11. Способ диагностики субъекта, нуждающегося в реваскуляризации периферических артерий, включающий:

(а) идентификацию субъекта как получающего терапию статинами;

(b) измерение исходного уровня триглицеридов натощак у указанного субъекта; и
(c) определение потребности в реваскуляризации периферических артерий, если исходный уровень триглицеридов натощак у указанного субъекта составляет по меньшей мере приблизительно 150 мг/дл.

12. Способ по п. 11, где субъект был идентифицирован по меньшей мере приблизительно через 5 лет после получения по меньшей мере одной заявки на терапию статинами.

13. Способ по п. 11 или п. 12, дополнительно включающий идентификацию субъекта как имеющего контролируемые ЛПНП.

14. Способ по любому из пп. 11-13, где исходный уровень триглицеридов натощак у субъекта составляет от приблизительно 200 мг/дл до приблизительно 499 мг/дл.

15. Способ по любому из пп. 11-13, где уровень триглицеридов натощак у субъекта составляет от приблизительно 500 мг/дл до приблизительно 1500 мг/дл.

16. Способ по любому из пп. 11-15, где у субъекта наблюдается снижение риска смерти от сердечно-сосудистого заболевания, коронарной реваскуляризации, нестабильной стенокардии, инсульта и/или инфаркта миокарда.

17. Способ лечения субъекта, подверженного риску реваскуляризации периферических артерий, включающий введение указанному субъекту фармацевтической композиции, где указанный субъект был определен как подверженный риску реваскуляризации периферических артерий путем измерения исходного уровня триглицеридов натощак у указанного субъекта, и где уровень триглицеридов натощак у указанного субъекта составляет по меньшей мере приблизительно 150 мг/дл.

18. Способ по п. 17, где субъект получает терапию статинами.

19. Способ по п. 17 или п. 18, где фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 1 г до приблизительно 4 г этилового эфира эйкозапентаеновой кислоты.

20. Способ по любому из пп. 17-19, где этиловый эфир эйкозапентаеновой кислоты составляет по меньшей мере приблизительно 96 мас.% всех омега-3 жирных кислот в фармацевтической композиции.

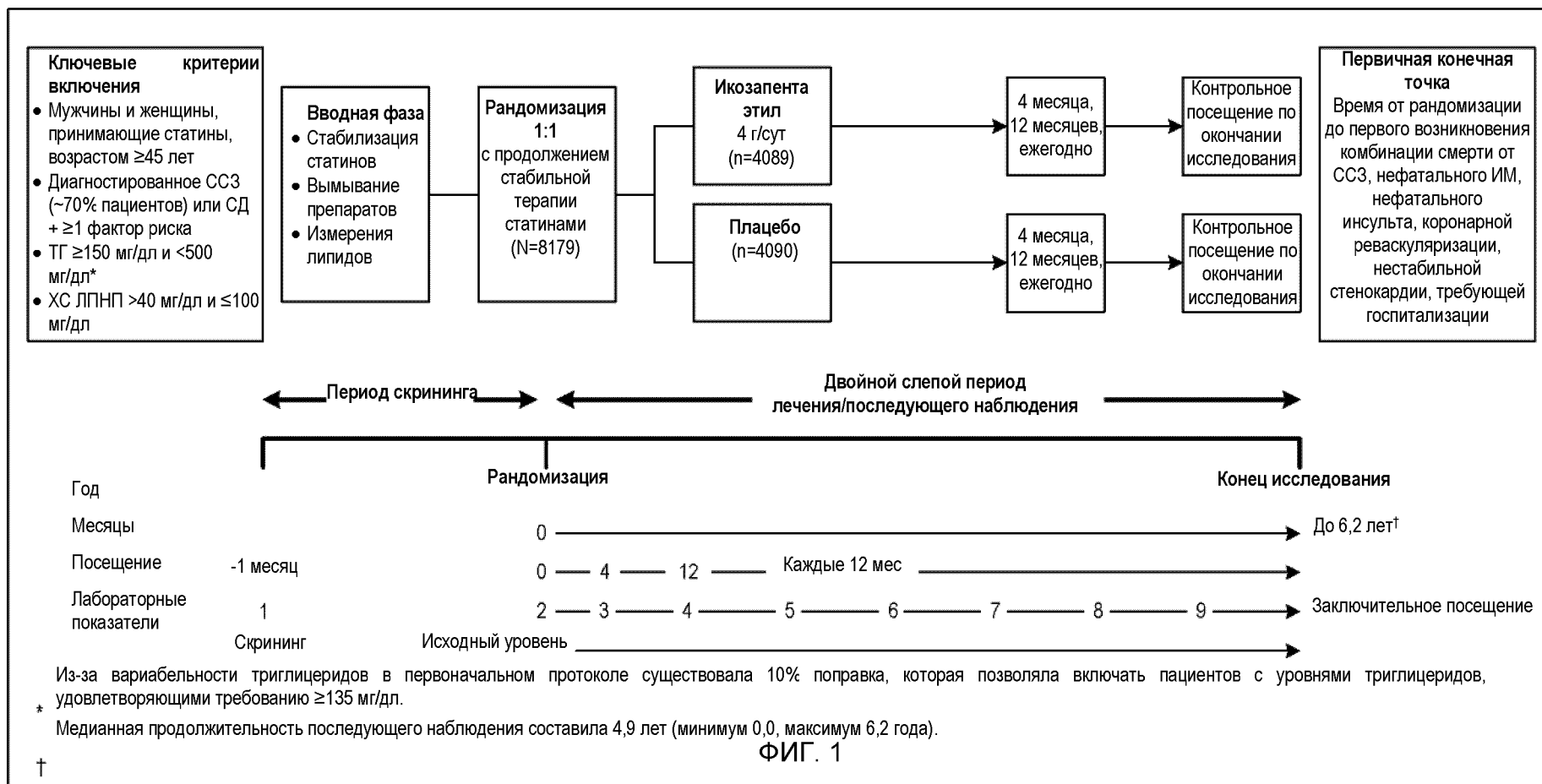
21. Способ по любому из пп. 17-20, дополнительно включающий проведение реваскуляризации периферической артерии.

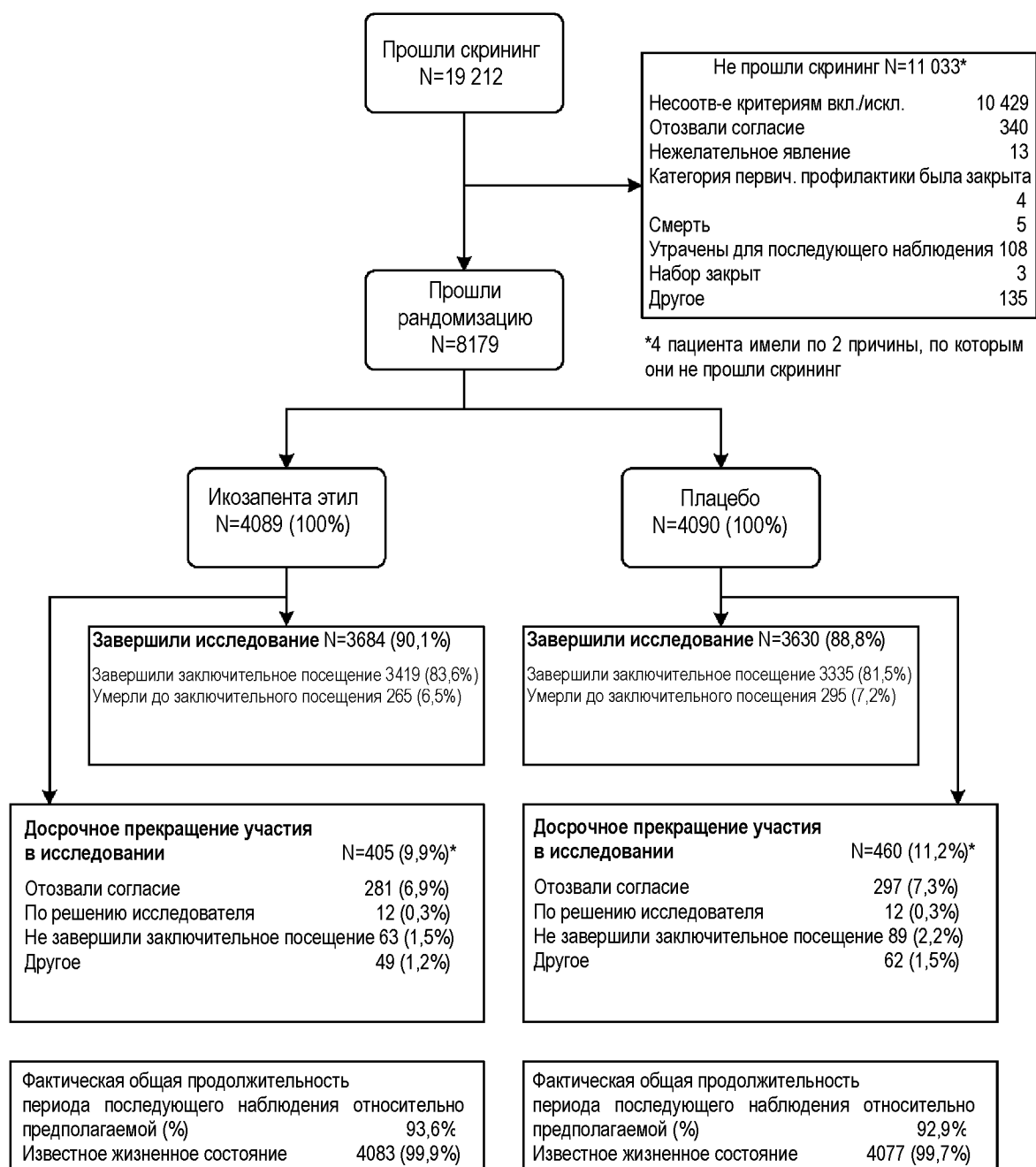
22. Способ по любому из пп. 17-21, где исходный уровень триглицеридов натощак у субъекта составляет от приблизительно 200 мг/дл до приблизительно 499 мг/дл.

23. Способ по любому из пп. 17-21, где уровень триглицеридов натощак у субъекта составляет от приблизительно 500 мг/дл до приблизительно 1500 мг/дл.

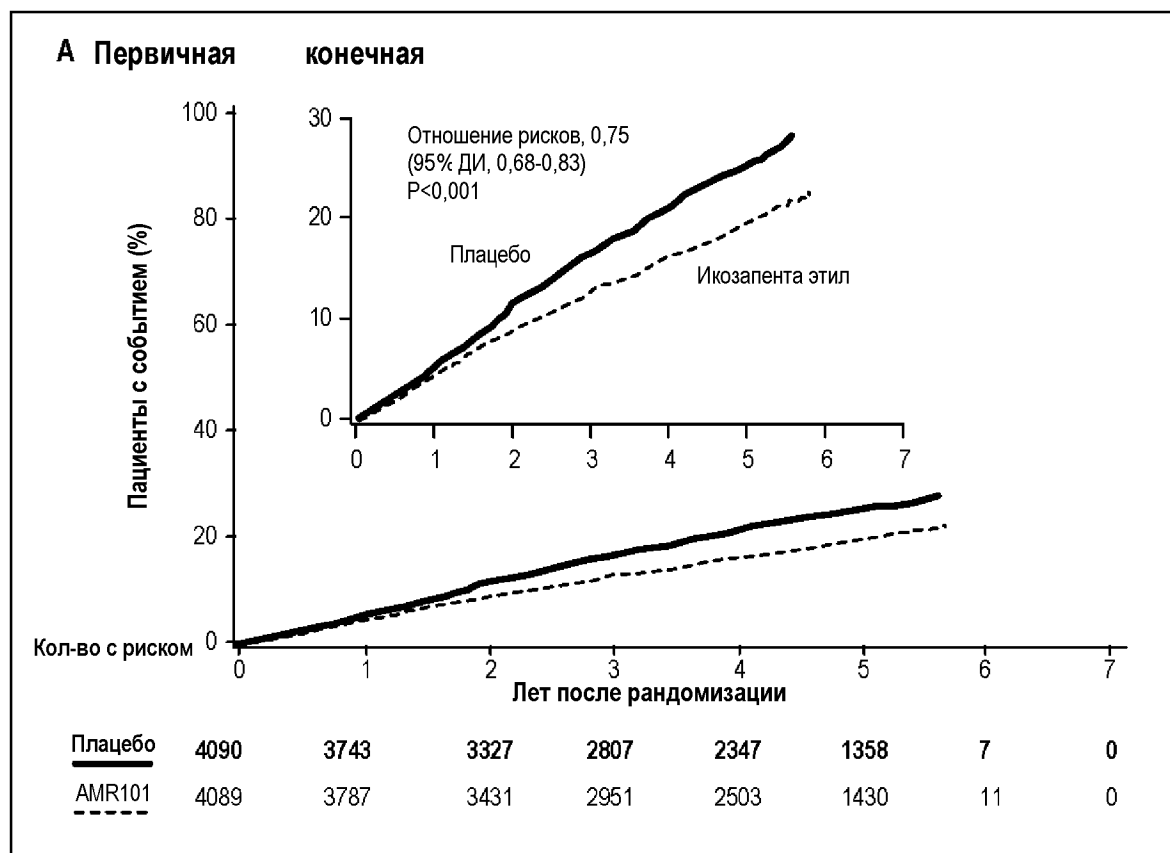
24. Способ по любому из пп. 15-23, где у субъекта наблюдается снижение риска смерти от сердечно-сосудистого заболевания, коронарной реваскуляризации, нестабильной стенокардии, инсульта и/или инфаркта миокарда.

По доверенности

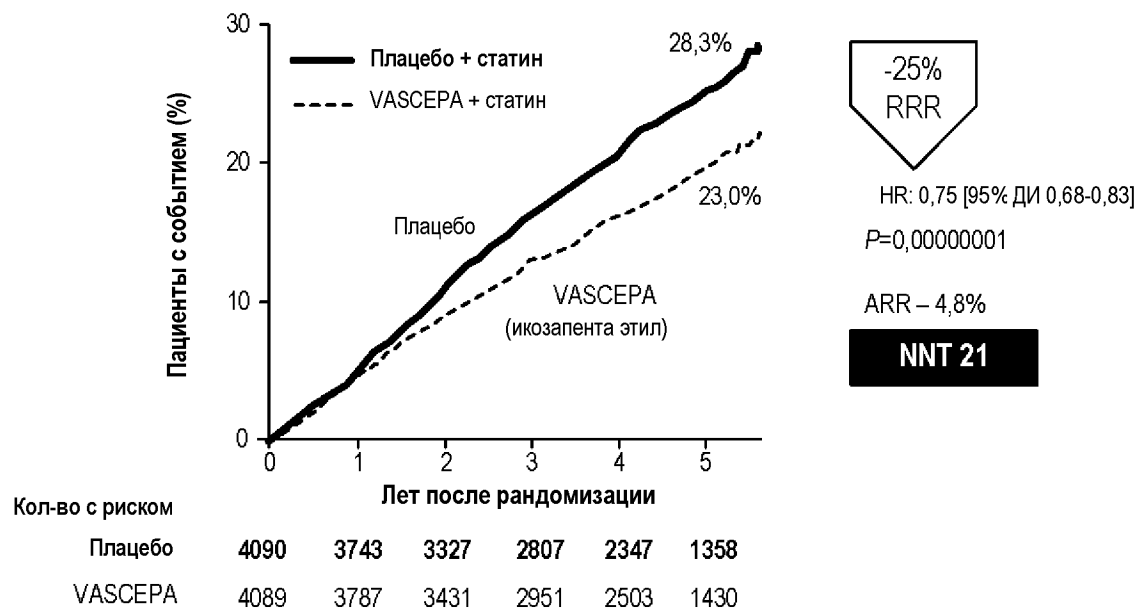




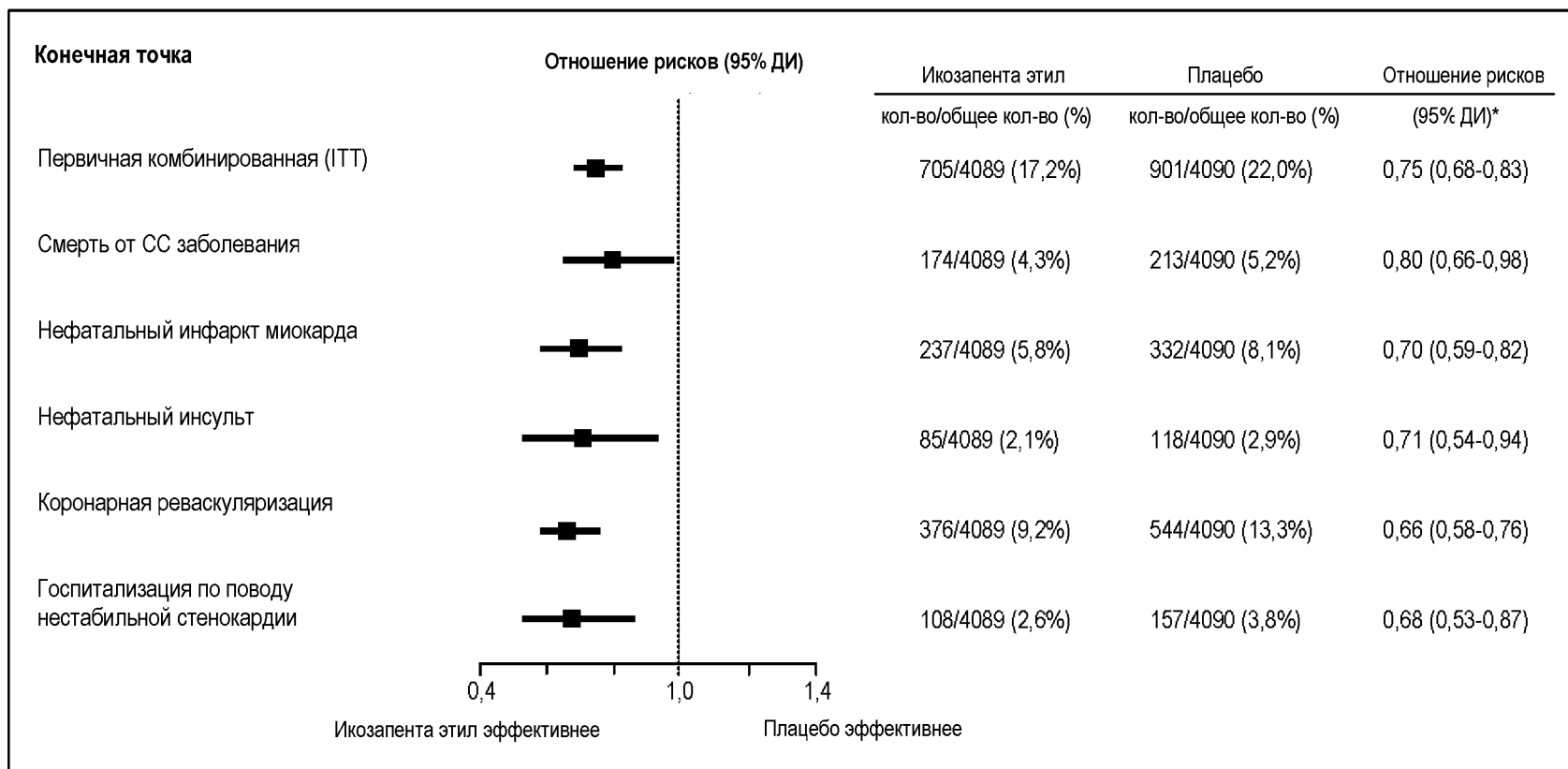
ФИГ. 2



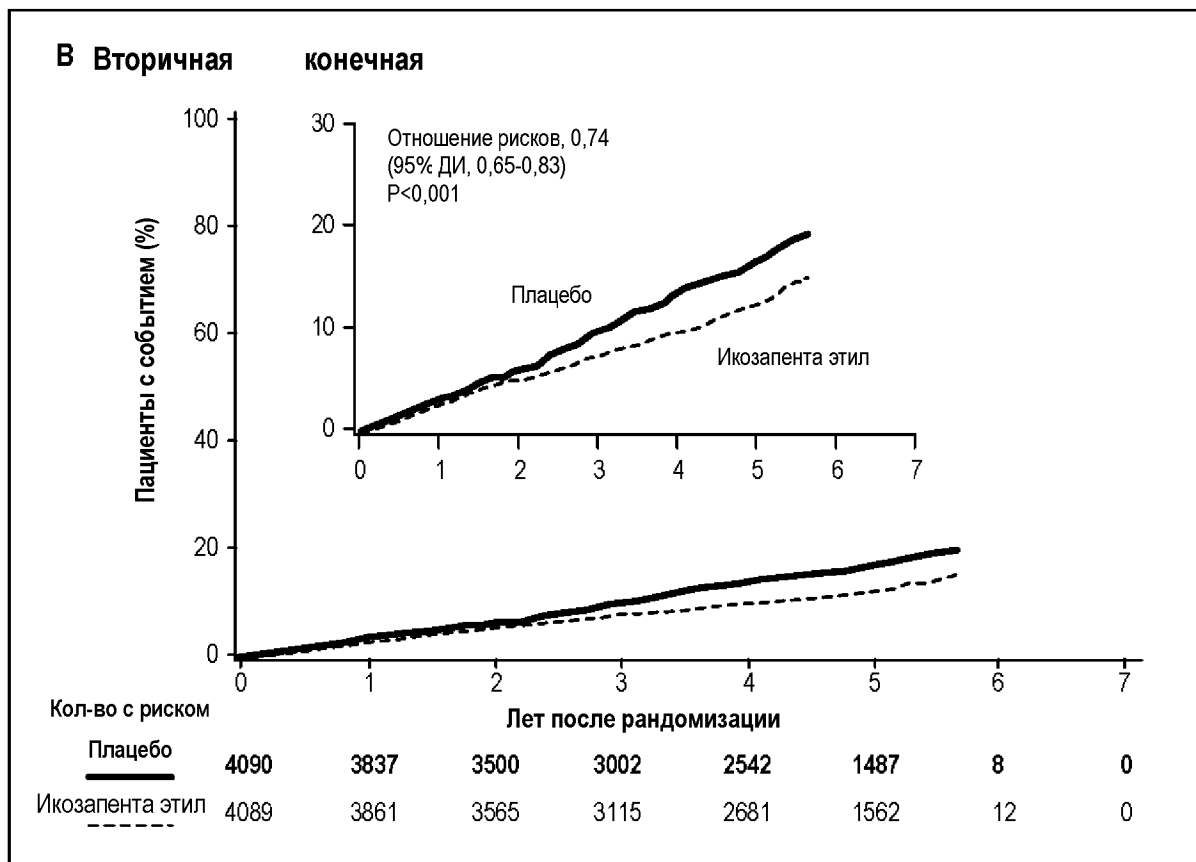
ФИГ. 3А



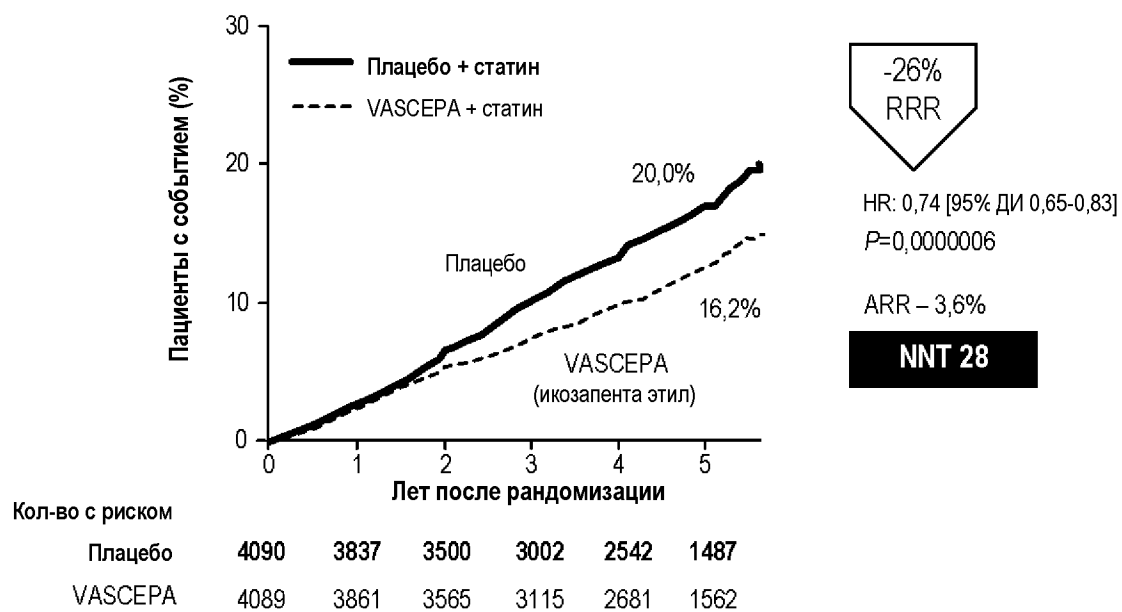
ФИГ. 3В



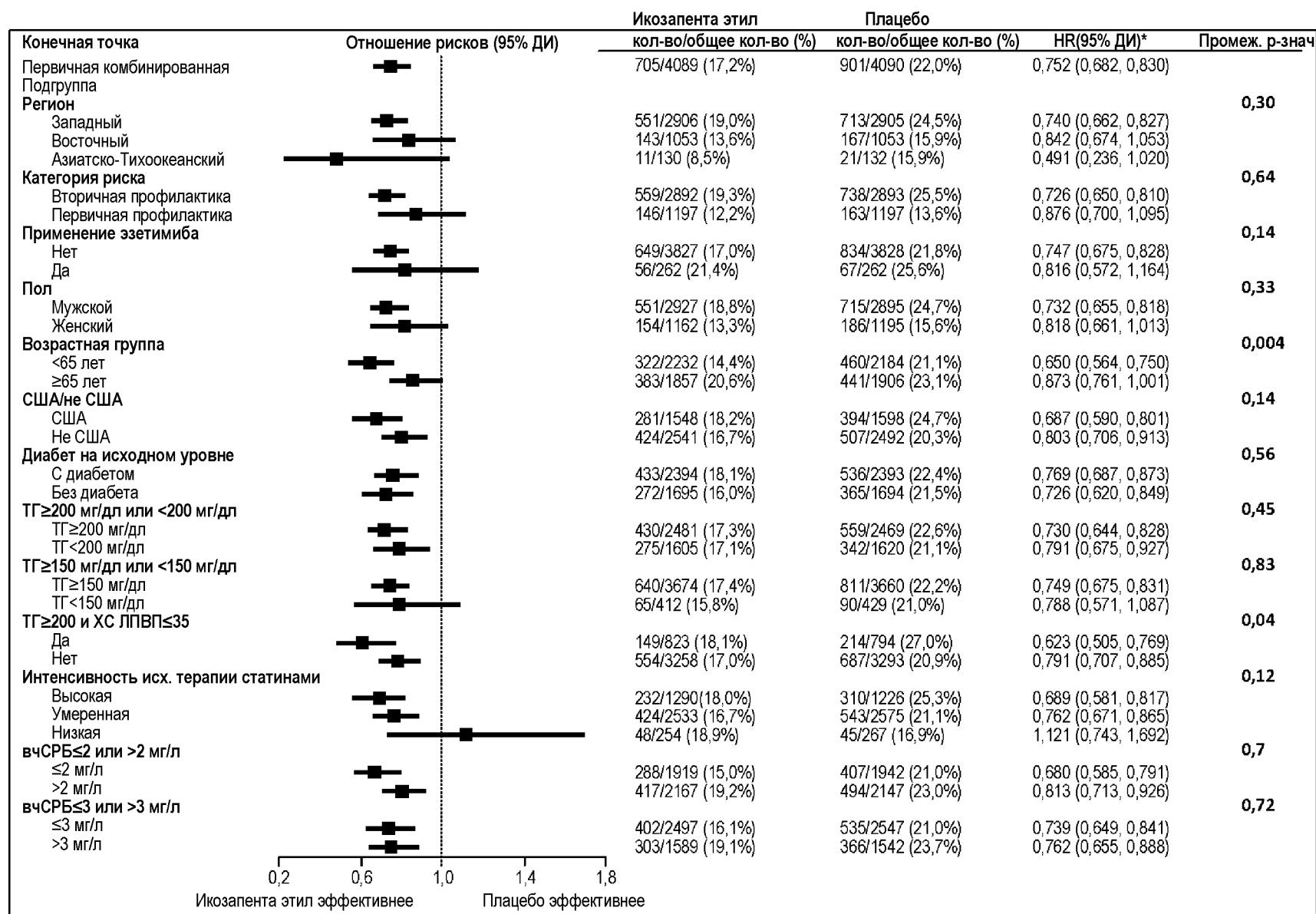
ФИГ. 4



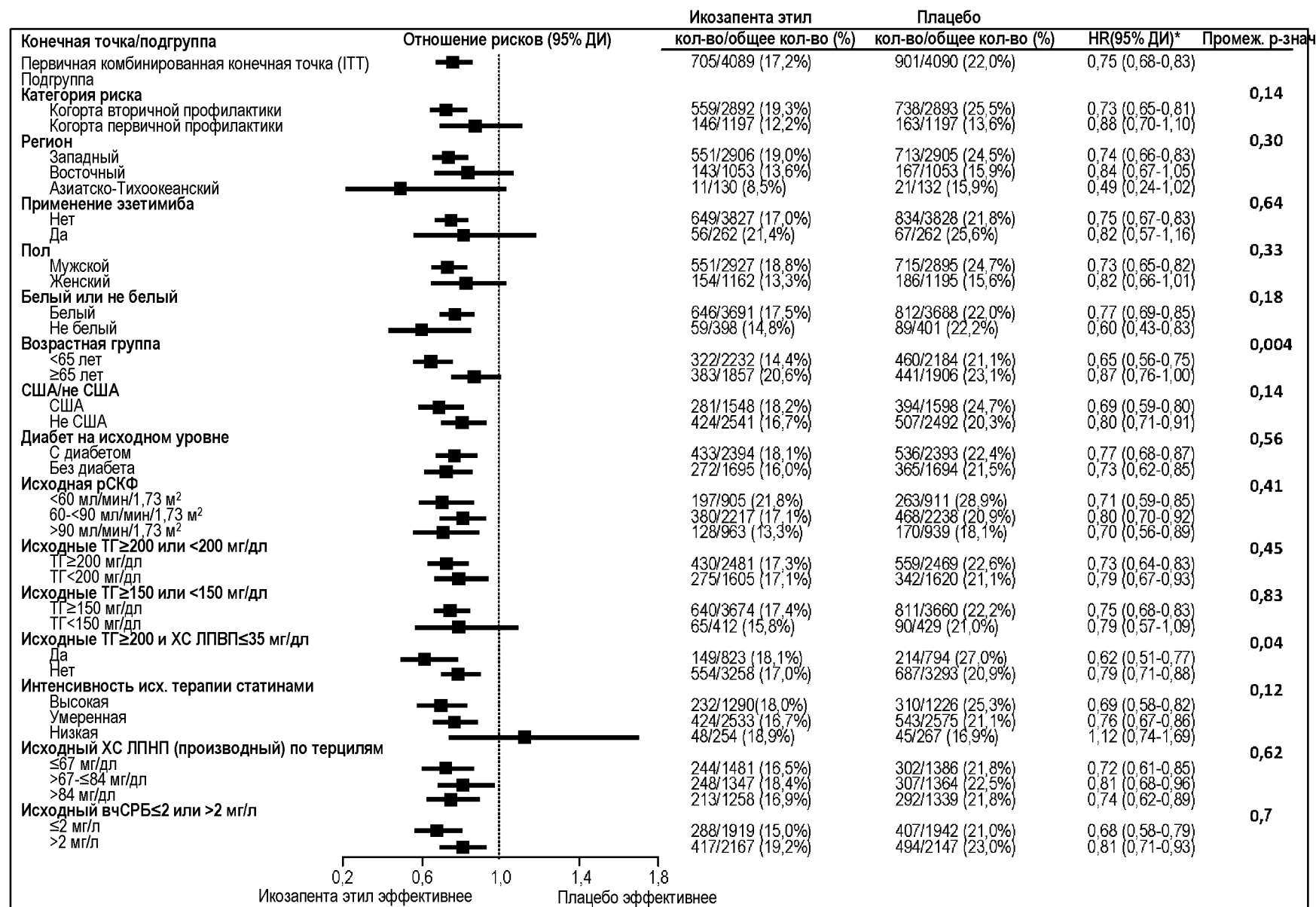
ФИГ. 5А



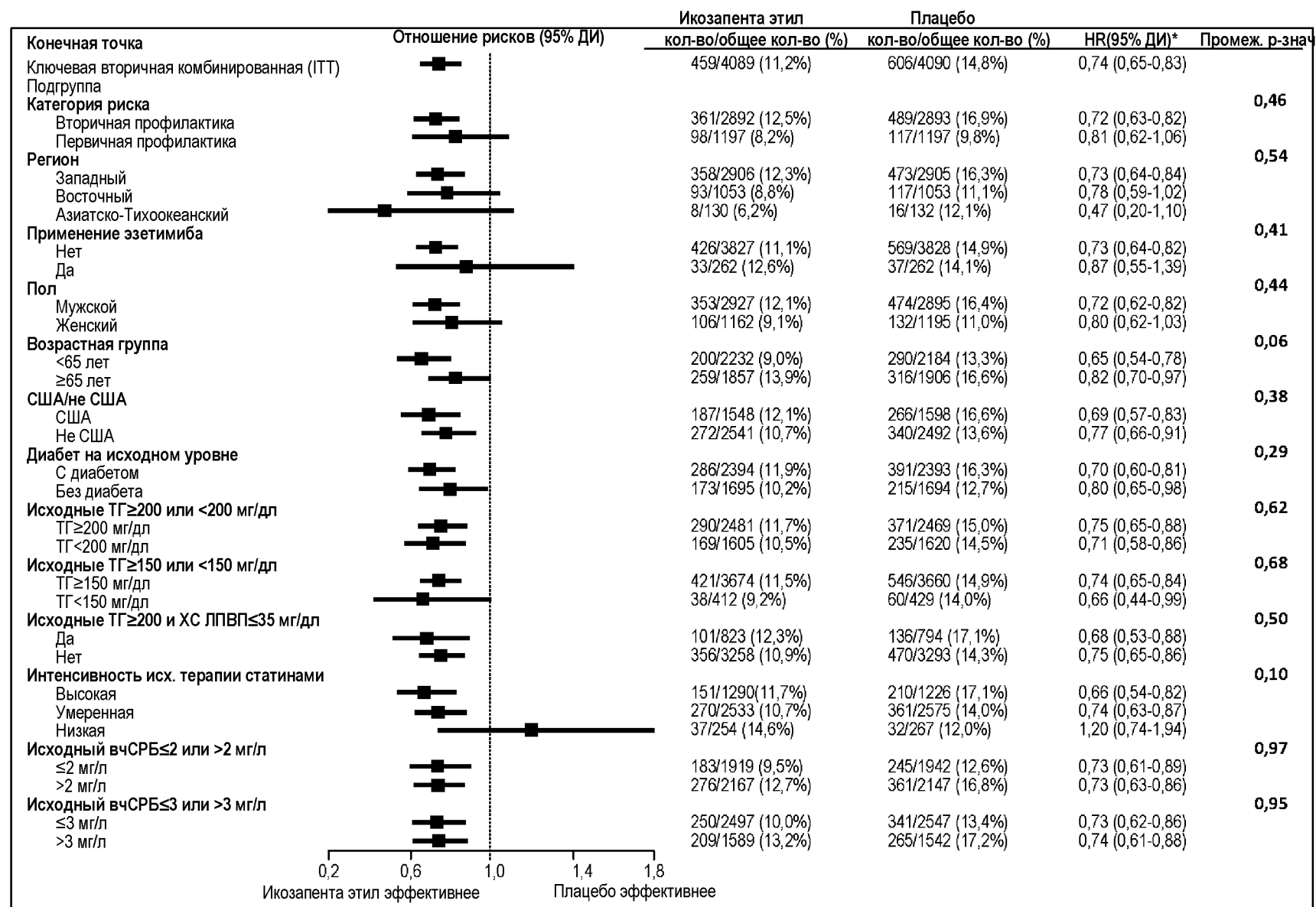
ФИГ. 5В



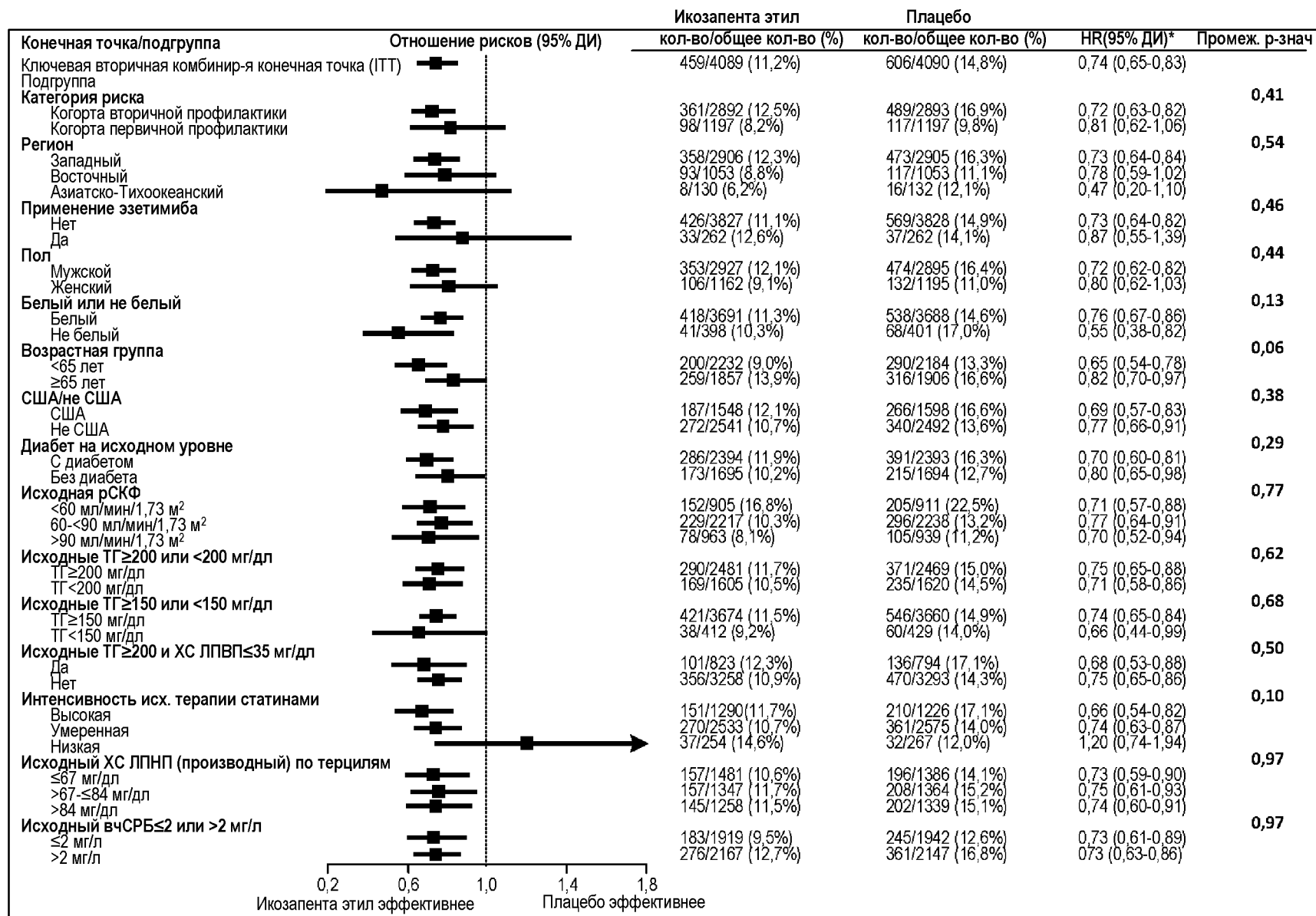
ФИГ. 6



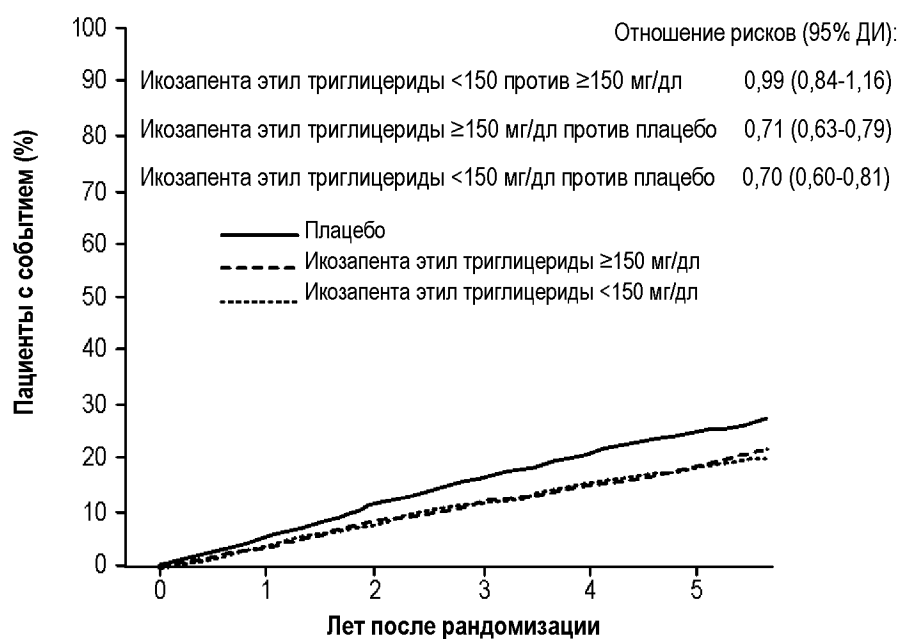
ФИГ. 7



ФИГ. 8

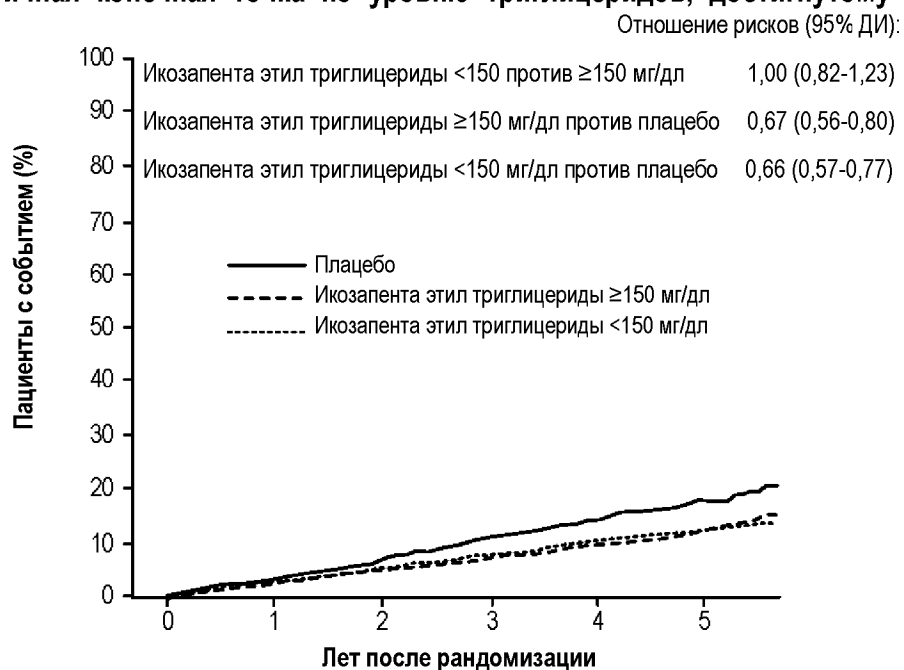


ФИГ. 9

А Первичная конечная точка по уровню триглицеридов, достигнутому через

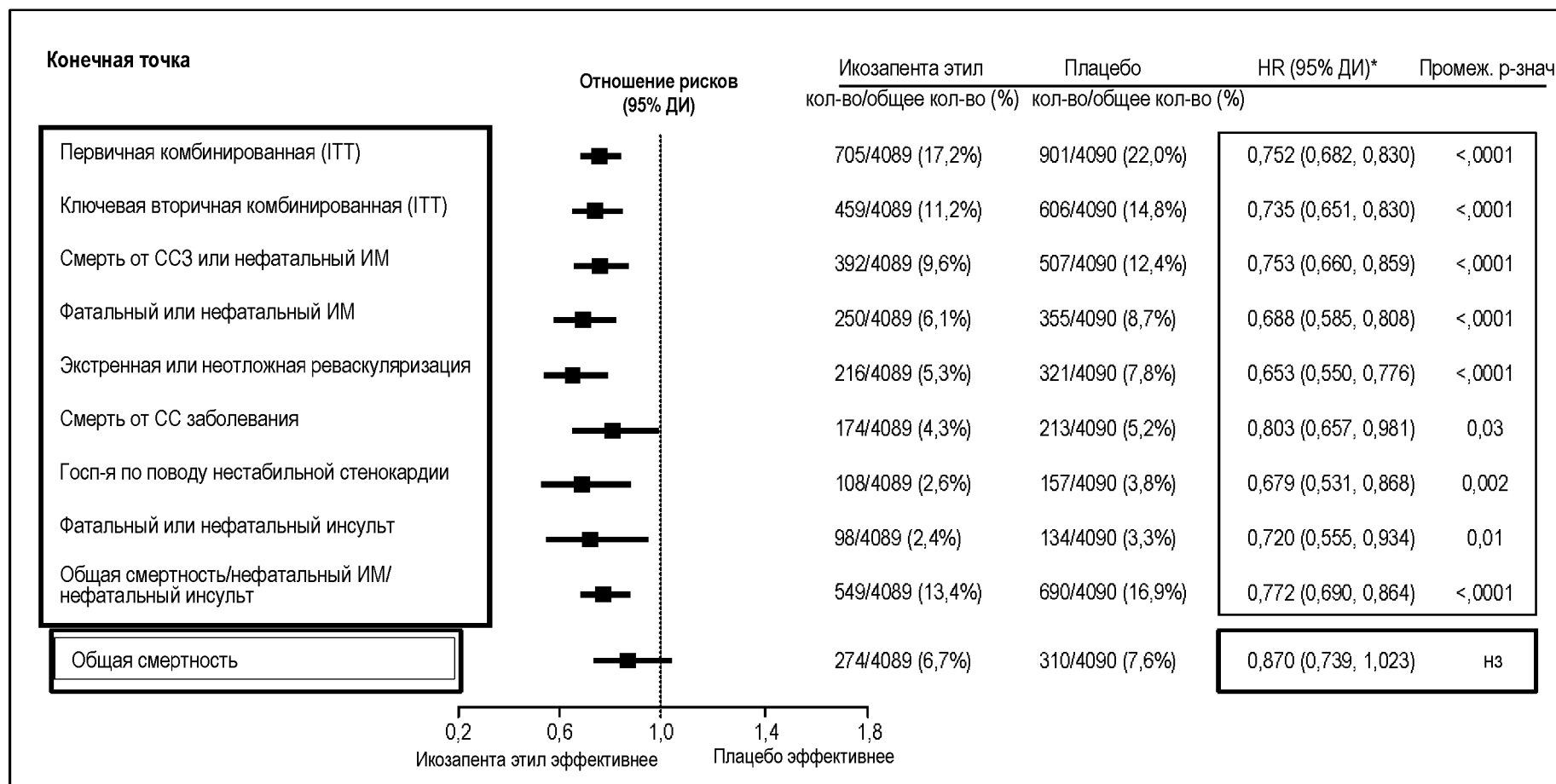
Кол-во с риском

Плацебо	4090	3743	3327	2807	2347	1358
Икозапента этил триглицериды ≥ 150 мг/дл	2364	2276	2085	1775	1473	803
Икозапента этил триглицериды <150 мг/дл	1325	1277	1179	1040	922	571

В Ключевая вторичная конечная точка по уровню триглицеридов, достигнутому

Кол-во с риском

Плацебо	4090	3837	3500	3002	2542	1487
Икозапента этил триглицериды ≥ 150 мг/дл	2364	2319	2171	1875	1579	879
Икозапента этил триглицериды <150 мг/дл	1325	1300	1218	1096	986	620



ФИГ. 11



*Когорта с повышенными ТГ: ТГ $\geq 1,69$ ммоль/л (≥ 150 мг/дл).

†Когорта сравнения: ТГ $< 1,69$ ммоль/л (< 150 мг/дл) и ХС ЛПВП $> 1,04$ ммоль/л (> 40 мг/дл).

‡Популяция, использованная для многофакторного анализа.

§Популяция, использованная для анализа характеристик пациентов и других анализов.

ФИГ. 12