

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202292029** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2022.10.28

(51) Int. Cl. *A61K 38/26* (2006.01)
A61K 38/16 (2006.01)
A61K 38/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.01.22

(54) **ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ТИРЗЕПАТИДА**

(31) 62/967,867

(32) 2020.01.30

(33) US

(86) PCT/US2021/014535

(87) WO 2021/154593 2021.08.05

(71) Заявитель:
ЭЛИ ЛИЛЛИ ЭНД КОМПАНИ (US)

(72) Изобретатель:

Коглан Мэттью Пол, Хаупт Аксель,
Мураками Масахиро, Рисмейер
Джеффри Скотт (US)

(74) Представитель:

Гизатуллин Ш.Ф., Христофоров А.А.,
Угрюмов В.М., Прищепный С.В.,
Гизатуллина Е.М., Строкова О.В.,
Костюшенкова М.Ю., Джермакян Р.В.
(RU)

(57) Изобретение относится к способам лечения, предупреждения или отсрочки расстройств, связанных с когнитивными функциями, таких как снижение когнитивных функций, нарушение когнитивных функций или деменция. Настоящее изобретение относится к способу лечения, предупреждения или отсрочки сердечной недостаточности, такой как HFpEF или HFrEF.

202292029

A1

A1

202292029

ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ТИРЗЕПАТИДА

Настоящее изобретение относится к области медицины. В настоящем документе предложены способы, которые относятся к лечению, предупреждению или отсрочке расстройств, связанных с когнитивной функцией, таких как снижение когнитивных функций, нарушение когнитивных функций или деменция. Предложены способы, которые относятся к лечению, предупреждению или отсрочке развития сердечной недостаточности.

Пациенты с сахарным диабетом 2 типа (T2DM) часто страдают от различных сопутствующих заболеваний, включая когнитивные трудности, такие как снижение когнитивных функций, нарушение когнитивных функций или деменция. Люди с диабетом в 1,5-2 раза чаще, чем здоровые люди, испытывают снижение когнитивных функций, минимальное нарушение когнитивных функций или деменцию. Эта взаимосвязь не зависит от других факторов риска когнитивной дисфункции и встречается у 13% людей с диабетом в возрасте 65-74 лет и 24% людей в возрасте 75 лет и старше. Единой причины высокого риска когнитивной дисфункции у людей с диабетом не выявлено. Была предложена и изучается возможность того, что некоторые методы лечения диабета, включая агонисты рецептора гликагоноподобного пептида-1 (GLP-1), могут оказывать положительное влияние на когнитивную функцию. См., например, GD Femminella, et al., *Evaluating the effects of the novel GLP-1 analogue liraglutide in Alzheimer's disease: study protocol for a randomized controlled trial (ELAD study)*, 20 TRIALS 191 (2019). Однако сохраняется потребность в терапевтических способах лечения, предупреждения или отсрочки снижения когнитивных функций, нарушения когнитивных функций или деменции, в том числе у пациентов с T2DM.

Пациенты с сахарным диабетом 2 типа (T2DM) подвержены риску сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (HFpEF), а также сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса (HFrEF). См., например, J. Но, et al., *Predictors of New-Onset Heart Failure*; *Circulation:Heart Failure* 6:279–286 (2013). Современные способы лечения HFpEF могут включать изменение образа жизни для снижения массы тела и введение препаратов для облегчения симптомов сопутствующих патологических состояний. Бариатрическая хирургия показала

определенный положительный эффект у пациентов с HFrEF. См., например, Mikhalkova, et al., *Obesity* (2018). Несмотря на рост заболеваемости HFrEF, эффективные варианты лечения в значительной мере были безуспешными. См., например, Zheng et. al., *Drug treatment effects on outcomes in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis*, *Heart*. **104** (5): 407–415 (март, 2018). В настоящее время не существует одобренного фармацевтического лечения HFrEF. Существует потребность в терапевтических средствах для лечения, предупреждения или отсрочки HFrEF. Существует потребность в терапевтических средствах для лечения, предупреждения или отсрочки HFrEF.

10 В настоящем изобретении предложены способы лечения, предупреждения или отсрочки когнитивных расстройств, таких как снижение когнитивных функций, нарушение когнитивных функций или деменция.

Соответственно, в настоящем изобретении предложен способ лечения, предупреждения или отсрочки развития когнитивного расстройства у пациента, включающий введение пациенту тирзепатида в терапевтически эффективном количестве один раз в неделю.

В другом аспекте в настоящем изобретении предложен способ предупреждения или отсрочки снижения когнитивных функций у пациента, включающий введение пациенту тирзепатида в терапевтически эффективном количестве один раз в неделю.

20 В другом аспекте в настоящем изобретении предложен способ улучшения гликемического контроля и лечения, предупреждения или отсрочки снижения когнитивных функций у пациента с сахарным диабетом 2 типа, включающий введение пациенту тирзепатида в терапевтически эффективном количестве один раз в неделю.

25 В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ улучшения гликемического контроля у пациента с сахарным диабетом 2 типа и подверженного риску снижения когнитивных функций, включающий введение пациенту тирзепатида в терапевтически эффективном количестве один раз в неделю, причем предложенный способ обеспечивает снижение риска возникновения у пациента снижения когнитивных функций.

В другом аспекте в настоящем изобретении предложен тирзепатид для применения для лечения, предупреждения или отсрочки развития когнитивного расстройства у пациента, включающий введение пациенту тирзепатида в терапевтически эффективном количестве один раз в неделю.

5 В другом аспекте в настоящем изобретении предложено применение тирзепатида для получения лекарственного средства для лечения, предупреждения или отсрочки развития когнитивного расстройства у пациента, включающего введение пациенту тирзепатида в терапевтически эффективном количестве один раз в неделю.

10 В настоящем изобретении предложены способы лечения, предупреждения или отсрочки сердечной недостаточности, включающие введение эффективного количества тирзепатида или его фармацевтически приемлемой соли пациенту, нуждающемуся в таком лечении.

Соответственно, в настоящем изобретении предложен способ лечения, предупреждения или отсрочки развития HFrEF у пациента, включающий введение пациенту эффективного количества тирзепатида или его фармацевтически приемлемой соли один раз в неделю.

Соответственно, в настоящем изобретении предложен способ лечения, предупреждения или отсрочки развития HFGrEF у пациента, включающий введение пациенту эффективного количества тирзепатида или его фармацевтически приемлемой соли один раз в неделю.

25 В другом аспекте в настоящем изобретении предложен способ предупреждения или отсрочки HFrEF у пациента, включающий введение пациенту эффективного количества тирзепатида или его фармацевтически приемлемой соли один раз в неделю.

В другом аспекте в настоящем изобретении предложен способ предупреждения или отсрочки HFGrEF у пациента, включающий введение пациенту эффективного количества тирзепатида или его фармацевтически приемлемой соли один раз в неделю.

30 В другом аспекте в настоящем изобретении предложен способ улучшения гликемического контроля и лечения, предупреждения или отсрочки HFrEF у пациента с сахарным диабетом 2 типа, включающий введение пациенту

эффективного количества тирзепатида или его фармацевтически приемлемой соли один раз в неделю.

5 В другом аспекте в настоящем изобретении предложен способ улучшения гликемического контроля и лечения, предупреждения или отсрочки HFрEF у пациента с сахарным диабетом 2 типа, включающий введение пациенту эффективного количества тирзепатида или его фармацевтически приемлемой соли один раз в неделю.

10 В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ улучшения гликемического контроля у пациента с сахарным диабетом 2 типа и подверженного риску HFрEF, включающий введение пациенту эффективного количества тирзепатида или его фармацевтически приемлемой соли один раз в неделю, причем предложенный способ обеспечивает снижение риска возникновения у пациента HFрEF.

15 В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ улучшения гликемического контроля у пациента с сахарным диабетом 2 типа и подверженного риску HFрEF, включающий введение пациенту эффективного количества тирзепатида или его фармацевтически приемлемой соли один раз в неделю, причем предложенный способ обеспечивает снижение риска возникновения у пациента HFрEF.

20 В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ улучшения контроля массы пациента с ожирением и подверженного риску HFрEF, включающий введение пациенту эффективного количества тирзепатида или его фармацевтически приемлемой соли один раз в неделю, причем предложенный способ обеспечивает снижение риска возникновения у пациента HFрEF.

25 В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ лечения HFрEF у пациента, подверженного риску HFрEF, включающий введение пациенту эффективного количества тирзепатида или его фармацевтически приемлемой соли один раз в неделю, причем масса тела пациента находится в пределах нормального диапазона массы для данного пациента.

30 В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ улучшения контроля массы пациента с ожирением и подверженного риску HFрEF, включающий введение пациенту эффективного количества тирзепатида или его фармацевтически

приемлемой соли один раз в неделю, причем предложенный способ обеспечивает снижение риска возникновения у пациента HFpEF.

5 В другом аспекте в настоящем изобретении предложен тирзепатид или его фармацевтически приемлемая соль для применения для лечения, предупреждения или отсрочки развития HFpEF у пациента, включающего введение пациенту эффективного количества тирзепатида один раз в неделю.

10 В другом аспекте в настоящем изобретении предложен тирзепатид или его фармацевтически приемлемая соль для применения для лечения, предупреждения или отсрочки развития HFpEF у пациента, включающего введение пациенту эффективного количества тирзепатида один раз в неделю.

15 В другом аспекте в настоящем изобретении предложено применение тирзепатида или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения, предупреждения или отсрочки развития HFpEF у пациента, включающего введение пациенту тирзепатида в терапевтически эффективном количестве один раз в неделю.

20 В другом аспекте в настоящем изобретении предложено применение тирзепатида для получения лекарственного средства для лечения, предупреждения или отсрочки развития HFpEF у пациента, включающего введение пациенту тирзепатида или его фармацевтически приемлемой соли в терапевтически эффективном количестве один раз в неделю.

25 В US9474780 описан и заявлен тирзепатид. В данном контексте термин «тирзепатид» относится к любому агонисту рецептора GIP/GLP-1, имеющему аминокислотную последовательность SEQ ID NO:1, включая любой белок, который является объектом заявки в регулирующий орган, запрашивающей регистрацию продукта в качестве агониста рецептора GIP/GLP-1, которая полностью или
30 частично основана на данных, представленных регулирующему органу компанией Eli Lilly and Company в отношении тирзепатида, независимо от того, идентифицирует ли сторона, запрашивающая регистрацию указанного белка, такой белок как тирзепатид или использует какой-либо другой термин. Тирзепатид агонизирует рецепторы GIP/GLP-1, что приводит к стимулированию синтеза и секреции инсулина, и, как было показано, обеспечивает улучшенный гликемический контроль у пациентов с T2DM.

Снижение когнитивных функций.

Развитие или прогрессирование снижения когнитивных функций может отражаться в баллах, полученных с помощью измерений когнитивного статуса, такого как Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA) и тест замены цифровых символов (DSST).

MoCA представляет собой когнитивный скрининговый тест, который был проверен при легких когнитивных нарушениях и впоследствии принят во многих медицинских учреждениях. Тест включает 1-страничную анкету из 30 пунктов, предназначенную для заполнения примерно за 10 минут на родном языке участника с использованием утвержденного перевода. Он оценивает семь когнитивных областей, включая кратковременную память, зрительно-пространственные способности, исполнительную функцию, внимание, концентрацию, рабочую память и язык. См., например, Nasreddine ZS, et al. *The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment*. J. AM. GERIATR. SOC. 2005; 53(4): 695-9; Pendlebury ST, et al., *Underestimation of cognitive impairment by Mini-Mental State Examination versus the Montreal Cognitive Assessment in patients with transient ischemic attack and stroke: a population-based study*. STROKE 2010; 41(6): 1290-3. Оценка MoCA равна количеству вопросов из 30, на который даны правильные ответы, плюс 1 дополнительный балл, если образование человека, по его сообщению, составляет ≤ 12 лет. Контролируемые проверочные исследования с участием когнитивно нормальных людей показали средний балл MoCA 27,4 со стандартным отклонением 2,2. Однако популяционные исследования среди людей с предположительно ненарушенной когнитивной функцией показывают гораздо более низкие средние баллы. См., например, Rossetti HC, et al., *Normative data for the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) in a population-based sample*. NEUROLOGY 2011; 77(13): 1272-5.

DSST является подтестом шкалы интеллекта взрослых Векслера (3е издание) и оценивает широкий спектр когнитивных областей, включая зрительно-моторную скорость и координацию, способность к обучению, внимание, концентрацию и кратковременную память. См. Wechsler D, *Manual for the Wechsler Adult Intelligence scale*. Нью-Йорк, штат Нью-Йорк. (1955); D W. *The Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised*. Нью-Йорк, штат Нью-Йорк: The Psychological Corporation (1981). Он

состоит из строк из 9 символов, расположенных в случайном порядке, с пустым квадратом внизу и ключом вверху страницы, который связывает каждый символ с числом. Респонденты заполняют пустое место под каждым символом соответствующим числом как можно быстрее в течение 2 минут. Оценка представляет собой количество последовательных пар цифры-символа, правильно заполненных в течение 2 минут, а максимально возможная оценка составляет 135. Его широко использовали для измерения когнитивной функции у людей без когнитивных нарушений с диабетом и без него, и подтверждающие исследования показали, что он позволяет прогнозировать будущую когнитивную дисфункцию и инвалидность; относительно прост в управлении; не зависит от языка; и его оценка коррелирует с показателями физической функции и будущего снижения когнитивных функций. См., например, Rosano C, et al., *Association Between Lower Digit Symbol Substitution Test Score and Slower Gait and Greater Risk of Mortality and of Developing Incident Disability in Well-Functioning Older Adults*, J. AM. GERIATR. SOC. (2008); Knopman D, et al., *Cardiovascular risk factors and cognitive decline in middle-aged adults*. NEUROLOGY. 56(1):42-8 (2001). При использовании DSST в рандомизированных контролируемых исследованиях с участием людей с дисгликемией и неповрежденными когнитивными способностями, средние исходные баллы варьировались от 36 до 52. См. Cukierman-Yaffe T, et al., *Effects of basal insulin glargine and omega-3 fatty acid on cognitive decline and probable cognitive impairment in people with dysglycaemia: a substudy of the ORIGIN trial*. THE LANCET DIABETES & ENDOCRINOLOGY 2014; 2(7): 562-72; Launer LJ, et al. *Effects of intensive glucose lowering on brain structure and function in people with type 2 diabetes (ACCORD MIND): a randomised open-label substudy*. LANCET NEUROL. (2011); 10(11): 969-77.

В предыдущих исследованиях сделано предположение, что нормальный диапазон результатов когнитивных тестов может различаться в зависимости от страны. Rossetti HC, et al., *Normative data for the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) in a population-based sample*. NEUROLOGY 2011; 77(13): 1272-5; Thomann AE, et al. *The Montreal Cognitive Assessment: Normative Data from a German-Speaking Cohort and Comparison with International Normative Samples*. J. ALZHEIMER'S DIS. 2018; 64(2): 643-55. Таким образом, при оценке существенного снижения в группах, содержащих лиц из разных стран, может быть желательным стандартизировать

оценку каждого индивидуума в каждый момент времени по среднему исходному значению и стандартному отклонению значений, полученных в его или ее стране, а не по среднему значению и стандартному отклонению для всей группы.

В предыдущих исследованиях также отмечено, что результаты когнитивных тестов очень медленно снижаются со временем в группах людей среднего возраста, но у некоторых индивидуумов наблюдается более быстрое снижение, чем у других. См. Cukierman-Yaffe T, et al. *Effects of basal insulin glargine and omega-3 fatty acid on cognitive decline and probable cognitive impairment in people with dysglycaemia: a substudy of the ORIGIN trial*. THE LANCET DIABETES & ENDOCRINOLOGY 2014; 2(7): 562-72; Proust-Lima C, et al., *Sensitivity of four psychometric tests to measure cognitive changes in brain aging-population-based studies*. AM. J. EPIDEMIOLOGY. 2007; 165(3): 344-50. Эти и другие исследования подтверждают применение определения снижения на основании предельного значения, составляющего 1,5 стандартного отклонения или более относительно исходного значения. См. также Group SR, et al. *Effect of Intensive vs Standard Blood Pressure Control on Probable Dementia: A Randomized Clinical Trial*. JAMA 2019; 321(6): 553-61; Group SR. *A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control*. N. ENGL. J. MED. 2015; Biessels GJ, et al. *Rationale and design of the CAROLINA(R) - cognition substudy: a randomised controlled trial on cognitive outcomes of linagliptin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus*. BMC NEUROL. 2018; 18(1): 7.

В данном контексте термин «когнитивное расстройство» относится к любому патологическому состоянию, включающему нарушения когнитивной функции человека, такие как трудности с запоминанием, изучением новых вещей, способностью концентрироваться и/или принятием решений, которые влияют на повседневную жизнь человека. Такие нарушения варьируются от умеренного когнитивного нарушения (МСИ) до умеренной, средней тяжести и тяжелой деменции. МСИ относится к стадии когнитивного нарушения между ожидаемыми когнитивными изменениями, соответствующими старению, и умеренной деменцией, и может характеризоваться небольшим, но заметным и измеримым снижением когнитивных способностей, включая память и навыки мышления, но без потери способности выполнять повседневные виды деятельности. Более тяжелое нарушение, или деменция, связано с потерей способности выполнять повседневные

действия и, в зависимости от степени тяжести, способности читать, писать и/или понимать смысл или значение вещей.

Способы, предложенные в настоящем документе, могут быть наиболее эффективными у пациентов с относительно более высоким риском снижения когнитивных функций. В некоторых вариантах реализации такими пациентами являются те, у которых присутствует одно или более из следующих заболеваний: T2DM; гипертензия; повышенный уровень холестерина и/или ожирение.

В некоторых вариантах реализации у таких пациентов установлено сердечно-сосудистое заболевание; и/или один или более факторов риска серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых явлений.

Сердечная недостаточность.

Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (HFrEF) представляет собой форму сердечной недостаточности, при которой фракция выброса – процент объема крови, выбрасываемой из левого желудочка при каждом сердечном сокращении, деленного на объем крови при максимальном наполнении левого желудочка – находится в норме, определяемой как более 50%. Несмотря на возросшую заболеваемость HFrEF, усилия по эффективному лечению HFrEF в значительной мере были безуспешными.

Традиционно сердечную недостаточность лечат различными препаратами для устранения сопутствующих симптомов. Такие методы лечения включают альфа-адренергические агонисты, бета-адренергические агонисты, антагонисты кальциевых каналов, сердечные гликозиды, диуретики, нитраты, ингибиторы фосфодиэстеразы, празозин и различные сосудорасширяющие средства. Такие методы лечения связаны с нежелательными побочными эффектами. Например, альфа-адренергические агонисты могут быть связаны с отеком периферических тканей. Некоторые методы лечения связаны с десенсибилизацией к препарату, что обуславливает неэффективность лечения. Существует постоянная потребность в лечении HFrEF с приемлемым профилем фармацевтических побочных эффектов. Кроме того, существует потребность в лечении HFrEF с приемлемым профилем фармацевтических побочных эффектов.

В данном контексте термин «существенное снижение когнитивных функций» или «SCD» относится к значительному снижению балла субъекта при

стандартизированной когнитивной оценке, такой как MoCA или DSST, составляющему 1,5 стандартного отклонения или более.

В данном контексте термины «стандартизация по стране», «стандартизированный по стране» и т.п. относятся к нормализации оценок когнитивных функций посредством: вычисления исходного среднего значения и стандартного отклонения оценок в каждой стране; и использование полученного исходного среднего значения и стандартного отклонения для расчета стандартизированного балла MOCA и DSST для каждого участника в каждый момент времени посредством вычитания исходного среднего значения для конкретной страны из балла каждого индивидуума в данный момент времени и деления полученной разности на стандартное отклонение относительно исходного значения для конкретной страны.

В данном контексте термин «серьезные нежелательные сердечно-сосудистые явления» относится к смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, нелетальному инфаркту миокарда и нелетальному инсульту. Такие явления также иногда называют явлениями MACE или MACE 3. Первое возникающее явление из любых из перечисленных явлений представляет собой комбинированную конечную точку, часто используемую при CVOT.

В данном контексте термин «факторы риска», используемый в отношении серьезных нежелательных сердечно-сосудистых явлений, относится к характеристикам пациентов с T2DM, которые, как считается, повышают у указанных пациентов риск серьезного нежелательного сердечно-сосудистого явления. Такие факторы риска включают, в частности, любой из следующих факторов: употребление табака в настоящее время (любой формы табака); применение по меньшей мере 1 одобренной липид-модифицирующей терапии (например, статинов, таких как аторвастатин, розувастатин, симвастатин, правастатин, ловастатин, флувастатин или питавастатин; ингибиторов PCSK9, таких как эволокумаб или алирокумаб; и эзетимиба) для лечения гиперхолестеринемии или подтвержденный результатами лабораторных исследований нелеченный холестерин липопротеинов низкой плотности (X-ЛПНП) $\geq 3,4$ ммоль/л (130 мг/дл) в течение последних 6 месяцев; подтвержденный результатами лабораторных исследований подвергаемый лечению или нелеченный холестерин липопротеинов высокой плотности (X-ЛПВП)

<1,0 ммоль/л (40 мг/дл) для мужчин и <1,3 ммоль/л (50 мг/дл) для женщин или триглицериды $\geq 2,3$ ммоль/л (200 мг/дл) в течение последних 6 месяцев; применение по меньшей мере 1 лекарственного препарата для снижения кровяного давления для лечения гипертензии (например, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ACE), блокаторов рецепторов ангиотензина (ARB), тиазидоподобных диуретиков и дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов) или нелеченное систолическое кровяное давление (SBP) ≥ 140 мм рт. ст. или диастолическое кровяное давление (DBP) ≥ 95 мм рт. ст.; измеренное соотношение окружностей талии и бедер $>1,0$ для мужчин и $>0,8$ для женщин.

10 В данном контексте «улучшенный контроль массы тела» означает, что масса пациента находится в пределах или ближе к клинически определенному диапазону нормальной массы пациента. «Нормальная масса» для конкретного пациента может быть определена клиницистом с учетом применимых соображений, которые хорошо известны квалифицированному клиницисту. Обычно улучшенный контроль массы
15 означает, что пациент теряет массу тела, чтобы достичь той массы, которая находится в пределах или ближе к требуемому диапазону массы для данного пациента. В данном контексте «диапазон нормальной массы» означает массу, которую квалифицированный клиницист определяет как нормальную массу для конкретного пациента. Диапазон нормальной массы может варьироваться в
20 зависимости от роста пациента и других факторов, учитываемых квалифицированным клиницистом при оценке массы.

В данном контексте термины «лечение», «лечить», «лечащий» и т.п. включают замедление или подавление прогрессирования заболевания, патологического состояния или расстройства. Указанные термины включают также
25 облегчение, улучшение, снижение, исключение или ослабление одного или более симптомов расстройства или патологического состояния, даже если указанное расстройство или патологическое состояние фактически не исключено и даже если прогрессирование расстройства или патологического состояния само по себе не замедлено или не реверсировано. В данном контексте термины «предотвращать»,
30 «предупреждение», «профилактика» и т.п. означают предотвращение возникновения заболевания, патологического состояния, расстройства или симптома. В данном контексте термины «задержка», «отсрочка» и т.п. включают увеличение

продолжительности времени до начала заболевания, патологического состояния, расстройства или симптома.

5 В данном контексте термин «сочетание», используемый в отношении множественных исходов, относится к первому возникающему исходу из любого из исходов.

10 В данном контексте термин «отношение рисков» относится к оценке относительной скорости прогрессирования до конечной точки по сравнению с контрольной группой. В основанных на оценке исходов клинических исследованиях снижение отношения рисков для исследуемой группы по сравнению с контрольной группой указывает на то, что терапия, применяемая в исследуемой группе, снижает риск конечной точки, в случае описанных в настоящем документе исследований, серьезных нежелательных сердечно-сосудистых явлений.

15 «Терапевтически эффективное количество» означает количество тирзепатида для способов и применения согласно настоящему изобретению или фармацевтической композиции, содержащей тирзепатид, для способов и применения согласно настоящему изобретению, которое вызовет биологический или медицинский ответ, или требуемый терапевтический эффект у пациента, ожидаемый исследователем, врачом или другим клиницистом. Эффективное количество тирзепатида может варьироваться в зависимости от таких факторов как состояние 20 заболевания, возраст, пол и масса индивидуума, а также от способности тирзепатида вызывать требуемый ответ у индивидуума. Эффективное количество также представляет собой количество, при котором любой токсический или вредный эффект компенсируется терапевтически положительными эффектами. В некоторых вариантах реализации терапевтически эффективное количество тирзепатида для 25 применения в способах, описанных в настоящем документе, выбрано из группы, состоящей из 5, 10 и 15 мг. В некоторых вариантах реализации терапевтически эффективное количество тирзепатида составляет 5,0 мг. В некоторых вариантах реализации терапевтически эффективное количество тирзепатида составляет 10,0 мг. В предпочтительных вариантах реализации терапевтически эффективное количество 30 тирзепатида составляет 15,0 мг.

Дополнительные варианты реализации настоящего изобретения описаны ниже:

КОГНИТИВНОЕ РАССТРОЙСТВО

Способ лечения, предупреждения или отсрочки развития когнитивного расстройства у пациента, включающий введение пациенту тирзепатида или его фармацевтически приемлемой соли в терапевтически эффективном количестве один раз в неделю. В одном варианте реализации когнитивное расстройство выбрано из группы, состоящей из МСІ и деменции.

Способ предупреждения или отсрочки снижения когнитивных функций у пациента, включающий введение пациенту тирзепатида или его фармацевтически приемлемой соли в терапевтически эффективном количестве один раз в неделю.

Способ улучшения гликемического контроля и лечения, предупреждения или отсрочки снижения когнитивных функций у пациента с сахарным диабетом 2 типа, включающий введение пациенту тирзепатида или его фармацевтически приемлемой соли в терапевтически эффективном количестве один раз в неделю.

В одном варианте реализации предложенный способ обеспечивает уменьшение риска снижения когнитивных функций у пациента.

Способ улучшения гликемического контроля у пациента с сахарным диабетом 2 типа, включающий введение пациенту тирзепатида или его фармацевтически приемлемой соли в терапевтически эффективном количестве один раз в неделю, причем предложенный способ обеспечивает уменьшение риска снижения когнитивных функций у пациента.

Способ по любому из описанных выше вариантов реализации, отличающийся тем, что пациент имеет сахарный диабет 2 типа.

Способ по любому из описанных выше вариантов реализации, отличающийся тем, что пациент имеет одно или более из следующих: T2DM; гипертензия; повышенный уровень холестерина и ожирение.

В одном варианте реализации пациент имеет либо: множественные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний без диагностированного сердечно-сосудистого заболевания; либо диагностированное сердечно-сосудистое заболевание.

В одном варианте реализации факторы риска сердечно-сосудистого заболевания выбраны из группы, состоящей из: употребления табака в настоящее время (любой формы табака); применения по меньшей мере 1 одобренной липид-

модифицирующей терапии для лечения гиперхолестеринемии или подтвержденного результатами лабораторных исследований нелеченного холестерина липопротеинов низкой плотности (Х-ЛПНП) $\geq 3,4$ ммоль/л (130 мг/дл) в течение последних 6 месяцев; подтвержденного результатами лабораторных исследований 5 подвергаемого лечению или нелеченного холестерина липопротеинов высокой плотности (Х-ЛПВП) $< 1,0$ ммоль/л (40 мг/дл) для мужчин и $< 1,3$ ммоль/л (50 мг/дл) для женщин или триглицеридов $\geq 2,3$ ммоль/л (200 мг/дл) в течение последних 6 месяцев; применения по меньшей мере 1 лекарственного препарата для снижения артериального давления для лечения гипертензии или нелеченного систолического 10 кровяного давления (SBP) ≥ 140 мм рт. ст. или диастолического кровяного давления (DBP) ≥ 95 мм рт. ст.; измеренного соотношения окружностей талии и бедер $> 1,0$ для мужчин и $> 0,8$ для женщин.

В одном варианте реализации когнитивное расстройство выбрано из группы, состоящей из МСІ и деменции.

15 В одном варианте реализации риск снижения когнитивных функций у пациента снижается на по меньшей мере примерно 14%.

В одном варианте реализации риск серьезного нежелательного сердечно-сосудистого явления снижается на по меньшей мере примерно 10%.

20 В одном варианте реализации риск серьезного нежелательного сердечно-сосудистого явления снижается на по меньшей мере примерно 11%.

В одном варианте реализации риск серьезного нежелательного сердечно-сосудистого явления снижается на примерно 12%.

В одном варианте реализации снижается риск возникновения сочетания следующих исходов: снижение когнитивных функций или смерть.

25 В одном варианте реализации снижается риск возникновения сочетания следующих исходов: снижение когнитивных функций или инсульт.

В одном варианте реализации снижается риск возникновения сочетания следующих исходов: снижение когнитивных функций, инсульт или транзиторная ишемическая атака.

30 В одном варианте реализации снижается риск возникновения сочетания следующих исходов: снижение когнитивных функций, инсульт, транзиторная ишемическая атака или смерть.

В одном варианте реализации снижен риск смерти от сердечно-сосудистого заболевания.

В одном варианте реализации снижен риск нелетального инсульта.

В одном варианте реализации снижен риск нелетального инфаркта миокарда.

5 В одном варианте реализации снижается риск возникновения сочетания следующих исходов: диабетическая ретинопатия, требующая лазерной терапии, анти-VEGF терапии или витрэктомии; клиническая протеинурия; 30%-ное снижение eGFR; или хроническая заместительная почечная терапия.

10 Способ лечения, предупреждения или отсрочки развития когнитивного расстройства у пациента включает введение пациенту тирзепатида или его фармацевтически приемлемой соли в терапевтически эффективном количестве один раз в неделю. В одном варианте реализации когнитивное расстройство выбрано из группы, состоящей из MCI и деменции.

15 В одном варианте реализации количество тирзепатида выбрано из группы, состоящей из примерно 5,0 мг, примерно 10,0 мг и примерно 15,0 мг.

В одном варианте реализации количество тирзепатида составляет примерно 5,0 мг.

В одном варианте реализации количество тирзепатида составляет примерно 10,0 мг.

20 В одном варианте реализации количество тирзепатида составляет примерно 15,0 мг.

В одном варианте реализации введение тирзепатида или его фармацевтически приемлемой соли один раз в неделю продолжают на протяжении по меньшей мере 2 лет.

25 В одном варианте реализации введение тирзепатида или его фармацевтически приемлемой соли один раз в неделю продолжают на протяжении по меньшей мере 3 лет.

30 В одном варианте реализации введение тирзепатида или его фармацевтически приемлемой соли один раз в неделю продолжают на протяжении по меньшей мере 4 лет.

В одном варианте реализации введение тирзепатида или его фармацевтически приемлемой соли один раз в неделю продолжают на протяжении приблизительно 5 лет.

5 В одном варианте реализации введение тирзепатида или его фармацевтически приемлемой соли один раз в неделю продолжают на протяжении по меньшей мере 5,4 года.

В одном варианте реализации тирзепатид или его фармацевтически приемлемую соль вводят по протоколу повышения доз.

10 В одном варианте реализации пациенту также вводят стандартное лечение для снижения риска серьезных нежелательных сердечно-сосудистых явлений.

В одном варианте реализации пациенту также вводят максимально переносимую дозу ингибитора АСЕ.

В одном варианте реализации пациенту также вводят максимально переносимую дозу ARB.

15 В одном варианте реализации пациенту также вводят бета-блокатор.

В одном варианте реализации пациенту также вводят блокатор кальциевых каналов.

В одном варианте реализации пациенту также вводят диуретик.

20 В одном варианте реализации пациенту также вводят антитромботический агент.

В одном варианте реализации пациенту также вводят аспирин.

В одном варианте реализации пациенту также вводят статин.

Тирзепатид или его фармацевтически приемлемая соль для применения в любом из перечисленных выше вариантов реализации.

25 Применение тирзепатида или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для любого из перечисленных выше вариантов реализации.

СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

30 Способ лечения, предупреждения или отсрочки развития сердечной недостаточности у пациента, включающий введение пациенту тирзепатида или его фармацевтически приемлемой соли в терапевтически эффективном количестве один

раз в неделю. В одном варианте реализации сердечная недостаточность выбрана из группы, состоящей из HFrEF и HFrEF.

5 Способ предупреждения или отсрочки сердечной недостаточности у пациента, включающий введение пациенту тирзепатида или его фармацевтически приемлемой соли в терапевтически эффективном количестве один раз в неделю.

Способ улучшения гликемического контроля и лечения, предупреждения или отсрочки сердечной недостаточности у пациента с сахарным диабетом 2 типа, включающий введение пациенту тирзепатида или его фармацевтически приемлемой соли в терапевтически эффективном количестве один раз в неделю.

10 В одном варианте реализации предложенный способ обеспечивает уменьшение риска HFrEF у пациента. В одном варианте реализации предложенный способ обеспечивает уменьшение риска HFrEF у пациента.

15 Способ улучшения гликемического контроля у пациента с сахарным диабетом 2 типа, включающий введение пациенту тирзепатида или его фармацевтически приемлемой соли в терапевтически эффективном количестве один раз в неделю, причем предложенный способ обеспечивает уменьшение риска снижения когнитивных функций у пациента.

Способ по любому из описанных выше вариантов реализации, отличающийся тем, что пациент имеет сахарный диабет 2 типа.

20 Способ по любому из описанных выше вариантов реализации, отличающийся тем, что пациент имеет одно или более из следующих: T2DM; гипертензия; повышенный уровень холестерина и ожирение.

25 В одном варианте реализации пациент имеет либо: множественные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний без диагностированного сердечно-сосудистого заболевания; либо диагностированное сердечно-сосудистое заболевание.

30 В одном варианте реализации факторы риска сердечно-сосудистого заболевания выбраны из группы, состоящей из: употребления табака в настоящее время (любой формы табака); применения по меньшей мере 1 одобренной липид-модифицирующей терапии для лечения гиперхолестеринемии или подтвержденного результатами лабораторных исследований нелеченного холестерина липопротеинов низкой плотности (Х-ЛПНП) $\geq 3,4$ ммоль/л (130 мг/дл) в течение последних 6

месяцев; подтвержденного результатами лабораторных исследований подвергаемого лечению или нелеченного холестерина липопротеинов высокой плотности (Х-ЛПВП) $<1,0$ ммоль/л (40 мг/дл) для мужчин и $<1,3$ ммоль/л (50 мг/дл) для женщин или триглицеридов $\geq 2,3$ ммоль/л (200 мг/дл) в течение последних 6
5 месяцев; применения по меньшей мере 1 лекарственного препарата для снижения артериального давления для лечения гипертензии или нелеченного систолического кровяного давления (SBP) ≥ 140 мм рт. ст. или диастолического кровяного давления (DBP) ≥ 95 мм рт. ст.; измеренного соотношения окружностей талии и бедер $>1,0$ для мужчин и $>0,8$ для женщин.

10 В одном варианте реализации сердечная недостаточность выбрана из группы, состоящей из HFrEF и HFrEF.

В одном варианте реализации у пациента улучшается тест шестиминутной ходьбы. В одном варианте реализации тест шестиминутной ходьбы у пациента демонстрирует улучшенную переносимость физической нагрузки.

15 В одном варианте реализации улучшается общая клиническая оценка пациента по Канзасскому опроснику для больных кардиомиопатией (KCCQ-CSS). В одном варианте реализации улучшенная KCCQ-CSS коррелирует с общим клиническим преимуществом.

20 В одном варианте реализации риск сердечной недостаточности у пациента снижается на по меньшей мере примерно 14%.

В одном варианте реализации риск сердечной недостаточности снижается на по меньшей мере примерно 10%.

25 В одном варианте реализации снижаются маркеры воспаления Pro-C3. В одном варианте реализации маркеры воспаления Pro-C3 снижаются до клинически требуемого уровня.

В одном варианте реализации снижаются уровни CRP. В одном варианте реализации уровни CRP снижаются до клинически требуемого уровня.

В одном варианте реализации снижается риск возникновения сочетания следующих исходов: госпитализация в связи с HFrEF или смерть.

30 В одном варианте реализации риск смертельного исхода или госпитализации в связи с HFrEF снижается у пациента, принимавшего эффективное количество тирзепатида или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте реализации снижается риск возникновения сочетания следующих исходов: HFpEF или снижение когнитивных функций.

В одном варианте реализации снижается риск возникновения сочетания следующих исходов: снижение когнитивных функций, HFpEF или HFrEF.

5 В одном варианте реализации снижается риск возникновения сочетания следующих исходов: снижение когнитивных функций, HFpEF или смерть.

Способ лечения, предупреждения или отсрочки развития сердечной недостаточности у пациента, включающий введение пациенту тирзепатида или его фармацевтически приемлемой соли в терапевтически эффективном количестве один раз в неделю. В одном варианте реализации сердечная недостаточность выбрана из группы, состоящей из HFpEF и HFrEF.

В одном варианте реализации количество тирзепатида выбрано из группы, состоящей из примерно 5,0 мг, примерно 10,0 мг и примерно 15,0 мг.

15 В одном варианте реализации количество тирзепатида составляет примерно 5,0 мг.

В одном варианте реализации количество тирзепатида составляет примерно 10,0 мг.

В одном варианте реализации количество тирзепатида составляет примерно 15,0 мг.

20 В одном варианте реализации пациенту по меньшей мере 50 лет. В одном варианте реализации пациенту по меньшей мере 65 лет.

В одном варианте реализации введение тирзепатида один раз в неделю продолжают на протяжении по меньшей мере 2 лет.

25 В одном варианте реализации введение тирзепатида один раз в неделю продолжают на протяжении по меньшей мере 3 лет.

В одном варианте реализации введение тирзепатида один раз в неделю продолжают на протяжении по меньшей мере 4 лет.

В одном варианте реализации введение тирзепатида один раз в неделю продолжают на протяжении приблизительно 5 лет.

30 В одном варианте реализации введение тирзепатида один раз в неделю продолжают на протяжении по меньшей мере 5,5 года.

В одном варианте реализации тирзепатид или его фармацевтически приемлемую соль вводят по протоколу повышения доз.

В одном варианте реализации пациенту также вводят стандартное лечение для снижения риска серьезных нежелательных сердечно-сосудистых явлений.

5 В одном варианте реализации пациенту также вводят стандартное лечение для лечения симптомов патологических состояний, сопутствующих HFrEF.

В одном варианте реализации пациенту также вводят максимально переносимую дозу ингибитора ACE.

10 В одном варианте реализации пациенту также вводят максимально переносимую дозу ARB.

В одном варианте реализации пациенту также вводят бета-блокатор.

В одном варианте реализации пациенту также вводят блокатор кальциевых каналов.

В одном варианте реализации пациенту также вводят диуретик.

15 В одном варианте реализации пациенту также вводят антитромботический агент.

В одном варианте реализации пациенту также вводят аспирин.

В одном варианте реализации пациенту также вводят статин.

20 Тирзепатид или его фармацевтически приемлемая соль для применения в любом из перечисленных выше вариантов реализации.

Применение тирзепатида или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для любого из перечисленных выше вариантов реализации.

25 Дополнительные варианты реализации описаны в следующих примерах, которые не следует толковать как ограничение.

ПРИМЕРЫ

30 Критерии отбора, приведенные ниже в таблице 1, предназначены для включения участников, аналогичных пациентам, наблюдаемым в рамках типичной диабетической практики, которые имеют различные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний или подтвержденное сердечно-сосудистое заболевание:

Таблица 1. Критерии отбора.

Основные критерии включения
T2DM с HbA1c $\leq 9,5\%$
Стабильная доза 0, 1 или 2 пероральных глюкозоснижающих препаратов \pm базальный инсулин в течение ≥ 3 месяцев
ИМТ ≥ 23 кг/м ²
Если возраст составляет ≥ 50 лет, то по меньшей мере 1 из: ранее перенесенного инфаркта миокарда (МИ); коронарной реваскуляризации ≥ 2 годами ранее; каротидной или периферической реваскуляризации \geq месяцами ранее; госпитализации в связи с нестабильной стенокардией; ишемией миокарда, подтвержденной снимком; или чрескожного коронарного вмешательства
Если возраст составляет ≥ 55 лет, то любой из вышеперечисленных факторов или по меньшей мере 1 из: ишемии миокарда, подтвержденной с помощью стресс-теста или визуализации; $>50\%$ стеноза коронарной артерии, сонной артерии или артерии нижних конечностей; лодыжечно-плечевого индекса $<0,9$; eGFR постоянно <60 мл/мин/1,73 м ² ; гипертензии с гипертрофией левого желудочка; или стойкой альбуминурии
Если возраст составляет ≥ 60 лет, то любой из вышеперечисленных факторов или по меньшей мере 2 из: употребления табака в любом виде; применения липид-модифицирующей терапии или подтвержденного результатами лабораторных исследований нелеченного холестерина ЛПНП $\geq 3,4$ ммоль/л (130 мг/дл) в течение последних 6 месяцев; холестерина ЛПВП $<1,0$ ммоль/л (40 мг/дл) для мужчин и $<1,3$ ммоль/л (50 мг/дл) для женщин или триглицеридов $\geq 2,3$ ммоль/л (200 мг/дл) в течение последних 6 месяцев; применения ≥ 1 препарата для снижения кровяного давления или нелеченного систолического кровяного давления ≥ 140 мм рт. ст. или диастолического кровяного давления ≥ 95 мм рт. ст.; или соотношения окружностей талии и бедер $>1,0$ (мужчины) и $>0,8$ (женщины)
Вводная приверженность исследуемому препарату = 100%
Подписанное информированное согласие

Настоящее исследование было спланировано таким образом, что оно состоит из скринингового визита с последующим простым слепым 3-недельным вводным периодом применения плацебо. После этого пациентов случайным образом разделяли на группы приема 5, 10 или 15 мг тирзепатида (введение доз по протоколу
5 повышения доз) или плацебо с последующим наблюдением с интервалами примерно в 6 месяцев. Пациентов наблюдали до тех пор, пока приблизительно 1200 пациентов не испытали явление первичной конечной точки, которое было установлено как таковое.

Анализы включают оценку влияния тирзепатида на снижение когнитивных функций, измеренную посредством применения 2 различных когнитивных инструментов – МОСА и DSST – на исходном уровне, а также при визитах через 2
10 года, 5 лет или в конце исследования. Методы МОСА и DSST более подробно описаны выше.

Первичным когнитивным результатом является стандартизированное по стране существенное снижение когнитивных функций (SCD), которое определяется как снижение показателя МОСА или DSST на $\geq 1,5$ стандартного отклонения от
15 исходного показателя индивидуума. Стандартизацию по стране осуществляют посредством первоначального расчета исходного среднего значения и стандартного отклонения оценки МОСА и DSST в каждой стране. Исходные средние значения и стандартные отклонения используют для расчета стандартизированной оценки
20 МОСА и DSST для каждого участника в каждый момент времени. Это осуществляют посредством вычитания среднего исходного балла в конкретной стране из балла индивидуума в данный момент времени и делением полученной разности на исходное стандартное отклонение в конкретной стране. Дополнительные когнитивные результаты включают составные исходы из SCD с летальным исходом,
25 инсульт, инсульт или TIA, и инсульт, TIA или летальный исход, а также изменение стандартизированных оценок МОСА и DSST в зависимости от времени.

Когнитивный анализ разрешен только для участников, имеющих исходную оценку МОСА или DSST и по меньшей мере 1 оценку того же типа, полученную в
30 ходе дальнейшего наблюдения.

Непрерывные переменные суммируют с использованием средних значений со стандартными отклонениями, а бинарные переменные суммируют с использованием

подсчетов с процентами. Модели пропорциональных рисков Кокса используют для оценки риска SCD и составных исходов на основе SCD при применении тирзепатида по сравнению с плацебо как до, так и после учета исходных стандартизированных оценок MOCA и DSST для каждого индивидуума. Чувствительность модели Кокса к дискретному характеру результатов вследствие прерывистого осуществления когнитивных тестов оценивают посредством повторения основных анализов с использованием логистической модели пропорциональных шансов с дискретным временем. Там, где это указано, модели Кокса учитывают конкурирующий риск смерти. См. Fine JP, Gray RJ. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *Journal of the American Statistical Association* 1999; 94: 496-509.

10 Различия эффектов внутри подгрупп исследуют посредством включения в модель подгруппы и термина взаимодействия подгруппа-лечение. Наконец, линейные модели смешанных эффектов с повторными измерениями обеспечивают оценку влияния тирзепатида на разность средних наименьших квадратов в стандартизированных показателях MOCA и DSST, со стандартизированными исходными показателями в качестве ковариант, участником в качестве случайного эффекта и фиксированными эффектами для лечения, визита и взаимодействия с лечением в зависимости от визита. См. Senn S. Change from baseline and analysis of covariance revisited. *Stat Med* 2006; 25(24): 4334-44.

15

20 Статистический анализ выполнен с использованием программного обеспечения SAS.

ПРИМЕР 2

Проведено 52-недельное исследование 3 фазы максимально переносимой дозы, до 15 мг в неделю, с тестом шестиминутной ходьбы («6MWT») у пациентов с ожирением и HFpEF. Размер выборки из 500 пациентов рандомизировали 1:1 на группы плацебо и тирзепатида (максимально переносимая доза до 15 мг в неделю). В исследовании будут проведены измерения 6MWT, потери массы, Канзасского опросника для больных кардиомиопатией («KCCQ»), синдрома Чарга-Стросса («CSS»), индекса объема левого предсердия («LAVI»), эктопической предсердной тахикардии («EAT») и интересующих показателей магнитно-резонансной томографии («МРТ»), включая, например, деформацию левого желудочка («ЛЖ»), индекс массы ЛЖ.

25

30

Пример 3

В исследовании 2 фазы (GPGB) у пациентов с тирзепатидом, принимавших 15 мг тирзепатида в неделю, наблюдали улучшение уровня С-реактивного белка («CRP»), молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1 типа («VCAM-1») и молекулы межклеточной адгезии 1 («ICAM-1»). В группах пациентов, принимавших 10 мг в неделю и 15 мг в неделю, наблюдали улучшение содержания биомаркера коллагена плазмы типа III («Pro-C3»).

Последовательности

10 SEQ ID NO:1

Тирзепатид

YX₁EGTFTSDYSIX₂LDKIAQKAFVQWLIAGGPSSGAPPPS

где X₁ представляет собой Aib; X₂ представляет собой Aib; К в положении 20 является химически модифицированным посредством конъюгирования ипсилон-аминогруппы боковой цепи К с (2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]ацетил)₂-(γGlu)₁-CO-(CH₂)₁₈-CO₂H; и С-концевая аминокислота амидирована в форме С-концевого первичного амида.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ:

1. Способ лечения, предупреждения или отсрочки развития когнитивного расстройства у пациента, включающий введение указанному пациенту эффективного количества тирзепатида или его фармацевтически приемлемой соли
5 один раз в неделю.
2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что когнитивное расстройство выбрано из группы, состоящей из МСІ и деменции.
3. Способ предупреждения или отсрочки снижения когнитивных функций у пациента, включающий введение указанному пациенту эффективного
10 количества тирзепатида или его фармацевтически приемлемой соли один раз в неделю.
4. Способ по любому из пп. 1-3, отличающийся тем, что пациент страдает сахарным диабетом 2 типа.
5. Способ улучшения гликемического контроля и предупреждения или
15 отсрочки снижения когнитивных функций у пациента с сахарным диабетом 2 типа, включающий введение указанному пациенту эффективного количества тирзепатида или его фармацевтически приемлемой соли один раз в неделю.
6. Способ по любому из пп. 1-5, отличающийся тем, что указанный способ приводит к уменьшению риска снижения когнитивных функций у пациента.
- 20 7. Способ улучшения гликемического контроля у пациента с сахарным диабетом 2 типа, включающий введение указанному пациенту эффективного количества тирзепатида или его фармацевтически приемлемой соли один раз в неделю, причем предложенный способ обеспечивает уменьшение риска снижения когнитивных функций у пациента.
- 25 8. Способ по любому из пп. 1-7, отличающийся тем, что риск снижения когнитивных функций у пациента уменьшается на примерно 14%.
9. Способ по любому из пп. 1-8, отличающийся тем, что у пациента снижен риск возникновения сочетания следующих исходов: снижение когнитивных функций, инсульт, транзиторная ишемическая атака или смерть.
- 30 10. Способ по любому из пп. 1-9, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество тирзепатида выбрано из группы, состоящей из примерно 5,0 мг, примерно 10,0 мг и примерно 15,0 мг.

11. Способ по п. 10, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество тирзепатида составляет примерно 15,0 мг.
12. Способ по любому из пп. 1-11, отличающийся тем, что введение тирзепатида один раз в неделю продолжают на протяжении по меньшей мере 2 лет.
- 5 13. Способ по любому из пп. 1-12, отличающийся тем, что пациент имеет либо: множественные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний без диагностированного сердечно-сосудистого заболевания; либо диагностированное сердечно-сосудистое заболевание.
- 10 14. Способ лечения, предупреждения или отсрочки развития сердечной недостаточности у пациента, включающий введение указанному пациенту эффективного количества тирзепатида или его фармацевтически приемлемой соли один раз в неделю.
- 15 15. Способ по п. 14, отличающийся тем, что сердечная недостаточность выбрана из группы, состоящей из HFrEF и HFpEF.
- 16 16. Способ по п. 15, отличающийся тем, что сердечная недостаточность представляет собой HFrEF.
- 17 17. Способ предупреждения или отсрочки HFpEF у пациента, включающий введение указанному пациенту эффективного количества тирзепатида или его фармацевтически приемлемой соли один раз в неделю.
- 20 18. Способ по любому из пп. 14-17, отличающийся тем, что пациент страдает сахарным диабетом 2 типа.
- 19 19. Способ по любому из пп. 14-18, отличающийся тем, что масса тела пациента является избыточной.
- 20 20. Способ по любому из пп. 14-18, отличающийся тем, что масса тела пациента не является избыточной.
- 25 21. Способ улучшения контроля массы тела и предупреждения или отсрочки HFrEF у пациента с сахарным диабетом 2 типа, включающий введение указанному пациенту эффективного количества тирзепатида или его фармацевтически приемлемой соли один раз в неделю.
- 30 22. Способ по любому из пп. 14-21, отличающийся тем, что указанный способ обеспечивает снижение риска госпитализации в связи с HFrEF.

23. Способ по любому из пп. 14-22, включающий введение указанному пациенту эффективного количества тирзепатида или его фармацевтически приемлемой соли один раз в неделю, причем предложенный способ обеспечивает снижение риска смерти от HFrEF.
- 5 24. Способ по любому из пп. 14-23, отличающийся тем, что тест шестиминутной ходьбы у пациента улучшается примерно на 10%.
25. Способ по любому из пп. 14-24, отличающийся тем, что у пациента снижен риск возникновения сочетания следующих исходов: снижение когнитивных функций, госпитализация в связи с HFrEF или смерть.
- 10 26. Способ по любому из пп. 14-25, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество тирзепатида выбрано из группы, состоящей из примерно 5,0 мг, примерно 10,0 мг и примерно 15,0 мг.
27. Способ по п. 26, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество тирзепатида составляет примерно 15,0 мг.
- 15 28. Способ по любому из пп. 14-27, отличающийся тем, что введение тирзепатида один раз в неделю продолжают на протяжении по меньшей мере 2 лет.
29. Способ по любому из пп. 14-28, отличающийся тем, что пациент имеет либо: множественные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний без диагностированного сердечно-сосудистого заболевания; либо диагностированное
- 20 сердечно-сосудистое заболевание.