



(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.01.27

(21) Номер заявки
202090875

(22) Дата подачи заявки
2020.03.09

(51) Int. Cl. **A61K 45/06** (2006.01)
A61K 31/351 (2006.01)
A61P 9/04 (2006.01)

(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ СО СНИЖЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА С ПОМОЩЬЮ ДАПАГЛИФЛОЗИНА

(31) 62/893,849; 62/930,673; 62/946,625;

62/960,756; 62/969,181; 62/985,407

(32) 2019.08.30; 2019.11.05; 2019.12.11;
2020.01.14; 2020.02.03; 2020.03.05

(33) US

(43) 2021.03.31

(86) PCT/EP2020/056211

(87) WO 2021/037400 2021.03.04

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
АСТРАЗЕНЕКА АБ (SE)

(72) Изобретатель:
Лангкилде Анна Мария (SE)

(74) Представитель:
**Поликарпов А.В., Соколова М.В.,
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатьев
А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В.,
Бучака С.М., Бельтюкова М.В. (RU)**

(56) PACKER M., et al. EMPEROR-Reduced Trial Committees and Investigators. Evaluation of the effect of sodium-glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin on morbidity and mortality of patients with chronic heart failure and a reduced ejection fraction: rationale for and design of the EMPEROR-Reduced trial. Eur J Heart Fail. 2019 Oct; 21(10):1270-1278. doi: 10.1002/ehf.1536. Epub 2019 Jul 16. PMID: 31584231.

LAN N.S.R., et al. The effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on left ventricular function: current evidence and future directions. ESC Heart Fail. 2019 Oct; 6(5):927-935. doi: 10.1002/ehf2.12505. Epub 2019 Aug 10. PMID: 31400090; PMCID: PMC6816235, реферат, с. 928, с. 929 правая колонка, табл. I, с 930 левая колонка, табл. 2, с. 932 правая колонка - с.933 правая колонка CUSTODIO, J.S., et al. SGLT2 inhibition and heart failure-current concepts. Heart Fail Rev 23, 409-418 (2018). <https://doi.org/10.1007/s10741-018-9703-2>, реферат, с. 410, табл. 3, с. 415-416

Clinical Study Protocol. Drug Substance Dapagliflozin. Study Code D1699C00001. Version 2.0. Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Worsening Heart Failure or Cardiovascular Death in Patients with Chronic Heart Failure with Reduced Ejection Fraction Date 26 October 2017, он-лайн публикация 26.10.2017, на сайте <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03036124>, с. 1-71

History of Changes for Study: NCT03036124. Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Worsening Heart Failure or Cardiovascular Death in Patients Chronic Heart Failure (DAPA-HF) Study NCT03036124. Submitted Date: January 10, 2019 (v23), найдено 10.12.2020 [онлайн] на сайте: <https://clinicaltrials.gov/ct2/history/NCT03036124?A=23&B=23&C=Side-by-Side#StudyPageTop> WO-A1-2018142422

(57) Настоящее изобретение относится к способам лечения пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса (HFrEF), с диабетом 2 типа и без него с помощью ингибитора SGLT2, такого как дапаглифлозин. Раскрытые в данном изобретении способы могут обеспечить снижение риска комбинированного исхода, включающего первый эпизод ухудшения сердечной недостаточности (госпитализация по причине сердечной недостаточности или срочный визит по причине сердечной недостаточности) или смерть по причинам, связанным с сердечно-сосудистым нарушением. Каждый из трех компонентов этого комбинированного исхода также может быть уменьшен, как и общее число госпитализаций по причине сердечной недостаточности и случаев смерти по причинам, связанным с сердечно-сосудистым нарушением. Ингибиторы SGLT2, такие как дапаглифлозин, могут также обеспечить снижение ухудшения симптомов сердечной недостаточности. Раскрытые в данном документе способы могут также обеспечить улучшение в отношении симптомов сердечной недостаточности, состояния здоровья и качества жизни.

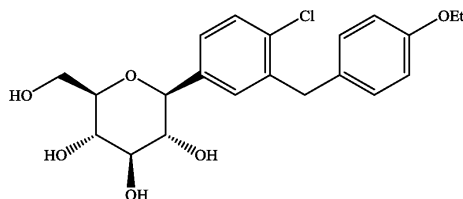
Предпосылки создания изобретения

Сердечная недостаточность (HF) представляет собой опасное для жизни медицинское состояние, при котором сердце не может перекачивать достаточное для поддержания органов тела количество крови. HF поражает примерно 64 миллиона человек во всем мире (половина из которых имеет сниженную фракцию выброса (HFrEF)), а распространенность и частота возникновения HF продолжает расти во всем мире. (Cannie D.E. et al., *European Cardiology Review* 14(2): 89-96 (2019)). HF представляет собой хроническое и дегенеративное заболевание, при котором половина пациентов умрет в течение пяти лет после постановки диагноза (Mamas, M.A. et al., *European Journal of Heart Failure* 19: 1095-1104 (2017)). HF является основной причиной госпитализации для лиц старше 65 лет и представляет собой значительное клиническое и экономическое бремя (Azad, N. et al., *Journal of Geriatric Cardiology* 11: 329-337 (2014)).

В настоящее время стандартный подход к лечению HF включает одновременное введение одного или нескольких лекарственных средств следующих классов, например ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ACE), блокаторов рецепторов ангиотензина II (ARB), бета-блокаторов, средств, влияющих на минералокортикоидные рецепторы, таких как антагонисты минералокортикоидных рецепторов (MRA), ингибиторов рецепторов ангиотензина-неприлизина (ARNI), дигоксина, диуретиков, инотропного лекарственного препарата, селективных ингибиторов синусового узла, сосудорасширяющих средств и блокаторов кальциевых каналов (если только у пациента нет систолической сердечной недостаточности). Однако даже при наилучшем лечении пятилетняя выживаемость при HF меньше, чем при большинстве видов рака. (Braunwald, E. et al., *Lancet* 385: 812-824 (2015)). Заболеваемость и смертность у пациентов с HF остаются высокими, а результаты лечения пациентов нуждаются в улучшении. Дополнительные способы лечения пациентов с HF, особенно с HFrEF, необходимы для снижения смертности по причине сердечно-сосудистого нарушения, уменьшения явлений, обусловленных сердечной недостаточностью, и ухудшения симптомов HF, а также для улучшения результатов лечения пациента путем замедления прогрессирования заболевания.

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера типа 2 (SGLT2) представляют собой класс средств, снижающих уровень глюкозы, которые улучшают гликемический контроль с низким риском гипогликемии, независимо от секреции инсулина, обеспечивая снижение артериального давления, веса тела и уровней мочевой кислоты (Inzucchi et al., *Diabetes & Vascular Dis Res.* 12(2): 90-100 (2015)). Ингибиторы SGLT2 снижают реабсорбцию глюкозы в почках, за счет чего обеспечивается увеличение экскреции глюкозы с мочой (Id.). Кроме того, ингибиторы SGLT2 снижают ригидность сосудов и улучшают функцию эндотелия.

Дапаглифлозин является сильнодействующим, высокоселективным и активным при пероральном введении ингибитором почечного SGLT2 человека, который обеспечивает эффективное снижение HbA1c с низким риском индукции гипогликемии. Было показано, что лечение дапаглифлозином обеспечивает снижение веса, систолического артериального давления, уровня мочевой кислоты в крови, альбуминурии и улучшение податливости артериальной стенки - все состояния, которые связаны с повышенным риском CV (Shigiyama et al., *Cardiovasc Diabetol* 16: 84 (2017)). Химическая структура дапаглифлозина представляет собой



Соответственно, настоящее изобретение относится к способам лечения пациентов с HFrEF, включая пациентов с диабетом 2 типа (T2D) или без него, с помощью ингибитора SGLT2, например дапаглифлозина.

Краткое описание изобретения

Настоящее изобретение относится к способу лечения сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса (HFrEF) у пациента, предусматривающему введение пациенту эффективного количества ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2 (SGLT2). Например, в некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение включает способы лечения HFrEF у пациента без диабета 2 типа (T2D), предусматривающие введение пациенту эффективного количества ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2 (SGLT2). В других вариантах осуществления настоящее изобретение включает способы лечения HFrEF у пациента с T2D, предусматривающие введение пациенту эффективного количества ингибитора SGLT2.

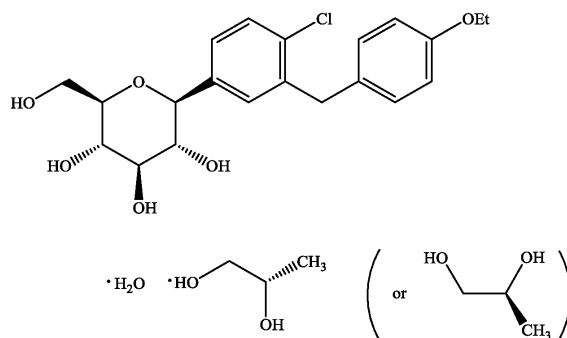
Также раскрыты способы предупреждения или отсрочки летального сердечно-сосудистого явления у пациента с HFrEF и с T2D или без него, предусматривающие введение пациенту эффективного количества ингибитора SGLT2.

Также в данном документе раскрыты способы предупреждения или отсрочки возникновения диабета у пациента с HFrEF и без T2D, предусматривающие введение пациенту эффективного количества ин-

гибитора SGLT2. В некоторых вариантах осуществления показатель гликированного гемоглобина пациента с HFrEF и без T2D составляет менее 5,7%. В некоторых вариантах осуществления пациент с HFrEF и без T2D является предрасположенным к диабету (т.е. его показатель гликированного гемоглобина составляет $\geq 5,7\%$ и $< 6,5\%$). В некоторых вариантах осуществления способы, раскрытые в данном документе, обеспечивают снижение частоты возникновения T2D по сравнению с плацебо. В некоторых вариантах осуществления способы, раскрытые в данном документе, обеспечивают снижение частоты возникновения T2D по сравнению со средством стандартной терапии HF. В некоторых вариантах осуществления снижение частоты возникновения T2D измеряют по времени до первого сообщения о показателе гликированного гемоглобина $\geq 6,5\%$. В некоторых вариантах осуществления способы, раскрытые в данном документе, приводят к тому, что отношение рисков составляет менее единицы для снижения частоты возникновения T2D по сравнению с плацебо. В некоторых вариантах осуществления способы, раскрытые в данном документе, приводят к тому, что отношение рисков составляет менее единицы для снижения частоты возникновения T2D по сравнению со средством стандартной терапии HF.

Также раскрыты способы лечения HFrEF у пациента с T2D или без него, предусматривающие введение пациенту эффективного количества ингибитора SGLT2, где у пациента не наблюдаются нежелательные явления, связанные с почечной дисфункцией, во время лечения. В некоторых вариантах осуществления отсутствие нежелательных явлений, связанных с почечной дисфункцией, включает отсутствие снижения или минимальное снижение уровней eGFR, отсутствие терминальной стадии почечной недостаточности (ESRD) и/или отсутствие смерти по причинам, связанным с почечным нарушением. В данном документе раскрыты способы уменьшения общего количества средств стандартной терапии для лечения сердечной недостаточности (HF), принимаемых пациентом с HFrEF с T2D или без него, предусматривающие введение пациенту эффективного количества ингибитора SGLT2.

В любом из раскрытых в данном документе вариантов осуществления ингибитор SGLT2 представляет собой дапаглифлозин, канаглифлозин, эмпаглифлозин, сотаглифлозин, ипраглифлозин или эртуглифлозин или их фармацевтически приемлемую соль, сольват, смешанный сольват, комплекс или пролекарство. В по меньшей мере одном варианте осуществления ингибитор SGLT2 представляет собой дапаглифлозин или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, смешанный сольват, комплекс или пролекарство. В по меньшей мере одном варианте осуществления дапаглифлозин представлен в форме некристаллического твердого вещества. В по меньшей мере одном варианте осуществления дапаглифлозин представлен в форме кристаллического твердого вещества. В по меньшей мере одном варианте осуществления дапаглифлозин представлен в форме сольвата (S)-пропиленгликоля ((S)-PG), который имеет структуру



В данном документе дополнительно раскрыты способы, предусматривающие введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества ингибитора SGLT2 отдельно или в комбинации с по меньшей мере одним другим терапевтическим средством. В некоторых вариантах осуществления другое терапевтическое средство вводят с ингибитором SGLT2 в той же или другой фармацевтической композиции и в то же или в разное время. В некоторых вариантах осуществления другое терапевтическое средство представляет собой противодиабетическое средство, средство против ожирения, антигиперлипидемическое средство, антиатеросклеротическое средство, антигипертензивное средство, антитромботическое средство, антитромботическое средство или антикоагулянтное средство. Например, в по меньшей мере одном варианте осуществления другое терапевтическое средство представляет собой противодиабетическое средство, такое как бигуанид и/или ингибитор DPP4. Иллюстративным бигуанидом является метформин или его фармацевтически приемлемая соль. Иллюстративные ингибиторы DPP4 включают саксаглиптин, линаглиптин, ситаглиптин и их фармацевтически приемлемые соли. В раскрытых в данном документе способах пациенты характеризуются фракцией выброса левого желудочка (LVEF), составляющей 40% или меньше, например составляющей 35, 30 или 25% или меньше, и в по меньшей мере одном варианте осуществления по меньшей мере 20%. LVEF может быть определена, например, с применением эхокардиограммы, радионуклидной вентрикулограммы, контрастной ангиографии или МРТ сердца.

В некоторых вариантах осуществления способы, раскрытые в данном документе, включают перо-

ральное введение пациенту ингибитора SGLT2, такого как дапаглифлозин или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, смешанный сольват, комплекс или пролекарство, в дозе 2,5, 5,0 или 10 мг один раз в сутки. В по меньшей мере одном варианте осуществления доза составляет 10 мг.

В некоторых вариантах осуществления способы, раскрытые в данном документе, приводят к по меньшей мере одному из следующих результатов:

(i) увеличение периода времени до первого явления, обусловленного сердечной недостаточностью (HF), и/или летального сердечно-сосудистого явления; и/или

(ii) снижение ухудшения симптомов сердечной недостаточности; и/или (iii) уменьшение количества явлений, обусловленных сердечной недостаточностью, и/или снижение частоты возникновения летального сердечно-сосудистого явления. В некоторых вариантах осуществления способы, раскрытые в данном документе, обеспечивают снижение частоты возникновения инфаркта миокарда. В некоторых вариантах осуществления инфаркт миокарда является летальным. В некоторых вариантах осуществления инфаркт миокарда является нелетальным. В некоторых вариантах осуществления у пациента в анамнезе имеется инфаркт миокарда. В некоторых вариантах осуществления у пациента в анамнезе не имеется инфаркт миокарда. В некоторых вариантах осуществления способы, раскрытые в данном документе, обеспечивают снижение частоты возникновения инфаркта миокарда по сравнению с плацебо. В некоторых вариантах осуществления способы, раскрытые в данном документе, обеспечивают снижение частоты возникновения инфаркта миокарда по сравнению со средством стандартной терапии HF. В некоторых вариантах осуществления снижение частоты возникновения инфаркта миокарда измеряют по времени до первого летального или нелетального инфаркта миокарда. В некоторых вариантах осуществления способы, раскрытые в данном документе, приводят к тому, что отношение рисков составляет менее единицы для снижения частоты инфаркта миокарда по сравнению с плацебо. В некоторых вариантах осуществления способы, раскрытые в данном документе, приводят к тому, что отношение рисков составляет менее единицы для снижения частоты возникновения инфаркта миокарда по сравнению со средством стандартной терапии HF.

В некоторых вариантах осуществления раскрытые в данном документе способы снижают риск госпитализации по причине сердечной недостаточности и смерти по причине сердечно-сосудистого нарушения у пациентов после острого инфаркта миокарда. В некоторых вариантах осуществления пациент перенес острый инфаркт миокарда в течение 7 дней после начала лечения ингибитором SGLT2. В некоторых вариантах осуществления пациент перенес STEMI (инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST). В некоторых вариантах осуществления пациент перенес NSTEMI (инфаркт миокарда без подъема сегмента ST). В некоторых вариантах осуществления ингибитор SGLT2 представляет собой дапаглифлозин. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет T2D. В некоторых вариантах осуществления пациент не имеет T2D. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет HF_{rEF}. В некоторых вариантах осуществления пациент не имеет HF_{rEF}. В некоторых вариантах осуществления раскрытые в данном документе способы снижают риск госпитализации по причине сердечной недостаточности и смерти по причине сердечно-сосудистого нарушения у пациентов после острого инфаркта миокарда по сравнению с плацебо. В некоторых вариантах осуществления раскрытые в данном документе способы снижают риск госпитализации по причине сердечной недостаточности и смерти по причине сердечно-сосудистого нарушения у пациентов после острого инфаркта миокарда по сравнению со средством стандартной терапии HF. В раскрытых в данном документе способах пациент, которому вводят ингибитор SGLT2, может получать одно или несколько средств стандартной терапии HF до или во время введения ингибитора SGLT2. В некоторых вариантах осуществления способы, раскрытые в данном документе, приводят к по меньшей мере одному из следующих результатов у пациента, который перенес острый инфаркт миокарда в течение 7 дней:

(i) увеличение периода времени до первого явления, обусловленного сердечной недостаточностью (HF), и/или летального сердечно-сосудистого явления; и/или

(ii) снижение ухудшения симптомов сердечной недостаточности; и/или

(iii) уменьшение количества явлений, обусловленных сердечной недостаточностью, и/или снижение частоты возникновения летального сердечно-сосудистого явления; и/или

(iv) снижение риска госпитализации по причине сердечной недостаточности и смерти по причине сердечно-сосудистого нарушения; и/или

(v) снижение риска летального или нелетального инфаркта миокарда; и/или

(vi) снижение риска серьезных нежелательных явлений со стороны сердца (совокупность, включающая смерть по причине сердечно-сосудистого нарушения, нелетальный инфаркт миокарда и нелетальный инсульт); и/или

(vii) снижение риска смертности от всех причин.

В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в приведенном выше абзаце, приводят к тому, что отношение рисков составляет менее единицы для любого из пунктов (i)-(vii). В некоторых вариантах осуществления способы, раскрытые в данном документе, приводят к тому, что отношение рисков меньше по сравнению с пациентом, принимающим средство стандартной терапии HF. В некоторых вариантах осуществления способы, раскрытые в данном документе, приводят к тому, что отношение рисков меньше по сравнению с плацебо.

В некоторых вариантах осуществления способы, раскрытые в данном документе, сокращают время до первого явления смерти по причине сердечно-сосудистого нарушения или ухудшения симптомов сердечной недостаточности у пациентов с острой декомпенсированной сердечной недостаточностью. В некоторых вариантах осуществления пациент госпитализирован по причине ухудшения симптомов сердечной недостаточности или острой декомпенсированной сердечной недостаточности до начала введения SGLT2. В некоторых вариантах осуществления пациент характеризуется фракцией выброса левого желудочка (LVEF), составляющей 40% или меньше, например составляющей 35, 30 или 25% или меньше, и в по меньшей мере одном варианте осуществления по меньшей мере 20% до начала введения SGLT2. В некоторых вариантах осуществления ингибитор SGLT2 представляет собой дапаглифлозин. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет T2D до начала введения SGLT2. В некоторых вариантах осуществления пациент не имеет T2D до начала введения SGLT2. В некоторых вариантах осуществления eGFR пациента составляет >30 мл/мин/1,73 м² до начала введения SGLT2. В некоторых вариантах осуществления пациент характеризуется повышенным содержанием натрийуретических пептидов до начала введения SGLT2. В некоторых вариантах осуществления пациент госпитализирован в стабильном состоянии по причине ухудшения симптомов сердечной недостаточности или острой сердечной недостаточности. Используемый в данном документе термин "стабильное состояние" означает отсутствие повышения уровня диуретиков i.v. и отсутствие применения вазодилататоров или инотропов i.v. за по меньшей мере 24 часа до начала введения SGLT2, например за по меньшей мере 48 часов, например за по меньшей мере 72 часа и в некоторых вариантах осуществления за по меньшей мере 1 неделю до начала введения SGLT2. В некоторых вариантах осуществления способы, раскрытые в данном документе, сокращают время до первого явления смерти по причине сердечно-сосудистого нарушения или ухудшения симптомов сердечной недостаточности у пациентов с острой декомпенсированной сердечной недостаточностью по сравнению с плацебо. В некоторых вариантах осуществления способы, раскрытые в данном документе, сокращают время до первого явления смерти по причине сердечно-сосудистого нарушения или ухудшения симптомов сердечной недостаточности у пациентов с острой декомпенсированной сердечной недостаточностью по сравнению со средством стандартной терапии HF. В раскрытых в данном документе способах пациент, которому вводят ингибитор SGLT2, может получать одно или несколько средств стандартной терапии HF до или во время введения ингибитора SGLT2.

В некоторых вариантах осуществления способы, раскрытые в данном документе, приводят к по меньшей мере одному из следующих результатов у пациента с острой декомпенсированной сердечной недостаточностью:

- (i) увеличение периода времени до первого летального сердечно-сосудистого явления; и/или
- (ii) увеличение периода времени до повторной госпитализации по причине сердечной недостаточности; и/или
- (iii) увеличение периода времени до срочного медицинского визита по причине HF; и/или
- (iv) увеличение продолжительности общего количества дней, проведенных в живых и вне больницы; и/или
- (v) снижение ухудшения симптомов сердечной недостаточности; и/или
- (vi) снижение риска смертности от всех причин.

В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в приведенном выше абзаце, приводят к тому, что отношение рисков составляет менее единицы для любого из пунктов (i)-(vi). В некоторых вариантах осуществления способы, раскрытые в данном документе, приводят к тому, что отношение рисков меньше по сравнению с пациентом, принимающим средство стандартной терапии HF. В некоторых вариантах осуществления способы, раскрытые в данном документе, приводят к тому, что отношение рисков меньше по сравнению с плацебо.

В некоторых вариантах осуществления способы, раскрытые в данном документе, обеспечивают снижение частоты возникновения любого инсульта (ишемического, геморрагического или неопределенного). В некоторых вариантах осуществления инсульт является летальным. В некоторых вариантах осуществления инсульт является нелетальным. В некоторых вариантах осуществления у пациента в анамнезе имеется инфаркт инсульта. В некоторых вариантах осуществления у пациента в анамнезе не имеется инсульт. В некоторых вариантах осуществления способы, раскрытые в данном документе, обеспечивают снижение частоты возникновения инсульта по сравнению с плацебо. В некоторых вариантах осуществления способы, раскрытые в данном документе, обеспечивают снижение частоты возникновения инсульта по сравнению со средством стандартной терапии HF. В некоторых вариантах осуществления снижение частоты возникновения инсульта измеряют по времени до первого летального или нелетального инсульта. В некоторых вариантах осуществления способы, раскрытые в данном документе, приводят к тому, что отношение рисков составляет менее единицы для снижения частоты возникновения инсульта по сравнению с плацебо. В некоторых вариантах осуществления способы, раскрытые в данном документе, приводят к тому, что отношение рисков составляет менее единицы для снижения частоты возникновения инсульта по сравнению со средством стандартной терапии HF. В некоторых вариантах осуществления введение ингибитора SGLT2 обеспечивает увеличение периода времени до первого явления, обусловленного сердечной недостаточностью (HF). В по меньшей мере одном варианте осуществления явление,

обусловленное HF, представляет собой госпитализацию по причине HF или срочный медицинский визит по причине HF. В по меньшей мере одном варианте осуществления госпитализация по причине HF включает стационарное лечение продолжительностью по меньшей мере 24 часа с первичным диагнозом HF. В некоторых вариантах осуществления введение ингибитора SGLT2 обеспечивает уменьшение общего количества госпитализаций по причине HF. В по меньшей мере одном варианте осуществления общее количество госпитализаций по причине HF включает первую и/или повторные госпитализации. В некоторых вариантах осуществления госпитализация по причине HF обусловлена одним или несколькими из следующих критериев: (i) новые или ухудшающиеся симптомы HF, наблюдающиеся у пациента; и/или (ii) объективные данные относительно новых или ухудшающихся симптомов HF; и/или (iii) начало или интенсификация специфического лечения HF.

В по меньшей мере одном варианте осуществления новые или ухудшающиеся симптомы HF, наблюдающиеся у пациента, включают одышку, снижение выносливости к физической нагрузке, усталость и/или другие симптомы ухудшения перфузии органа-мишени или перегрузки объемом. В по меньшей мере одном варианте осуществления объективные данные относительно новых или ухудшающихся симптомов HF включают результаты медицинского осмотра, которые, как полагается, связаны с HF, и/или лабораторные данные относительно вновь возникшей или ухудшающейся HF. В по меньшей мере одном варианте осуществления результаты медицинского осмотра включают по меньшей мере два из следующих результатов: периферический отек, увеличение вздутия живота или асцит, легочные хрипы/влажные хрипы/крепитацию, повышенное давление в яремной вене и/или печеночно-яремный рефлюкс, S3-галоп и/или клинически значимое или быстрое увеличение веса, связанное с задержкой жидкости. В по меньшей мере одном варианте осуществления лабораторные данные относительно вновь возникшей или ухудшающейся HF включают по меньшей мере один из следующих результатов: повышенные концентрации натрийуретического пептида типа В (BNP)/N-концевого фрагмента предшественника BNP (NT-proBNP), согласующиеся с декомпенсацией сердечной недостаточности; рентгенологические данные относительно легочной гиперемии; данные неинвазивной диагностики клинически значимого повышенного давления заполнения левого или правого желудочка или низкого сердечного выброса или данные инвазивной диагностики с помощью катетеризации правых отделов сердца. В по меньшей мере одном варианте осуществления начало или интенсификация специфического лечения HF включает по меньшей мере одно из следующего: усиление пероральной диуретической терапии, внутривенное введение диуретического или вазоактивного средства или вмешательство с помощью механических средств или хирургическое вмешательство, например, где вмешательство с помощью механических средств или хирургическое вмешательство включает механическую поддержку кровообращения или механическое удаление жидкости. В некоторых вариантах осуществления срочный медицинский визит по причине HF представляет собой визит в отделение неотложной помощи для первичной диагностики HF, но при этом не требуется госпитализация, такой как срочный внеплановый визит в кабинет врача для первичной диагностики HF. В некоторых вариантах осуществления, где требуется срочный медицинский визит по причине HF, у пациента наблюдались симптомы HF и/или имелись результаты медицинского осмотра и/или лабораторные результаты, свидетельствующие о вновь возникшей или ухудшающейся HF. В по меньшей мере одном варианте осуществления у пациента наблюдаются один или несколько симптомов HF, выбранных из группы, состоящей из одышки, снижения выносливости к физической нагрузке, усталости и/или других симптомов ухудшения перфузии органа-мишени или перегрузки объемом. В некоторых вариантах осуществления, где требуется срочный медицинский визит по причине HF, пациент получает начальное или интенсифицированное специфическое лечение HF. В некоторых вариантах осуществления, где требуется срочный медицинский визит по причине HF, пациенту требуется внутривенная терапия.

В некоторых вариантах осуществления введение ингибитора SGLT2 обеспечивает увеличение периода времени до летального сердечно-сосудистого явления. В вариантах осуществления, описанных выше, можно обеспечить отсрочку в отношении времени до первого явления, обусловленного сердечной недостаточностью, и/или летального сердечно-сосудистого явления на период от 8 недель до 24 месяцев после первого введения ингибитора SGLT2. В по меньшей мере одном варианте осуществления обеспечивается отсрочка в отношении времени до первого явления, обусловленного сердечной недостаточностью, на период от 8 недель до 24 месяцев после первого введения ингибитора SGLT2. В по меньшей мере одном варианте осуществления обеспечивается отсрочка в отношении времени до летального сердечно-сосудистого явления на период от 8 недель до 24 месяцев после первого введения ингибитора SGLT2.

В некоторых вариантах осуществления введение ингибитора SGLT2 обеспечивает снижение ухудшения симптомов HF у пациента, лечение которого осуществляют. В по меньшей мере одном варианте осуществления снижение ухудшения симптомов сердечной недостаточности у пациента продолжается в течение 12-36 месяцев. В по меньшей мере одном варианте осуществления снижение ухудшения симптомов сердечной недостаточности характеризуется уменьшением количества госпитализаций пациента по причине HF. В по меньшей мере одном варианте осуществления снижение ухудшения симптомов сердечной недостаточности характеризуется уменьшением количества срочных медицинских визитов пациента по причине HF. В по меньшей мере одном варианте осуществления срочный медицинский ви-

- a) уменьшение симптомов сердечной недостаточности;
- b) уменьшение физических ограничений;
- c) улучшение способности к физической нагрузке; и/или

- 6 -

ном варианте осуществления пациент имеет T2D. В некоторых вариантах осуществления пациент не имеет T2D.

В по меньшей мере одном варианте осуществления улучшение способности к физической нагрузке характеризуется более длинной дистанцией 6-минутной ходьбы пациента (6MWD) по сравнению с 6MWD пациента до введения ингибитора SGLT2. В таких вариантах осуществления более длинная дистанция 6MWD имеет место в течение 16 недель после начала введения ингибитора SGLT2. В других вариантах осуществления более длинная дистанция 6MWD имеет место в течение 20 недель после начала введения ингибитора SGLT2. В других вариантах осуществления более длинная дистанция 6MWD имеет место в течение 24 недель после начала введения ингибитора SGLT2. В других вариантах осуществления более длинная дистанция 6MWD имеет место в течение 28 недель после начала введения ингибитора SGLT2. В других вариантах осуществления более длинная дистанция 6MWD имеет место в течение 32 недель или 8 месяцев после начала введения ингибитора SGLT2. В по меньшей мере одном варианте осуществления улучшение в отношении дистанции 6-минутной ходьбы (6MWD) измеряется дистанцией, составляющей 30 метров или больше. В по меньшей мере одном варианте осуществления пациент имеет T2D. В некоторых вариантах осуществления пациент не имеет T2D. В по меньшей мере одном варианте осуществления уменьшение количества времени, проведенного сидя, в течение повседневной жизни характеризуется увеличенным общим временем, проведенным пациентом за физической активностью от легкой до энергичной, по сравнению со временем, проведенным пациентом за физической активностью от легкой до энергичной до введения ингибитора SGLT2. В таких вариантах осуществления уменьшение количества времени, проведенного сидя, в течение повседневной жизни измеряют в течение 7 дней после 16 недель введения ингибитора SGLT2 и сравнивают со временем, проведенным пациентом за физической активностью от легкой до энергичной до введения ингибитора SGLT2. В других вариантах осуществления уменьшение количества времени, проведенного сидя, в течение повседневной жизни измеряют в течение 7 дней после 20 недель введения ингибитора SGLT2 и сравнивают со временем, проведенным пациентом за физической активностью от легкой до энергичной до введения ингибитора SGLT2. В других вариантах осуществления уменьшение количества времени, проведенного сидя, в течение повседневной жизни измеряют в течение 7 дней после 24 недель введения ингибитора SGLT2 и сравнивают со временем, проведенным пациентом за физической активностью от легкой до энергичной до введения ингибитора SGLT2. В других вариантах осуществления уменьшение количества времени, проведенного сидя, в течение повседневной жизни измеряют в течение 7 дней после 28 недель введения ингибитора SGLT2 и сравнивают со временем, проведенным пациентом за физической активностью от легкой до энергичной до введения ингибитора SGLT2. В других вариантах осуществления уменьшение количества времени, проведенного сидя, в течение повседневной жизни измеряют в течение 7 дней после 32 недель или 8 месяцев введения ингибитора SGLT2. В таких вариантах осуществления время, проведенное сидя, в течение повседневной жизни измеряется носимым устройством для мониторинга активности. В по меньшей мере одном варианте осуществления пациент имеет T2D. В некоторых вариантах осуществления пациент не имеет T2D.

В некоторых вариантах осуществления введение ингибитора SGLT2 обеспечивает уменьшение количества явлений, обусловленных HF, и/или обеспечивает снижение частоты возникновения летального сердечно-сосудистого явления. В по меньшей мере одном варианте осуществления введение ингибитора SGLT2 обеспечивает уменьшение количества явлений, обусловленных HF. В по меньшей мере одном варианте осуществления явление, обусловленное HF, представляет собой госпитализацию по причине HF или срочный медицинский визит по причине HF. В по меньшей мере одном варианте осуществления введение ингибитора SGLT2 обеспечивает уменьшение количества госпитализаций по причине HF. В по меньшей мере одном варианте осуществления введение ингибитора SGLT2 обеспечивает уменьшение количества срочных медицинских визитов по причине HF. В по меньшей мере одном варианте осуществления срочный медицинский визит по причине HF представляет собой визит в отделение неотложной помощи. В по меньшей мере одном варианте осуществления в случае срочного медицинского визита по причине HF требуется внутривенная терапия.

В некоторых вариантах осуществления введение ингибитора SGLT2 обеспечивает уменьшение совокупности госпитализаций по причине HF или летального сердечно-сосудистого явления.

В раскрытых в данном документе способах пациент, которому вводят ингибитор SGLT2, может получать одно или несколько средств стандартной терапии HF для лечения HF до или во время введения ингибитора SGLT2. В по меньшей мере одном варианте осуществления одно или несколько средств стандартной терапии HF выбраны из группы, состоящей из ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ACE), блокаторов рецепторов ангиотензина II (ARB), бета-блокаторов, средств, влияющих на минералокортикоидные рецепторы, таких как антагонисты минералокортикоидных рецепторов (MRA), ингибиторов неприлизина, антитромбоцитарных средств, аспирина, гиполипидемических средств (таких как статины, секвестранты желчных кислот, ниацин, фибраты, омега-3 жирные кислоты) и диуретиков, таких как петлевой диуретик. В раскрытых в данном документе способах, пациент, которому вводят ингибитор SGLT2, может иметь II-IV класс сердечной недостаточности по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA). В по меньшей мере одном варианте осуществления пациент, ко-

тому вводят ингибитор SGLT2, имеет II класс сердечной недостаточности по классификации NYHA. В по меньшей мере одном варианте осуществления пациент, которому вводят ингибитор SGLT2, имеет III или IV класс сердечной недостаточности по классификации NYHA.

В раскрытых в данном документе способах eGFR пациента, которому вводят ингибитор SGLT2, может составлять ≥ 30 мл/мин/1,73 м² до введения ингибитора SGLT2. В раскрытых в данном документе способах eGFR пациента, которому вводят ингибитор SGLT2, может составлять ≥ 30 мл/мин/1,73 м² во время введения ингибитора SGLT2. В раскрытых в данном документе способах уровень N-концевого фрагмента предшественника натрийуретического пептида типа B (NT-proBNP) в плазме крови пациента, которому вводят ингибитор SGLT2, может составлять по меньшей мере 400 пг на миллилитр, по меньшей мере 600 пг на миллилитр или по меньшей мере 900 пг на миллилитр до введения ингибитора SGLT2.

В раскрытых в данном документе способах пациенту, которому вводят ингибитор SGLT2, может быть поставлен медицинский диагноз симптоматической HFrEF до введения ингибитора SGLT2. В по меньшей мере одном варианте осуществления пациенту может быть поставлен диагноз HFrEF за по меньшей мере два месяца до введения ингибитора SGLT2. В раскрытых в данном документе способах у пациента, которому вводят ингибитор SGLT2, могли наблюдаться фибрилляция предсердий и/или трепетание предсердий до введения ингибитора SGLT2. В по меньшей мере одном варианте осуществления у пациента, которому вводят ингибитор SGLT2, не наблюдаются фибрилляция предсердий и/или трепетание предсердий до введения ингибитора SGLT2. В по меньшей мере одном варианте осуществления способы, раскрытые в данном документе, обеспечивают снижение частоты возникновения фибрилляции предсердий у пациентов, у которых в анамнезе были фибрилляция предсердий и/или трепетание предсердий до введения ингибитора SGLT2. В по меньшей мере одном варианте осуществления способы, раскрытые в данном документе, обеспечивают снижение частоты возникновения фибрилляции предсердий у пациентов, у которых не было фибрилляции предсердий и/или трепетания предсердий до введения ингибитора SGLT2. В некоторых вариантах осуществления способы, раскрытые в данном документе, обеспечивают снижение частоты возникновения фибрилляции предсердий по сравнению с плацебо. В некоторых вариантах осуществления способы, раскрытые в данном документе, обеспечивают снижение частоты возникновения фибрилляции предсердий по сравнению со средством стандартной терапии HF. В некоторых вариантах осуществления снижение частоты возникновения фибрилляции предсердий измеряют по времени до первой летальной или нелетальной фибрилляции предсердий. В некоторых вариантах осуществления способы, раскрытые в данном документе, приводят к тому, что отношение рисков составляет менее единицы для снижения частоты возникновения фибрилляции предсердий по сравнению с плацебо. В некоторых вариантах осуществления способы, раскрытые в данном документе, приводят к тому, что отношение рисков составляет менее единицы для снижения частоты возникновения фибрилляции предсердий по сравнению со средством стандартной терапии HF. В определенных вариантах осуществления раскрытые способы приводят к снижению HbA1c у пациента. В определенных вариантах осуществления раскрытые способы приводят к снижению систолического артериального давления у пациента. В определенных вариантах осуществления раскрытые способы приводят к снижению веса пациента. В определенных вариантах осуществления раскрытые способы приводят к снижению уровней NT-proBNP у пациента. В любом из приведенных выше вариантов осуществления снижение может происходить в течение 8 месяцев с начала введения ингибитора SGLT2. В определенных вариантах осуществления раскрытые способы приводят к устойчивому снижению на 50% или больше eGFR на мл/мин/1,73 м² у пациента с течением времени. В таких вариантах осуществления устойчивое снижение может длиться 12 месяцев, 18 месяцев, 24 месяца или больше.

В определенных вариантах осуществления способы, раскрытые в данном документе, приводят к улучшению в отношении класса HF согласно NYHA. В определенных вариантах осуществления способы, раскрытые в данном документе, приводят к уменьшению количества повторных госпитализаций по причине HF или уменьшению повторяющихся явлений, обусловленных HF. В по меньшей мере одном варианте осуществления повторяющиеся явления, обусловленные HF, включают госпитализацию по причине HF или срочный медицинский визит по причине HF. В определенных вариантах осуществления способы, раскрытые в данном документе, приводят к более низкой частоте случаев смерти по причинам, отличным от связанных с сердечно-сосудистым нарушением.

В данном документе дополнительно раскрыты способы снижения показателя достижения первичной комбинированной конечной точки, включающей смерть по причине сердечно-сосудистого нарушения, госпитализацию по причине HF или срочный медицинский визит по причине HF, у пациента с HFrEF, лечение которого осуществляют с помощью ингибитора SGLT2 и средств стандартной терапии HF, где показатель снижается относительно показателя у пациента, лечение которого осуществляют только с помощью средств стандартной терапии HF. В данном документе дополнительно раскрыты способы снижения показателя достижения вторичной комбинированной конечной точки, включающей смерть по причине сердечно-сосудистого нарушения или госпитализацию по причине HF у пациента с HFrEF, лечение которого осуществляют с помощью ингибитора SGLT2 и лекарственных препаратов для стандартной терапии HF, где показатель снижается относительно показателя у пациента, лечение которо-

го осуществляют только с помощью средств стандартной терапии HF. В любом из указанных выше вариантов осуществления ингибитором SGLT2 может являться, например, дапаглифлозин или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, смешанный сольват, комплекс или пролекарство. В по меньшей мере одном варианте осуществления ингибитор SGLT2 представляет собой дапаглифлозин, вводимый пациенту перорально в количестве 10 мг один раз в сутки.

В некоторых вариантах осуществления способы, раскрытые в данном документе, приводят к по меньшей мере одному из следующих результатов:

(i) увеличение периода времени до первого явления, обусловленного сердечной недостаточностью (HF), и/или летального сердечно-сосудистого явления; и/или

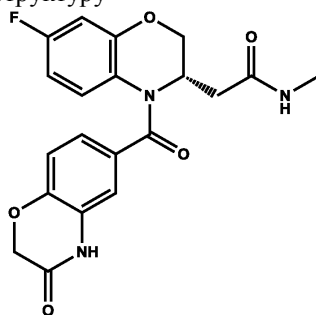
(ii) снижение ухудшения симптомов сердечной недостаточности; и/или (iii) уменьшение количества явлений, обусловленных сердечной недостаточностью, и/или снижение частоты возникновения летального сердечно-сосудистого явления. Также в данном документе раскрыты способы снижения риска гиперкалиемии у пациента с HF, предусматривающие введение пациенту эффективного количества ингибитора SGLT2. В некоторых вариантах осуществления способы, раскрытые в данном документе, снижающие риск гиперкалиемии у пациента с HF, предусматривают введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество ингибитора SGLT2. В некоторых вариантах осуществления раскрыт ингибитор SGLT2 для применения в снижении риска гиперкалиемии у пациента с HF.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способам снижения риска гиперкалиемии, связанной с использованием MRA, у пациента с HF, предусматривающим введение пациенту эффективного количества ингибитора SGLT2. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способам снижения риска гиперкалиемии, связанной с использованием MRA, у пациента с HF, предусматривающим введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество ингибитора SGLT2. В некоторых вариантах осуществления раскрыт ингибитор SGLT2 для применения в снижении риска гиперкалиемии, связанной с использованием MRA, у пациента с HF.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способам лечения HF у пациента, предусматривающим введение пациенту эффективного количества MRA и эффективного количества ингибитора SGLT2. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способам лечения HF у пациента, предусматривающим введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество MRA и эффективное количество ингибитора SGLT2. В некоторых вариантах осуществления раскрыт ингибитор SGLT2 в комбинации с MRA для применения в снижении риска гиперкалиемии у пациента с HF. В некоторых вариантах осуществления раскрыт ингибитор SGLT2 для применения в лечении HF у пациента, где указанное лечение включает раздельное, последовательное или одновременное введение MRA и ингибитора SGLT2 указанному пациенту.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор SGLT2 представляет собой дапаглифлозин. В некоторых вариантах осуществления MRA выбран из стероидных антагонистов минералокортикоидных рецепторов (MRA), например, спиронолактона (например, представленного на рынке под названием Aldactone®, Aldactazide®) и эплеренона (например, представленного на рынке под названием Insprga®). В некоторых вариантах осуществления MRA выбран из нестероидных MRA, таких как финеренон, эсаксеренон, KBP-5074 и апаренон.

Также в данном документе раскрыт AZD9977, 2-((3S)-7-фтор-4-[(3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-6-ил)карбонил]-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-3-ил)-N-метилацетамид, раскрытый в WO 2016/001631 и имеющий следующую структуру



В некоторых вариантах осуществления раскрыт способ лечения HF, предусматривающий введение нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества AZD9977 или его фармацевтически приемлемой соли и эффективного количества ингибитора SGLT2. В некоторых вариантах осуществления ингибитор SGLT2 представляет собой дапаглифлозин или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, смешанный сольват, комплекс или пролекарство.

В некоторых вариантах осуществления раскрыт AZD9977 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении HF у пациента, где указанное лечение включает раздельное, последовательное или одновременное введение AZD9977 и ингибитора SGLT2 указанному пациенту. В некоторых

инфаркта миокарда или инсульта, у пациента с LVEF, составляющей 55% или меньше, и eGFR в диапазоне приблизительно 15-45 мл/мин/1,73 м², где указанное лечение включает раздельное, последовательное или одновременное введение AZD9977 и ингибитора SGLT2 указанному пациенту. В некоторых вариантах осуществления ингибитор SGLT2 представляет собой дапаглифлозин или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, смешанный сольват, комплекс или пролекарство.

В некоторых вариантах осуществления раскрыт ингибитор SGLT2 для применения в снижении частоты любого из следующих явлений: смертности от всех причин, инфаркта миокарда или инсульта, у пациента с LVEF, составляющей 55% или меньше, и eGFR в диапазоне приблизительно 15-45 мл/мин/1,73 м², где указанное лечение включает раздельное, последовательное или одновременное введение ингибитора SGLT2 и AZD9977 или их фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления ингибитор SGLT2 представляет собой дапаглифлозин или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, смешанный сольват, комплекс или пролекарство.

В любом из указанных выше вариантов осуществления ингибитором SGLT2 может являться, например, дапаглифлозин или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, смешанный сольват, комплекс или пролекарство. В по меньшей мере одном варианте осуществления ингибитор SGLT2 представляет собой дапаглифлозин или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, смешанный сольват, комплекс или пролекарство, вводимые перорально в дозе 10 мг один раз в сутки. В любом из приведенных выше вариантов осуществления AZD9977 или его фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту перорально в количестве в диапазоне от 100 до 150 мг один раз в сутки. В любом из приведенных выше вариантов осуществления пациент характеризуется фракцией выброса левого желудочка (LVEF), составляющей 40% или меньше, например составляющей 35, 30 или 25% или меньше, и в по меньшей мере одном варианте осуществления по меньшей мере 20%. В некоторых вариантах осуществления пациент характеризуется фракцией выброса левого желудочка (LVEF), составляющей 40% или меньше, например составляющей 35, 30 или 25% или меньше, и в по меньшей мере одном варианте осуществления по меньшей мере 20%. В некоторых вариантах осуществления пациент характеризуется LVEF, составляющей 40% или больше, например составляющей 45, 50 или 55% или больше, и в по меньшей мере одном варианте осуществления по меньшей мере 55%. В некоторых вариантах осуществления пациент характеризуется eGFR до введения, составляющей 45 мл/мин/1,73 м² или меньше, например составляющей 30 мл/мин/1,73 м², 25 мл/мин/1,73 м², 20 мл/мин/1,73 м² или 15 мл/мин/1,73 м² или меньше. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет T2D.

В некоторых вариантах осуществления пациент не имеет T2D. В некоторых вариантах осуществления подразумевают, что гиперкалиемия означает уровень калия более 5,5 ммоль/л. В некоторых вариантах осуществления гиперкалиемия может быть легкой (уровень калия в сыворотке крови более 5,5 ммоль/л) или средней/тяжелой (уровень калия в сыворотке крови более 6,0 ммоль/л).

Краткое описание графических материалов

Фиг. 1 представляет собой график, изображающий скрининг, рандомизацию и последующее наблюдение пациентов в многоцентровом клиническом исследовании фазы 3 дапаглифлозина и предупреждения нежелательных исходов при сердечной недостаточности (DAPA-HF), описанном в примере 1. Все рандомизированные пациенты представляли собой популяцию, сформированную в зависимости от назначенного лечения (ITT).

Фиг. 2A-2D представляют собой графики, изображающие сердечно-сосудистые исходы клинического исследования фазы 3 DAPA-HF (см. пример 1). Фиг. 2A представляет собой график, изображающий первичную конечную точку исследования, включающую смерть по причинам, связанным с сердечно-сосудистым нарушением, госпитализацию по причине сердечной недостаточности или срочный визит по причине сердечной недостаточности, требующий внутривенной терапии. Суммарные случаи достижения первичной конечной точки (фиг. 2A), госпитализации по причине сердечной недостаточности (фиг. 2B), смерти по причинам, связанным с сердечно-сосудистым нарушением (фиг. 2C), а также смерти по любой причине (фиг. 2D) были оценены с использованием метода Каплана-Мейера и коэффициенты риска и 95% доверительные интервалы были оценены с использованием регрессионных моделей Кокса, стратифицированных по статусу диабета с госпитализацией по причине сердечной недостаточности и лечением дапаглифлозином или плацебо в анамнезе в качестве независимых переменных. Анализы были основаны на всех участниках, которые прошли рандомизацию. Изображения усечены в точке, где менее 10% пациентов оставалось подвержено риску. На вставке в каждой панели показаны те же данные на увеличенной оси y.

На фиг. 3 представлена сводная информация об эффектах дапаглифлозина в отношении ухудшения сердечной недостаточности и смертности из клинического исследования фазы 3 DAPA-HF (см. пример 1). На этой фигуре показана первичная комбинированная конечная точка, которая представляла собой совокупность, включающую смерть по причинам, связанным с сердечно-сосудистым нарушением, госпитализацию по причине сердечной недостаточности или срочный визит по причине сердечной недостаточности, требующий внутривенной терапии, и каждый из ее компонентов. Также показана более узкая совокупность, включающая смерть по причинам, связанным с сердечно-сосудистым нарушением, или госпитализацию по причине сердечной недостаточности и смерть по любой причине, которые являлись

вторичными исходами.

На фиг. 4 показан первичный комбинированный исход в соответствии с заранее определенными подгруппами из клинического исследования фазы 3 DAPA-HF (см. пример 1). Расу сообщали исследователи. Индекс массы тела (BMI) представляет собой вес в килограммах, деленный на квадрат роста в метрах. NYHA=Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация; LVEF=фракция выброса левого желудочка; NT-proBNP=N-концевой фрагмент предшественника натрийуретического пептида типа В; MRA=антагонист минералокортикоидных рецепторов; и eGFR=расчетная скорость клубочковой фильтрации.

Фиг. 5 представляет собой график, изображающий исходный общий показатель симптомов (TSS) по KCCQ, разделенный на три тертиля (i) $\leq 65,6$, (ii) 65,7-87,5 и (iii) $>87,5$ балла, и показывающий изменения суммарного процента в пределах этих тертилей в течение 24 месяцев с момента рандомизации.

На фиг. 6 показаны шесть клинических исходов для пациентов, получавших дапаглифлозин, по сравнению с плацебо в исследовании DAPA-HF, в том числе смерть по причине сердечно-сосудистого нарушения, госпитализация по причине HF или срочный визит по причине HF; смерть по причине сердечно-сосудистого нарушения или госпитализация по причине HF; госпитализация по причине HF или срочный визит по причине HF; госпитализация по причине HF; смерть по причине сердечно-сосудистого нарушения и смерть по любой причине.

Фиг. 7A-7C представляют собой графики, изображающие общий показатель симптомов (TSS) по KCCQ (фиг. 7A); показатель клинических симптомов (CSS) по KCCQ (фиг. 7B) и общий резюмирующий показатель (OSS) по KCCQ (фиг. 7C) после лечения дапаглифлозином по сравнению с плацебо в исследовании DAPA-HF.

Фиг. 8A-8F представляют собой гистограммы (фиг. 8A, 8C и 8E) и соответствующие отношения шансов (OR) (фиг. 8B, 8D и 8F), сравнивающие общий показатель симптомов (TSS) по KCCQ, показатель клинических симптомов (CSS) по KCCQ и общий резюмирующий показатель (OSS) по KCCQ после лечения дапаглифлозином по сравнению с плацебо в исследовании DAPA-HF.

Фиг. 9A-9D представляют собой графики, изображающие первичную комбинированную конечную точку (фиг. 9A) пациентов из исследования DAPA-HF, ее компоненты, т.е. стационарное лечение по причине сердечной недостаточности (фиг. 9B), смерть по причинам, связанным с сердечно-сосудистым нарушением (фиг. 9C), и смерть от всех причин (фиг. 9D), в соответствии со статусом диабета на исходном уровне.

Фиг. 10A-10B изображают эффект дапаглифлозина по сравнению с плацебо в отношении предварительно определенного первичного комбинированного исхода у пациентов с диабетом и без него и в соответствии с уровнем гликированного гемоглобина у пациентов без диабета на исходном уровне (фиг. 10A) и эффект дапаглифлозина по сравнению с плацебо в отношении предварительно определенных первичного и вторичного комбинированных исходов, их компонентов и смертности от всех причин, в соответствии со статусом диабета на исходном уровне (фиг. 10B).

Фиг. 11A-11E представляют собой графики, изображающие эффекты дапаглифлозина по сравнению с плацебо в отношении лабораторных показателей, веса и систолического артериального давления в соответствии со статусом диабета на исходном уровне (т.е. либо наличие диабета, либо его отсутствие). Изменения относительно исходного уровня показаны для концентрации гликированного гемоглобина (%) (HbA1c) (фиг. 11A); веса (фиг. 11B); систолического артериального давления (фиг. 11C); гематокрита (фиг. 11D) и креатинина (фиг. 11E). Показаны изменения, определенные методом наименьших квадратов, наряду с 95% доверительным интервалом (CI). Изменения подгоняются с учетом исходных значений. * Диабет в анамнезе (n=1983) и гликированный гемоглобин $\geq 6,5\%$ на исходном уровне (n=156).

Фиг. 12A-12D представляют собой графики, изображающие исходы в соответствии с уровнями HbA1c на исходном уровне, включая первичный комбинированный исход (фиг. 12A); госпитализацию или срочный визит по причине сердечной недостаточности (фиг. 12B); смерть по причинам, связанным с сердечно-сосудистым нарушением (фиг. 12C), и смерть по любой причине (фиг. 12D).

Фиг. 13 изображает анализ данных пациентов, ответивших на лечение, показывающий постоянную пользу в отношении симптомов у пациентов, которым вводили дапаглифлозин по сравнению с плацебо (например, 5 или более баллов, 10 или более баллов, 15 или более баллов) независимо от порогового показателя по KCCQ-TSS.

На фиг. 14 представлен комбинированный почечный исход в зависимости от статуса диабета (включает 82 пациента, получающих дапаглифлозин, и 74 пациента, получающих плацебо, с ранее не диагностированным диабетом; т.е. два HbA1c $\geq 6,5\%$ (≥ 48 ммоль/моль)), состоящий из устойчивого снижения eGFR на 50% или больше, терминальной стадии почечной недостаточности (определяемой как устойчивая eGFR <15 мл/мин/1,73 м²) или хронического диализа или пересадки почки.

Фиг. 15 показывает устойчивое снижение eGFR на мл/мин/1,73 м² с течением времени у пациентов, получающих дапаглифлозин, по сравнению с пациентами, получающими плацебо.

Фиг. 16 показывает eGFR на мл/мин/1,73 м² в год в зависимости от статуса диабета на исходном уровне (включает 82 пациента, получающих дапаглифлозин, и 74 пациента, получающих плацебо, с ра-

нее не диагностированным диабетом, т.е. $HbA1c \geq 6,5\%$ (≥ 48 ммоль/моль)).

Фиг. 17 показывает частоту возникновения новых случаев T2D ($HbA1c \geq 6,5\%$), измеренных при 2 последовательных визитах, предусмотренных исследованием, после рандомизации, или новых случаев T2D, сообщенных исследователем, по сравнению с пациентами, получающими плацебо, с ранее не диагностированным диабетом, т.е. $HbA1c \geq 6,5\%$.

Фиг. 18A-18B показывают совокупную частоту возникновения умеренной гиперкалиемии ($>5,5$ ммоль/л) (фиг. 18A) и тяжелой гиперкалиемии ($>6,0$ ммоль/л) (фиг. 18B) у пациентов, лечение которых осуществляли антагонистом минералокортикоидных рецепторов в группах плацебо (сплошная линия) и дапаглифлозина (пунктирная линия).

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение относится к способам лечения пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса (HFrEF), включая пациентов с диабетом 2 типа (T2D) или без него, с помощью ингибитора SGLT2, например дапаглифлозина. Настоящее изобретение также относится к лечению пациентов с HFrEF с помощью ингибитора SGLT2, например дапаглифлозина, путем увеличения периода времени до первого (или повторяющегося) явления, обусловленного HF, снижения симптомов HF, снижения ухудшения симптомов HF и/или снижения частоты смертей по причине сердечно-сосудистого (CV) явления. Настоящее изобретение также относится к способам снижения показателя достижения первичной комбинированной конечной точки, включающей смерть по причине CV, госпитализацию по причине HF или срочный медицинский визит по причине HF, или вторичной комбинированной конечной точки, включающей смерть по причине CV или госпитализацию по причине HF, у пациента с HFrEF, лечение которого осуществляют с помощью ингибитора SGLT2 и средств стандартной терапии HF, где показатель снижается относительно показателя у пациента, лечение которого осуществляют только с помощью средств стандартной терапии HF.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор SGLT2, например дапаглифлозин, вводят со средствами стандартной терапии HF (такими как, например, бета-блокатор) в той же или другой композиции в то же или в разное время. В некоторых вариантах осуществления ингибитор SGLT2, например дапаглифлозин, вводят по меньшей мере с одним другим терапевтическим средством (таким как, например, противодиабетическое средство) в той же или другой композиции в то же или в разное время.

I. Определения.

Термины "состоящий", "имеющий", "включающий" и "содержащий" следует понимать, как открытые термины (т.е. означающие "включающий без ограничения"), если не указано иное.

Подразумевают, что термин "и/или", используемый в данном документе в такой фразе, как "А и/или В", включает следующие варианты осуществления: "А и В", "А или В", "А" и "В".

Аналогично, подразумевают, что термин "и/или", используемый в такой фразе, как "А, В и/или С", охватывает каждый из следующих вариантов осуществления: А, В и С; А, В или С; А или С; А или В; В или С; А и С; А и В; В и С; А (отдельно); В (отдельно) и С (отдельно). Таким образом, в качестве практического примера, когда речь идет об одном или нескольких срочных явлениях, обусловленных HF (например, госпитализации по причине HF и/или визит в ER), и/или смерти по причинам, связанным с сердечно-сосудистым нарушением, которые оцениваются как конечная точка/исход после введения SGLT2, предполагается, что результаты охватывают совокупность всех указанных явлений, взятых вместе, совокупность любой комбинации, меньшей, чем все события, взятые вместе, или каждое событие, взятое отдельно.

Используемый в данном документе термин "пролекарство" относится, например, к сложным эфирам и карбонатам, которые могут превращаться, например, в физиологических условиях или путем сольволиза, в ингибитор SGLT2. Таким образом, термин "пролекарство" включает метаболические предшественники ингибитора SGLT2, которые являются фармацевтически приемлемыми. Термин "пролекарство" также включает ковалентно связанные носители, которые высвобождают ингибитор SGLT2 *in vivo*, когда такое пролекарство вводят пациенту. Неограничивающие примеры пролекарств включают сложные эфиры и карбонаты, образующиеся при взаимодействии одного или нескольких гидроксильных ингибитора SGLT2 с алкил-, алкокси- или арилзамещенными ацилирующими средствами, использующими процедуры, известные специалистам в данной области техники, для получения ацетатов, пивалатов, метилкарбонатов, бензоатов и т.п. Различные формы пролекарств известны из уровня техники. Для примеров таких пролекарств см. (1) Design of Prodrugs, под редакцией Н. Bundgaard, (Elsevier, 1985) и Methods in Enzymology, т. 42, стр. 309-396, под редакцией К. Widder et al. (Academic Press, 1985); (2) A Textbook of Drug Design and Development, под редакцией Krogsgaard-Larsen и Н. Bundgaard, страница 5 "Design and Application of Prodrugs," Н. Bundgaard стр. 113-191 (1991); (3) Bundgaard, Н., Advanced Drug Delivery Reviews 8: 1-38 (1992); (4) Bundgaard, Н. et al., Journal of Pharmaceutical Sciences 77: 285 (1988); и (5) Kakeya, N. et al., Chem Pharm Bull 32: 692 (1984).

Используемые в данном документе термины "лечение", "осуществление лечения" и т.п. относятся к мерам (например, введению медикамента(медикаментов) субъекту), которые излечивают, замедляют,

уменьшают интенсивность симптомов и/или останавливают прогрессирование диагностированного патологического состояния или нарушения, такого как, например, HFrEF. Как используется в данном документе, пациенты или субъекты, лечение которых осуществляют или которые нуждаются в лечении с помощью ингибитора SGLT2, описанного в данном документе, включают таковых с установленным диагнозом нарушения, например, HFrEF.

"Терапевтически эффективное количество" или "эффективное количество" относятся к количеству, эффективному в дозах и в течение периодов времени, необходимых для достижения желаемого терапевтического результата (например, лечения HFrEF). Профилактические или предупредительные меры относятся к мерам (например, введению ингибитора SGLT2, как описано в данном документе, субъекту), которые предупреждают и/или замедляют развитие целевого патологического состояния или нарушения. Таким образом, к нуждающимся в профилактических или предупредительных мерах относят тех, кто предрасположен к наличию нарушения, и тех, у кого необходимо предупредить развитие нарушения. "Профилактически эффективное количество" относится к количеству, эффективному в дозах и в течение периодов времени, необходимых для достижения желаемого профилактического результата (например, предупреждения или отсрочки летального сердечно-сосудистого явления).

Термины "пациент" и "субъект" используются как синонимы для обозначения взрослого человека, которому был поставлен диагноз HFrEF и лечение которого осуществляют с помощью лекарственного препарата(препаратов) для стандартной терапии HF, как описано в данном документе, перед началом терапии SGLT2. В некоторых вариантах осуществления пациенту был поставлен диагноз HFrEF по меньшей мере два месяца назад. Используемый в данном документе термин "сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса", "HFrEF" или "пациент с HFrEF" относится к хроническому медицинскому состоянию, при котором фракция выброса левого желудочка (LVEF) пациента составляет $\leq 40\%$, а симптомы сердечной недостаточности пациента подпадают под стадии II-IV системы классификации сердечной недостаточности Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA). См. Dolgin M, "Criteria Committee of the New York Heart Association; Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels," 9th ed., Boston, MA: Little Brown & Co (1994). Система классификации сердечной недостаточности по NYHA использовалась во время регистрации пациентов в клиническом исследовании фазы 3, описанном в примере 1. В некоторых вариантах осуществления "пациенты с HFrEF" попадают под стадию II классификации HF по NYHA. В некоторых вариантах осуществления "пациенты с HFrEF" попадают под стадии III или IV классификации HF по NYHA.

Хотя в некоторых вариантах осуществления пациент с HFrEF характеризуется фракцией выброса левого желудочка (LVEF), составляющей 40% или меньше, в некоторых вариантах осуществления LVEF составляет 35, 30 или 25% или меньше. В некоторых вариантах осуществления LVEF составляет по меньшей мере 20%. Диагностика и оценка пациентов с HFrEF обычно включают визуализацию сердца и медицинский осмотр, такую как оценка LVEF с использованием эхокардиограммы, радионуклидной вентрикулограммы, контрастной ангиографии или МРТ сердца.

Система классификации HF по NYHA распределяет классы от I до IV в соответствии с субъективной оценкой симптомов пациентом и классифицирует сердечную недостаточность на основе способности пациента функционировать в повседневной жизни. Класс I: без ограничения физической активности. Привычная физическая активность не вызывает чрезмерной усталости, учащенного сердцебиения или одышки; класс II. Небольшие ограничения физической активности. Ничего не беспокоит в состоянии покоя. Привычная физическая активность вызывает усталость, учащенное сердцебиение и одышку; класс III. Выраженные ограничения физической активности. Ничего не беспокоит в состоянии покоя. Физическая активность меньшей интенсивности по сравнению с привычной вызывает усталость, учащенное сердцебиение или одышку. Класс IV. Невозможность выполнять какую-либо физическую активность без дискомфорта. Симптомы сердечной недостаточности в покое. В случае совершения любой физической активности дискомфорт увеличивается. Пациенты, соответствующие стадиям II-IV классификации по NYHA, были включены в исследование фазы III DAPA-HF, описанное в примере 1. Используемый в данном документе термин "средства стандартной терапии HF" включает по меньшей мере одно средство стандартной терапии HF, например, по меньшей мере два или по меньшей мере три или более лекарственных препаратов или классов лекарственных препаратов, отличных от ингибиторов SGLT2, которые используются для лечения HF, например HFrEF. Средства стандартной терапии HF, как описано в данном документе, можно использовать до и/или во время введения ингибитора SGLT2, например дапаглифлозина. Лекарственные препараты для стандартной терапии HF и их дозировки хорошо известны кардиологам и другим практикующим врачам, которые обследуют и лечат пациентов с HFrEF. Иллюстративные средства стандартной терапии HF включают ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ACE); блокаторы ангиотензиновых рецепторов (ARB); бета-блокаторы; средства, влияющие на минералокортикоидные рецепторы, такие как антагонисты минералокортикоидных рецепторов (MRA) и ингибиторы неприлизина.

Другие лекарственные препараты, которые можно применять для лечения HFrEF, и, следовательно, которые также можно считать "средствами для стандартной терапии HF", включают диуретики и петлевые диуретики (например, фуросемид, буметанид и торсемид), дигоксин, инотропный лекарственный

препарат, селективные ингибиторы синусового узла, ивабрадин (модулятор синоатриального (SA) узла), антагонисты альдостерона, сосудорасширяющие средства, блокаторы кальциевых каналов (если у пациента нет систолической сердечной недостаточности), гидралазин/изосорбид динитрат или другие лекарственные препараты для лечения HF в рамках практических рекомендаций. См. Yancy C.W. et al., "ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines and the Heart Failure Society of America, J Am Coll Cardiol. 70(6):776-803 (2017).

Термины "вводить", "осуществление введения", "введение" и т.п., используемые в данном документе, относятся к способам, которые могут применяться для обеспечения доставки лекарственного средства, например ингибитора SGLT2, как описано в данном документе. Методики введения, которые можно применять в отношении средств и способов, описанных в данном документе, можно найти, например, в Goodman and Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics, текущее издание, Pergamon; and Remington's, Pharmaceutical Sciences, текущее издание, Mack Publishing Co., Easton, Pa. В по меньшей мере одном варианте осуществления ингибитор SGLT2 вводят перорально. Введение ингибитора SGLT2 "в комбинации с одним или несколькими другими терапевтическими средствами" включает одновременное (сопутствующее) или последовательное введение в одно и то же или в различное время и в одной и той же или другой фармацевтической композиции (например, пилюле, таблетке, капсуле). "Другие терапевтические средства" включают лекарственные препараты для стандартной терапии HF, описанные выше, или любые из следующих других терапевтических средств, таких как противодиабетическое средство, средство против ожирения, антигиперлипидемическое средство, антиатеросклеротическое средство, антигипертензивное средство, антитромбоцитарное средство, антитромботическое средство или антикоагулянтное средство. "Другое терапевтическое средство" может находиться в форме фармацевтически приемлемой соли, сольвата, смешанного сольвата, комплекса или пролекарства. В некоторых случаях другое терапевтическое средство представляет собой противодиабетическое средство, такое как бигуанид (например, метформин) и/или ингибитор DPP4 (например, саксаглиптин, линаглиптин или ситаглиптин). Иллюстративные примеры комбинированных продуктов ингибитор SGLT2+противодиабетическое средство включают дапаглифлозин/метформин с замедленным высвобождением (XIGDUO XR®), дапаглифлозин/саксаглиптин (QTERN®), дапаглифлозин/саксаглиптин/метформин (QTERNMET®), канаглифлозин/метформин (INVOKAMET®), канаглифлозин/метформин с замедленным высвобождением (INVOKAMET XR®), эмпаглифлозин/линаглиптин (GLYXAMBI®), эмпаглифлозин/метформин (SYNJARDY®), эмпаглифлозин/метформин с замедленным высвобождением (SYNJARDY XR®), эртуглифлозин/метформин (STEGLUROMET®) и эртуглифлозин/ситаглиптин (STEGLUJAN®). Используемый в данном документе термин "явление, обусловленное сердечной недостаточностью", относится к госпитализации по причине HF и/или срочному медицинскому визиту по причине HF.

Используемый в данном документе термин "госпитализация по причине HF" относится к госпитализации в течение по меньшей мере 24 часов с первичным диагнозом HF. В некоторых вариантах осуществления госпитализированный пациент проявляет новые или ухудшающиеся симптомы, связанные с HF, при поступлении. В некоторых вариантах осуществления госпитализированный пациент имеет объективные данные относительно вновь возникшей или ухудшающейся HF. В некоторых вариантах осуществления госпитализированный пациент получает начальное или интенсифицированное специфическое лечение HF. В некоторых вариантах осуществления госпитализированный пациент соответствует всем вышеперечисленным критериям.

Используемый в данном документе термин "симптомы, связанные с HF", включает по меньшей мере один из симптомов, выбранных из одышки, снижения выносливости к физической нагрузке, усталости или других симптомов перфузии органа-мишени или перегрузки объемом. В некоторых вариантах осуществления симптомы, связанные с HF, являются новыми или ухудшенными по сравнению с предшествующим периодом времени, визитом врача или больницами.

Используемый в данном документе термин "Канзасский опросник для больных кардиомиопатией (KCCQ)" относится к опроснику, который используют практикующие врачи для оценки симптомов HF у пациента и/или для определения того, улучшаются или ухудшаются симптомы HF у пациента. KCCQ использует шкалу от 0 до 100, причем более высокий показатель указывает на меньшее количество симптомов HF, и изменение на 5 или более баллов считается клинически значимым. См. Green, C.P., "Development and evaluation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire: a new health status measure for heart failure," J Am Coll Cardiol. 35: 1245-1255 (2000). KCCQ использовали в клиническом исследовании DAPA-HF (пример 1) в качестве показателя качества жизни, обусловленного здоровьем (HRQL). Анализ, представленный в примере 2, демонстрирует, что дапаглифлозин снижал смерть по причине сердечно-сосудистого нарушения и ухудшение HF во всем диапазоне исходных значений KCCQ, а также улучшал комплексную переносимость симптомов, физическую функцию и качество жизни у пациентов с HF with EF.

Используемый в данном документе термин "объективные данные относительно вновь возникшей или ухудшающейся HF" относится к результатам медицинского осмотра практикующего врача, которые, как полагается, связаны с HF, и/или лабораторным данным относительно вновь возникшей или

ухудшающейся HF. В некоторых вариантах осуществления объективные данные относительно вновь возникшей или ухудшающейся HF состоят по меньшей мере из двух результатов медицинского осмотра. В некоторых вариантах осуществления объективные данные относительно вновь возникшей или ухудшающейся HF состоят из одного результата медицинского осмотра и по меньшей мере одних лабораторных данных.

Используемый в данном документе термин "результаты медицинского осмотра, которые, как полагается, связаны с HF" (включая вновь возникшую или ухудшающуюся HF), относится к по меньшей мере одному результату, выбранному из периферического отека, увеличения вздутия живота или асцита, легочных хрипов/влажных хрипов/крепитации, повышенного давления в яремной вене и/или печеночно-яремного рефлюкса, S3-галопа и/или клинически значимого или быстрого увеличения веса, связанного с задержкой жидкости.

Используемый в данном документе термин "лабораторные данные относительно вновь возникшей или ухудшающейся HF" относится к по меньшей мере одному результату, выбранному из повышенных концентраций натрийуретического пептида типа B (BNP)/N-концевого фрагмента предшественника BNP (NT-proBNP), согласующихся с декомпенсацией сердечной недостаточности (например, $\text{BNP} > 500$ пг/мл или $\text{NT-proBNP} > 2000$ пг/мл); рентгенологических данных относительно легочной гиперемии; данных неинвазивной диагностики клинически значимого повышенного давления заполнения левого или правого желудочка или низкого сердечного выброса или данных инвазивной диагностики с помощью катетеризации правых отделов сердца, показывающих давление заклинивания легочных капилляров (давление окклюзии легочной артерии) ≥ 18 мм рт. ст., центральное венозное давление ≥ 12 мм рт. ст. или сердечный индекс $< 2,2$ л/мин/м².

Используемый в данном документе термин "начальное или интенсифицированное специфическое лечение HF" относится к по меньшей мере одному из следующего: усилению пероральной диуретической терапии; внутривенному диуретическому или вазоактивному средству (например, инотропному, вазопрессорному или сосудорасширяющему средству); вмешательство с помощью механических средств или хирургическому вмешательству (например, механическому кровообращению, такому как, например, внутриаортальная баллонная контрпульсация, желудочковое вспомогательное устройство, экстракорпоральная мембранная оксигенация, полное искусственное сердце) и/или механическому удалению жидкости (например, ультрафильтрации, гемофильтрации, диализу). Используемый в данном документе термин "срочный медицинский визит по причине HF" относится к срочному внеплановому визиту в медицинский кабинет или визиту в отдел/отделение неотложной помощи для первичной диагностики HF, но это посещение не соответствует критериям для госпитализации по причине HF. В некоторых вариантах осуществления пациент при срочном медицинском визите по причине HF будет иметь симптомы HF и/или результаты медицинского осмотра и/или лабораторные данные относительно вновь возникшей или ухудшающейся HF, как описано выше, и/или получит начальное или интенсифицированное специфическое лечение HF, как описано выше. Используемый в данном документе термин "смерть по причине сердечно-сосудистого (CV) нарушения" относится к смерти пациента, подвергаемого лечению HFrEF, как описано в данном документе, вследствие следующего: острого инфаркта миокарда (МИ), внезапной сердечной смерти, сердечной недостаточности или кардиогенного шока, инсульта (цереброваскулярное явление), сердечно-сосудистых процедур, сердечно-сосудистые кровоизлияний, других причин, связанных с сердечно-сосудистым нарушением (относящихся к смерти по причине CV, не включенных в вышеуказанные категории, но с определенной, известной причиной (например, легочная эмболия или болезнь периферических артерий)).

Используемый в данном документе термин "смерть по причине не сердечно-сосудистого (CV) нарушения" относится к любой смерти, не охваченной термином "смерть по причине сердечно-сосудистого (CV) нарушения".

Используемый в данном документе термин "первичный комбинированный исход" или "первичная комбинированная конечная точка" относится к совокупности следующих явлений, обусловленных HF (как определено выше), происходящих у пациентов с HFrEF, которым вводили ингибитор SGLT2 (например, дапаглифлозин) вместе со средством стандартной терапии HF:

смерть по причине сердечно-сосудистого (CV) нарушения;

госпитализация по причине HF; или

срочный медицинский визит по причине HF (определено выше, включая визит(визиты) в ER и срочные внеплановые визиты в медицинский кабинет),

и определение относительного снижения риска у пациентов, принимающих ингибитор SGLT2 (например, дапаглифлозин), по сравнению с пациентами, принимающими только средства стандартной терапии HF. (См. пример 1).

Используемый в данном документе термин "вторичный исход" относится к совокупности следующих явлений, обусловленных HF: смерть по причине CV или госпитализация по причине HF (определено выше) и определение относительного снижения риска у пациентов, принимающих ингибитор SGLT2 (например, дапаглифлозин), по сравнению с пациентами, принимающими только средства стандартной терапии HF. (См. пример 1).

Предполагается, что использование сравнительных фраз, таких как "сокращение", "было сокращено", "ухудшилось", "было уменьшено", "ухудшение", "увеличение", "было увеличено" в отношении, например, симптомов HF, явлений, обусловленных HF, госпитализаций по причине HF, случаев смерти по причине CV или случаев смерти по причине, отличной от CV, как описано в данном документе, указывает на сравнение пациента с HFrEF, которому вводили ингибитор SGLT2 (например, дапаглифлозин), относительно любого из следующего:

- пациента (или популяции пациентов), не принимающего ингибитор SGLT2;
- пациента (или популяции пациентов), принимающего только средства стандартной терапии HF;
- пациента (или популяции пациентов), принимающего плацебо в течение того же периода времени;
- пациента (или популяции пациентов), принимающего плацебо и средства стандартной терапии HF в течение того же периода времени;
- пациента до введения ингибитора SGLT2;
- среднего прогностического ожидания для популяции пациентов с HFrEF.

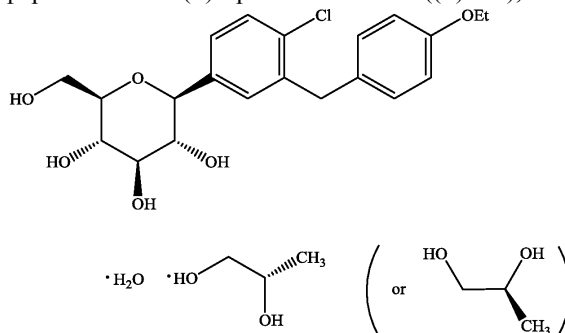
II. Ингибиторы SGLT2.

Как предусмотрено в данном документе, ингибиторы SGLT2 можно использовать в способах, описанных в данном документе, для лечения установленного HFrEF у пациентов с диабетом 2 типа и без него.

Натрий-глюкозный котранспортер 2 (SGLT2) представляет собой натрий-зависимый почечный белок, который отвечает за реабсорбцию глюкозы обратно в кровь. Ингибиторы SGLT2 (также известные как "глифлозины") представляют собой класс лекарственных препаратов, используемых для снижения уровня глюкозы в крови у пациентов с диабетом 2 типа путем ингибирования почечных белков SGLT2. В результате, больше глюкозы выводится с мочой.

Ингибиторы SGLT2, которые могут быть использованы в раскрытых способах лечения пациентов с HFrEF, включают дапаглифлозин (FARXIGA®), канаглифлозин (INVOKANA®), эмпаглифлозин (JARDIANCE®), эртуглифлозин (STEGLATRO®), сотаглифлозин или ипраглифлозин, или фармацевтически приемлемую соль, сольват, смешанный сольват, комплекс или пролекарство.

В по меньшей мере одном варианте осуществления ингибитор SGLT2, используемый в раскрытых способах лечения пациентов с HFrEF, представляет собой дапаглифлозин, такой как описанный в патентах США № 6414126 и 6515117, которые включены посредством ссылки во всей своей полноте. FARXIGA® был одобрен FDA США в 2014 году в качестве монотерапии, а затем в 2017-2019 годах в качестве части комбинированной терапии (XIGDUO®, QTERN®, QTERNMET®) с диетой и физическими упражнениями для улучшения гликемического контроля у взрослых с диабетом 2 типа. Дапаглифлозин можно вводить в дозах 2,5 мг, 5,0 мг или 10 мг. В по меньшей мере одном варианте осуществления дозу 10 мг вводят для применения в раскрытых способах. В некоторых вариантах осуществления "дапаглифлозин" относится к одобренной FDA композиции FARXIGA® или может относиться к фармацевтически приемлемой соли, сольвату, смешанному сольвату, комплексу или пролекарству. В некоторых вариантах осуществления дапаглифлозин представлен в форме сольвата (S)-пропиленгликоля ((S)-PG), который имеет структуру



В некоторых вариантах осуществления дапаглифлозин представлен в форме кристаллического твердого вещества или некристаллического твердого вещества. В некоторых вариантах осуществления "дапаглифлозин" составляют в виде комбинированного продукта с фиксированной дозой с другим терапевтическим средством, таким как, например, другое противодиабетическое лекарственное средство. Дапаглифлозин/метформин с замедленным высвобождением (XIGDUO®) и дапаглифлозин/саксаглиптин (QTERN®), и дапаглифлозин/саксаглиптин/метформин (QTERNMET®) являются примерами комбинированных продуктов, содержащих дапаглифлозин.

III. Средства стандартной терапии HF.

Используемый в данном документе термин "средства стандартной терапии HF" включает по меньшей мере одно, например по меньшей мере два, по меньшей мере три или более лекарственных препаратов или классов лекарственных препаратов, отличных от ингибиторов SGLT2, которые используются для лечения HF, например HFrEF. Средства стандартной терапии HF, как описано в данном документе, можно использовать до и/или во время введения ингибитора SGLT2, например дапаглифлозина. В некоторых

вариантах осуществления средства стандартной терапии HF и ингибитор SGLT2 вводят вместе в одно и то же или в разное время.

Иллюстративные средства стандартной терапии HF включают ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ACE); блокаторы ангиотензиновых рецепторов (ARB); бета-блокаторы; средства, влияющие на минералокортикоидные рецепторы, такие как антагонисты минералокортикоидных рецепторов (MRA) и ингибиторы неприлизина. Средства стандартной терапии HF и их дозировки хорошо известны кардиологам и другим практикующим врачам, которые обследуют и лечат пациентов с HFrEF. Ниже приведено краткое описание этих средств стандартной терапии HF.

Ингибиторы ACE вызывают расширение сосудов как в венозной, так и в артериальной системах, поэтому они снижают как преднагрузку, так и постнагрузку, увеличивая приток крови к жизненно важным органам и улучшая фракцию выброса. Эти препараты также блокируют фермент, необходимый для превращения ангиотензина I в ангиотензин II. Ангиотензин II является сильным вазоконстриктором, который повышает кровяное давление, высвобождает альдостерон и приводит к задержке натрия и воды.

Ингибиторы ACE предотвращают этот каскад эффектов. Иллюстративные примеры ингибиторов ACE включают каптоприл, эналаприл и лизиноприл. ARB, как и ингибиторы ACE, блокируют действие ангиотензина II. ARB блокируют рецепторы ангиотензина II в кровеносных сосудах и надпочечниках. В кровеносных сосудах ARB вызывают расширение вен и артерий, чтобы снизить как преднагрузку, так и постнагрузку. Блокирование рецепторов ангиотензина II в надпочечниках уменьшает выброс альдостерона, что, в свою очередь, увеличивает экскрецию натрия и воды. Иллюстративные примеры ARB включают валсартан, лозартан и ирбесартан.

Бета-блокаторы снижают стимуляцию симпатической нервной системы, снижают частоту сердечных сокращений и артериальное давление, улучшая функцию левого желудочка, гемодинамику и выносливость к физической нагрузке. Иллюстративные примеры бета-блокаторов включают атенолол, пропранолол, бисопролол, карведилол и метопролол с замедленным высвобождением.

Антагонисты минералокортикоидных рецепторов (MRA) или "антагонисты альдостерона" представляют собой диуретические лекарственные средства, которые противодействуют действию альдостерона на минералокортикоидные рецепторы. Эта группа лекарственных средств часто используется в качестве дополнительной терапии в комбинации с другими лекарственными средствами для лечения хронической сердечной недостаточности. Иллюстративные примеры MRA включают спиронолактон и эплеренон. Модулятор минералокортикоидных рецепторов (MRM) используется для описания соединения, которое проявляет тканеспецифический или клеточноспецифический антагонизм к рецепторам, либо полный антагонизм, либо частичный антагонизм. Неприлизин расщепляет натрийуретические пептиды, которые ответственны за потерю натрия и воды при перегрузке желудочков сердца. Задержка их расщепления продлевает их эффекты и удаляет больше натрия и воды из организма, уменьшая внутрисосудистый объем и артериальное давление, что приводит к снижению преднагрузки и постнагрузки. Иллюстративным примером ингибитора неприлизина является сакубитрил. Ингибиторы неприлизина могут также комбинироваться с ARB в новом классе лекарственных препаратов для лечения сердечной недостаточности, называемых ингибиторами рецепторов ангиотензина/неприлизина. Первый в своем классе лекарственный препарат сакубитрил/валсартан сочетает в себе ARB (валсартан) с ингибитором фермента неприлизина (сакубитрил).

Другие лекарственные препараты, которые можно использовать для лечения HFrEF, и, таким образом, также можно считать "средствами стандартной терапии HF", включают диуретики и петлевые диуретики (такие как, например, фуросемид, буметанид и торсемид), дигиталис или другие инотропные лекарственные препараты, гидралазин/изосорбид динитрат, ивабрадин (модулятор синоатриального (SA) узла) или другие лекарственные препараты для лечения HF в соответствии с практическими рекомендациями. См. Yancy C.W. et al., "ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines and the Heart Failure Society of America, J Am Coll Cardiol.70(6):776-803 (2017).

IV. Другие терапевтические средства.

Введение ингибитора SGLT2, как описано в данном документе, также может происходить в комбинации с одним или несколькими "другими терапевтическими средствами". Используемая в данном документе фраза "другие терапевтические средства" обычно не включает средства стандартной терапии HF, обсужденные выше, если контекст не указывает иное.

Другие терапевтические средства, которые могут быть введены с ингибитором SGLT2, описанным в данном документе, включают противодиабетические средства, средства против ожирения, антигиперлипидемические средства, антиатеросклеротические средства, антигипертензивные средства, антитромбоцитарные средства, антитромботические средства или антикоагулянтные средства. "Другое терапевтическое средство" может находиться в форме фармацевтически приемлемой соли, сольвата, смешанного сольвата, комплекса или пролекарства.

Введение ингибитора SGLT2 "в комбинации с одним или несколькими другими терапевтическими средствами" включает одновременное (сопутствующее) или последовательное введение в одно и то же

или в различное время и в одной и той же или другой фармацевтической композиции (например, пилюле, таблетке, капсуле).

В некоторых случаях другое терапевтическое средство представляет собой противодиабетическое средство, такое как бигуанид (например, метформин) и/или ингибитор DPP4 (например, саксаглиптин, линаглиптин или ситаглиптин). Иллюстративные примеры комбинированных продуктов ингибитор SGLT2+противодиабетическое средство включают: дапаглифлозин/метформин с замедленным высвобождением (XIGDUO®), дапаглифлозин/саксаглиптин (QTERN®), дапаглифлозин/саксаглиптин/метформин (QTERNMET®), канаглифлозин/метформин (INVOKAMET®), канаглифлозин/метформин с замедленным высвобождением (INVOKAMET XR®), эмпаглифлозин/линаглиптин (GLYXAMBI®), эмпаглифлозин/метформин (SYNJARDY®), эмпаглифлозин/метформин с замедленным высвобождением (SYNJARDY XR®), эртуглифлозин/метформин (STEGLUROMET®) и эртуглифлозин/ситаглиптин (STEGLUJAN®).

V. Способы лечения HFrfEF с помощью введения ингибитора SGLT2.

В настоящем изобретении предусмотрен способ лечения HFrfEF у пациента, предусматривающий введение пациенту эффективного количества ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2 (SGLT2), как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления пациент также имеет диабет 2 типа. В некоторых вариантах осуществления пациент не имеет диабета 2 типа.

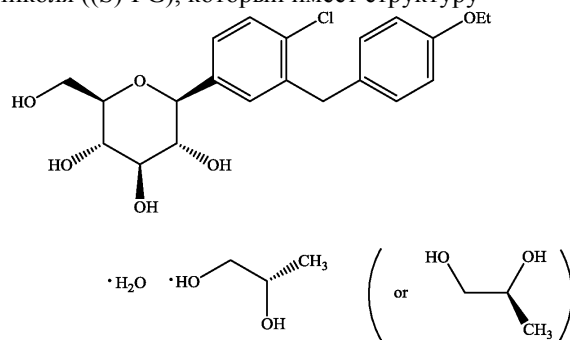
В настоящем изобретении также предусмотрен способ лечения HFrfEF у пациента без T2D, предусматривающий введение пациенту эффективного количества ингибитора SGLT2, где у пациента не наблюдаются нежелательные явления, связанные с почечной дисфункцией, во время лечения.

В настоящем изобретении также предусмотрен способ лечения HFrfEF у пациента с T2D, предусматривающий введение пациенту эффективного количества ингибитора SGLT2, где у пациента не наблюдаются нежелательные явления, связанные с почечной дисфункцией, во время лечения.

В некоторых вариантах осуществления "отсутствие нежелательных явлений, связанных с почечной дисфункцией", включает отсутствие снижения или минимальное снижение уровней расчетной скорости клубочковой фильтрации (eGFR) у пациента, отсутствие терминальной стадии почечной недостаточности (ESRD) и/или отсутствие смерти по причинам, связанным с почечным нарушением, во время прохождения терапии ингибитором SGLT2.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор SGLT2 представляет собой дапаглифлозин, канаглифлозин, эмпаглифлозин, сотаглифлозин, ипраглифлозин или эртуглифлозин или фармацевтически приемлемую соль, сольват, смешанный сольват, комплекс или пролекарство.

В по меньшей мере одном варианте осуществления ингибитор SGLT2 представляет собой дапаглифлозин или фармацевтически приемлемую соль, сольват, смешанный сольват, комплекс или пролекарство. В некоторых вариантах осуществления дапаглифлозин представлен в форме некристаллического твердого вещества. В некоторых вариантах осуществления дапаглифлозин представлен в форме кристаллического твердого вещества. В некоторых вариантах осуществления дапаглифлозин представлен в форме сольвата (S)-пропиленгликоля ((S)-PG), который имеет структуру



В некоторых вариантах осуществления ингибитор SGLT2 (например, дапаглифлозин) вводят пациенту перорально один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления дапаглифлозин вводят пациенту в дозе 2,5, 5,0 или 10 мг один раз в сутки. В по меньшей мере одном варианте осуществления доза вводимого дапаглифлозина составляет 10 мг.

В некоторых вариантах осуществления способ лечения HFrfEF у пациента дополнительно предусматривает введение по меньшей мере одного другого терапевтического средства пациенту. Другое терапевтическое средство вводят с ингибитором SGLT2 в той же или другой фармацевтической композиции и в то же или в различное время.

В некоторых вариантах осуществления другое терапевтическое средство представляет собой противодиабетическое средство, средство против ожирения, антигиперлипидемическое средство, антиатеросклеротическое средство, антигипертензивное средство, антитромбоцитарное средство, антитромботическое средство или антикоагулянтное средство.

В некоторых вариантах осуществления другое терапевтическое средство представляет собой противодиабетическое средство. В некоторых вариантах осуществления противодиабетическое средство пред-

ставляет собой бигуанид и/или ингибитор DPP4. В некоторых вариантах осуществления бигуанид представляет собой метформин или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления ингибитор DPP4 представляет собой саксаглиптин, линаглиптин или ситаглиптин или их фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления пациент с HFrEF получает одно или несколько средств стандартной терапии HF для лечения HF до или во время введения ингибитора SGLT2. В некоторых вариантах осуществления средства стандартной терапии HF выбраны из группы, состоящей из ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ACE), блокаторов рецепторов ангиотензина II (ARB), бета-блокаторов, средств, влияющих на минералокортикоидные рецепторы, таких как антагонисты минералокортикоидных рецепторов (MRA), ингибиторов неприлизина и диуретиков.

В определенных вариантах осуществления по меньшей мере одно из средств стандартной терапии HF представляет собой терапевтически эффективное количество ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ACE).

В определенных вариантах осуществления по меньшей мере одно из средств стандартной терапии HF представляет собой терапевтически эффективное количество блокатора рецептора ангиотензина II (ARB).

В определенных вариантах осуществления по меньшей мере одно из средств стандартной терапии HF представляет собой бета-блокатор.

В определенных вариантах осуществления по меньшей мере одно из средств стандартной терапии HF представляет собой средства, влияющие на минералокортикоидные рецепторы, такие как антагонисты минералокортикоидных рецепторов (MRA). В определенных вариантах осуществления по меньшей мере одно из средств стандартной терапии HF представляет собой ингибитор неприлизина. В некоторых вариантах осуществления ингибитор неприлизина комбинируют с блокатором рецептора ангиотензина II (например, сакубитрил/валсартан).

В определенных вариантах осуществления по меньшей мере одно из средств стандартной терапии HF представляет собой петлевой диуретик.

В некоторых вариантах осуществления введение ингибитора SGLT2 пациенту приводит к по меньшей мере одному из следующих результатов: (i) увеличение периода времени до первого явления, обусловленного сердечной недостаточностью (HF), и/или летального сердечно-сосудистого (CV) явления; и/или (ii) снижение ухудшения симптомов сердечной недостаточности; и/или (iii) уменьшение количества явлений, обусловленных сердечной недостаточностью, и/или снижение частоты возникновения летального сердечно-сосудистого явления. В некоторых вариантах осуществления "явление, обусловленное HF", представляет собой госпитализацию по причине HF или срочный медицинский визит по причине HF.

В некоторых вариантах осуществления госпитализация по причине HF включает стационарное лечение продолжительностью по меньшей мере 24 часа с первичным диагнозом HF.

В некоторых вариантах осуществления введение ингибитора SGLT2 обеспечивает уменьшение общего количества госпитализаций по причине HF. Общее количество госпитализаций по причине HF включает первую и/или повторные госпитализации. В некоторых вариантах осуществления госпитализация по причине HF обусловлена одним или несколькими из следующих критериев:

- (i) новые или ухудшающиеся симптомы HF, наблюдающиеся у пациента; и/или
- (ii) объективные данные относительно новых или ухудшающихся симптомов HF; и/или
- (iii) начало или интенсификация специфического лечения HF.

В некоторых вариантах осуществления госпитализация по причине HF обусловлена всеми вышеперечисленными критериями. В некоторых вариантах осуществления новые или ухудшающиеся симптомы HF, наблюдающиеся у пациента, включают одышку, снижение выносливости к физической нагрузке, усталость и/или другие симптомы ухудшения перфузии органа-мишени или перегрузки объемом. В некоторых вариантах осуществления объективные данные относительно новых или ухудшающихся симптомов HF включают результаты медицинского осмотра, которые, как полагается, связаны с HF, и/или лабораторные данные относительно вновь возникшей или ухудшающейся HF. В некоторых вариантах осуществления результаты медицинского осмотра включают по меньшей мере два из следующих результатов: периферический отек, увеличение вздутия живота или асцит, легочные хрипы/влажные хрипы/крепитацию, повышенное давление в яремной вене и/или печечно-яремный рефлюкс, S3-галоп и/или клинически значимое или быстрое увеличение веса, связанное с задержкой жидкости. В некоторых вариантах осуществления лабораторные данные относительно вновь возникшей или ухудшающейся HF включают по меньшей мере один из следующих результатов: повышенные концентрации натрийуретического пептида типа В (BNP)/N-концевого фрагмента предшественника BNP (NT-proBNP), согласующиеся с декомпенсацией сердечной недостаточности; рентгенологические данные относительно легочной гиперемии; данные неинвазивной диагностики клинически значимого повышенного давления заполнения левого или правого желудочка или низкого сердечного выброса или данные инвазивной диагностики с помощью катетеризации правых отделов сердца. В некоторых вариантах осуществления начало или интенсификация специфического лечения HF включает по меньшей мере одно из следующего: уси-

ление пероральной диуретической терапии, внутривенное введение диуретического или вазоактивного средства или вмешательство с помощью механических средств или хирургическое вмешательство. Вмешательство с помощью механических средств или хирургическое вмешательство включает механическую поддержку кровообращения или механическое удаление жидкости. В некоторых вариантах осуществления где срочный медицинский визит по причине HF представляет собой визит в отделение неотложной помощи для первичной диагностики HF, но при этом не требуется госпитализация. В некоторых вариантах осуществления срочный медицинский визит по причине HF представляет собой срочный внеплановый визит в кабинет врача для первичной диагностики HF. В некоторых вариантах осуществления у пациента наблюдались симптомы сердечной недостаточности и/или имелись результаты медицинского осмотра и/или лабораторные результаты, свидетельствующие о вновь возникшей или ухудшающейся HF. В некоторых вариантах осуществления у пациента наблюдаются один или несколько симптомов HF, выбранных из группы, состоящей из одышки, снижения выносливости к физической нагрузке, усталости и/или других симптомов ухудшения перфузии органа-мишени или перегрузки объемом. В некоторых вариантах осуществления пациент получает начальное или интенсифицированное специфическое лечение HF. В некоторых вариантах осуществления в случае срочного медицинского визита по причине HF требуется внутривенная терапия.

В некоторых вариантах осуществления введение ингибитора SGLT2 обеспечивает увеличение периода времени до летального CV явления.

В некоторых вариантах осуществления обеспечивается отсрочка в отношении времени до первого явления, обусловленного сердечной недостаточностью, и/или летального сердечно-сосудистого явления на период от 6 месяцев до 24 месяцев после первого введения ингибитора SGLT2. В некоторых вариантах осуществления обеспечивается отсрочка в отношении времени до первого явления, обусловленного сердечной недостаточностью, на период от 6 месяцев до 24 месяцев после первого введения ингибитора SGLT2. В некоторых вариантах осуществления обеспечивается отсрочка в отношении времени до летального сердечно-сосудистого явления на период от 6 месяцев до 24 месяцев после первого введения ингибитора SGLT2.

В некоторых вариантах осуществления введение ингибитора SGLT2 обеспечивает снижение ухудшения симптомов HF у пациента, лечение которого осуществляют. В некоторых вариантах осуществления снижение ухудшения симптомов сердечной недостаточности у пациента продолжается в течение 12-36 месяцев. В некоторых вариантах осуществления снижение ухудшения симптомов сердечной недостаточности характеризуется уменьшением количества госпитализаций пациента по причине HF. В некоторых вариантах осуществления снижение ухудшения симптомов сердечной недостаточности характеризуется уменьшением количества срочных медицинских визитов пациента по причине HF. В некоторых вариантах осуществления срочный медицинский визит по причине HF представляет собой визит в отделение неотложной помощи или срочный визит в амбулаторное медицинское отделение.

В некоторых вариантах осуществления снижение ухудшения симптомов сердечной недостаточности характеризуется более высоким показателем пациента по Канзасскому опроснику для больных кардиомиопатией (KCCQ) по сравнению с показателем пациента до введения ингибитора SGLT2. В некоторых вариантах осуществления более высокий показатель по KCCQ имеет место в течение 8 месяцев после начала введения ингибитора SGLT2. В некоторых вариантах осуществления более высокий показатель по KCCQ на по меньшей мере 5 баллов выше, чем показатель до введения ингибитора SGLT2. В некоторых вариантах осуществления более высокий показатель по KCCQ на по меньшей мере 10 баллов выше, чем показатель до введения ингибитора SGLT2. В некоторых вариантах осуществления более высокий показатель по KCCQ на по меньшей мере 15 баллов выше, чем показатель до введения ингибитора SGLT2.

В некоторых вариантах осуществления снижение ухудшения симптомов сердечной недостаточности характеризуется более высоким показателем пациента по опроснику общей оценки изменения состояния пациентом (PGIC) по сравнению с показателем пациента до введения ингибитора SGLT2. В некоторых вариантах осуществления более высокий показатель по PGIC имеет место в течение 8 месяцев после начала введения ингибитора SGLT2. В некоторых вариантах осуществления более высокий показатель по PGIC на по меньшей мере 1 балл выше, чем показатель до введения ингибитора SGLT2. В некоторых вариантах осуществления более высокий показатель по PGIC на по меньшей мере 2 балла выше, чем оценка до введения ингибитора SGLT2. В некоторых вариантах осуществления более высокий показатель по PGIC на более чем 2 балла выше, чем показатель до введения ингибитора SGLT2.

В некоторых вариантах осуществления снижение ухудшения симптомов сердечной недостаточности характеризуется более высоким показателем пациента по опроснику общей оценки тяжести состояния пациентом (PGIS) по сравнению с показателем пациента до введения ингибитора SGLT2. В некоторых вариантах осуществления более высокий показатель по PGIS имеет место в течение 8 месяцев после начала введения ингибитора SGLT2. В некоторых вариантах осуществления более высокий показатель по PGIS на по меньшей мере 1 балл выше, чем показатель до введения ингибитора SGLT2. В некоторых вариантах осуществления более высокий показатель по PGIS на по меньшей мере 2 балла выше, чем показатель до введения ингибитора SGLT2. В некоторых вариантах осуществления более высокий показате-

тель по PGIS на более чем 2 балла выше, чем показатель до введения ингибитора SGLT2.

В некоторых вариантах осуществления введение ингибитора SGLT2 обеспечивает уменьшение количества явлений, обусловленных HF, и/или обеспечивает снижение частоты возникновения летального сердечно-сосудистого явления.

В некоторых вариантах осуществления введение ингибитора SGLT2 обеспечивает уменьшение количества явлений, обусловленных HF. В некоторых вариантах осуществления явление, обусловленное HF, представляет собой госпитализацию по причине HF или срочный медицинский визит по причине HF. В некоторых вариантах осуществления введение ингибитора SGLT2 обеспечивает уменьшение количества госпитализаций по причине HF. В некоторых вариантах осуществления введение ингибитора SGLT2 обеспечивает уменьшение количества срочных медицинских визитов по причине HF. В некоторых вариантах осуществления срочный медицинский визит по причине HF представляет собой визит в отделение неотложной помощи. В некоторых вариантах осуществления в случае срочного медицинского визита по причине HF требуется внутривенная терапия.

В некоторых вариантах осуществления введение ингибитора SGLT2 обеспечивает снижение частоты возникновения летального сердечно-сосудистого явления. В некоторых вариантах осуществления введение ингибитора SGLT2 обеспечивает уменьшение совокупности госпитализаций по причине HF или летального сердечно-сосудистого явления.

В некоторых вариантах осуществления введение ингибитора SGLT2 взрослым с HFrEF обеспечивает снижение риска смерти по причине сердечно-сосудистого нарушения и ухудшения сердечной недостаточности и облегчение симптомов сердечной недостаточности. В некоторых вариантах осуществления eGFR пациента с HFrEF составляет >30 мл/мин/1,73 м² до введения ингибитора SGLT2. В некоторых вариантах осуществления eGFR пациента с HFrEF сохраняется на уровне ≥ 30 мл/мин/1,73 м² во время введения ингибитора SGLT2.

В некоторых вариантах осуществления у пациента с HFrEF уровень N-концевого фрагмента предшественника натрийуретического пептида типа B (NT-proBNP) в плазме крови составляет по меньшей мере 400 пг на миллилитр, по меньшей мере 600 пг на миллилитр или по меньшей мере 900 пг на миллилитр до введения ингибитора SGLT2. В некоторых вариантах осуществления пациенту был поставлен медицинский диагноз симптоматической HFrEF до введения ингибитора SGLT2. В некоторых вариантах осуществления пациенту был поставлен диагноз HFrEF за по меньшей мере два месяца до введения ингибитора SGLT2.

В некоторых вариантах осуществления у пациента с HFrEF наблюдаются фибрилляция предсердий и/или трепетание предсердий до введения ингибитора SGLT2. В некоторых вариантах осуществления у пациента с HFrEF не наблюдаются фибрилляция предсердий и/или трепетание предсердий до введения ингибитора SGLT2. В по меньшей мере одном варианте осуществления способы, раскрытые в данном документе, обеспечивают снижение частоты возникновения фибрилляции предсердий у пациентов с HFrEF, у которых не было фибрилляции предсердий и/или трепетания предсердий до введения ингибитора SGLT2.

В некоторых вариантах осуществления введение ингибитора SGLT2 обеспечивает снижение HbA1c у пациента с HFrEF. В некоторых вариантах осуществления введение ингибитора SGLT2 обеспечивает снижение систолического артериального давления у пациента с HFrEF. В некоторых вариантах осуществления введение ингибитора SGLT2 обеспечивает уменьшение веса пациента с HFrEF. В определенных вариантах осуществления раскрытые способы приводят к снижению уровней NT-proBNP у пациента. В некоторых вариантах осуществления снижение имеет место в течение 8 месяцев с начала введения ингибитора SGLT2. В определенных вариантах осуществления раскрытые способы приводят к устойчивому снижению eGFR (на мл/мин/1,73 м²) у пациента.

В некоторых вариантах осуществления введение ингибитора SGLT2 приводит к улучшению в отношении класса HF согласно NYHA.

В некоторых вариантах осуществления введение ингибитора SGLT2 приводит к уменьшению количества повторных госпитализаций по причине HF или уменьшению повторяющихся явлений, обусловленных HF. В некоторых вариантах осуществления повторяющиеся явления, обусловленные HF, включают госпитализацию по причине HF или срочный медицинский визит по причине HF.

В некоторых вариантах осуществления введение ингибитора SGLT2 приводит к более низкой частоте случаев смерти от всех причин у пациентов с T2D или без него, например, случаев смерти по причинам, связанным с сердечно-сосудистым нарушением, и по причинам, отличным от связанных с сердечно-сосудистым нарушением. В некоторых вариантах осуществления введение ингибитора SGLT2 приводит к снижению частоты случаев смерти по причинам, отличным от связанных с сердечно-сосудистым нарушением. В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрен способ снижения показателя достижения первичной комбинированной конечной точки, включающей смерть по причине сердечно-сосудистого нарушения, госпитализацию по причине HF или срочный медицинский визит по причине HF, у пациента с HFrEF, лечение которого осуществляют с помощью ингибитора SGLT2 и средств стандартной терапии HF, где показатель снижается относительно показателя у пациента, лечение которого осуществляют только с помощью средств стандартной терапии HF. В другом аспекте в настоя-

шем изобретении предусмотрен способ снижения показателя достижения вторичной комбинированной конечной точки, включающей смерть по причине сердечно-сосудистого нарушения или госпитализацию по причине HF у пациента с HFrEF, лечение которого осуществляют с помощью ингибитора SGLT2 и средств стандартной терапии HF, где показатель снижается относительно показателя у пациента, лечение которого осуществляют только с помощью средств стандартной терапии HF. В некоторых вариантах осуществления ингибитор SGLT2 представляет собой дапаглифлозин или фармацевтически приемлемую соль, сольват, смешанный сольват, комплекс или пролекарство. В некоторых вариантах осуществления дапаглифлозин вводят в дозе 10 мг один раз в сутки.

В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрен способ предупреждения или отсрочки летального сердечно-сосудистого осложнения у пациента с HFrEF без T2D, предусматривающий введение пациенту эффективного количества ингибитора SGLT2, как описано в данном документе.

В настоящем изобретении также предусмотрен способ предупреждения или отсрочки летального сердечно-сосудистого явления у пациента с HFrEF и T2D, предусматривающий введение пациенту эффективного количества ингибитора SGLT2, как описано в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор SGLT2 представляет собой дапаглифлозин (FARXIGA®), канаглифлозин (INVOKANA®), эмпаглифлозин (JARDIANCE®), эртуглифлозин (STEGLATRO®), сотаглифлозин или ипраглифлозин, или фармацевтически приемлемую соль, сольват, смешанный сольват, комплекс или пролекарство.

В по меньшей мере одном варианте осуществления ингибитор SGLT2 представляет собой дапаглифлозин, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления дапаглифлозин вводят в дозе 2,5, 5 или 10 мг один раз в сутки. В по меньшей мере одном варианте осуществления дапаглифлозин вводят в дозе 10 мг один раз в сутки.

В другом аспекте в настоящем изобретении также предусмотрен способ уменьшения общего количества средств стандартной терапии HF, принимаемых пациентом с HFrEF без T2D, предусматривающий введение пациенту эффективного количества ингибитора SGLT2, как описано в данном документе.

В настоящем изобретении также предусмотрен способ уменьшения общего количества средств стандартной терапии HF, принимаемых пациентом с HFrEF и T2D, предусматривающий введение пациенту эффективного количества ингибитора SGLT2. В некоторых вариантах осуществления введение пациенту с HFrEF эффективного количества ингибитора SGLT2, как описано в данном документе, приводит к тому, что пациент может уменьшить общее количество принимаемых средств стандартной терапии HF. В некоторых вариантах осуществления общее количество средств стандартной терапии HF уменьшается до 2, 3 или 4. Уменьшение общего количества средств стандартной терапии HF, которые пациент должен принимать, улучшает качество жизни, обусловленное здоровьем, у пациентов с HFrEF с TD2 и без него.

Следующий пример дополнительно иллюстрирует настоящее изобретение, но, разумеется, его не следует рассматривать как каким-либо образом ограничивающий его объем.

Пример 1.

Результаты клинического исследования фазы III DAPA-HF.

Введение.

Большие клинические исследования, включающие участников с диабетом 2 типа (T2D), показали, что ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 (SGLT2) снижают риск госпитализации по причине сердечной недостаточности (HF).¹⁻⁴ Примечательно, однако, что большинство пациентов в этих исследованиях не имели HF на исходном уровне, а польза от лечения с помощью ингибитора SGLT2 в значительной степени отражает предупреждение впервые возникших явлений, обусловленных HF. Следует отметить, что уменьшение числа случаев госпитализации по причине сердечной недостаточности наблюдалось в раннем периоде после рандомизации, что повышает вероятность наличия механизма или механизмов действия, отличных от тех, которые обычно постулируются для объяснения преимуществ в отношении сердечно-сосудистой системы средств терапии, обеспечивающих снижение уровня глюкозы.⁵⁻⁹ В дополнение к диуретикам и связанным с ними гемодинамическим действием ингибиторов SGLT2, также были предложены эффекты в отношении метаболизма миокарда, переносчиков ионов, фиброза, адипокинов и мочевой кислоты.⁵⁻⁹ Большинство из этих действий, а также сохранение почечной функции, также предположительно полезно для пациентов с установленной сердечной недостаточностью, в том числе без диабета, на которых ингибиторы SGLT2 не были проверены.^{4, 10, 11}

Клиническое исследование DAPA-HF (дапаглифлозин и предупреждение нежелательных исходов при сердечной недостаточности) разработали для проспективной оценки эффективности и безопасности ингибитора SGLT2 дапаглифлозина у пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса (LVEF≤40%) как с T2D, так и без него.^{12, 13} В этом примере представлены результаты клинического исследования фазы III DAPA-HF.

Способы.

План и контроль исследования.

Компания AstraZeneca выступила спонсором исследования, а также собрала и проанализировала

данные.^{12, 13} Исследование проводили и опубликовывали в соответствии с протоколом и планом статистического анализа. Исследование было одобрено комитетом по этике в каждом исследовательском центре. Безопасность пациентов в исследовании регулярно проверялась независимым комитетом по мониторингу данных. Анализы спонсора были воспроизведены независимой академической группой из Университета Глазго.

Пациенты-участники исследования.

Требования для включения в исследование включали возраст по меньшей мере 18 лет, симптомы класса II, III или IV HF по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA), и фракцию выброса, составляющую 40% или меньше. Требовалось, чтобы уровень N-концевого фрагмента предшественника натрийуретического пептида типа B (NT-proBNP) в плазме крови у пациентов составлял по меньшей мере 600 пг на миллилитр или, если они были госпитализированы по причине сердечной недостаточности в течение предыдущих 12 месяцев, чтобы уровень NT-proBNP составлял по меньшей мере 400 пг на миллилитр. Требовалось, чтобы уровень NT-proBNP у пациентов с фибрилляцией предсердий или трепетанием предсердий на их исходной электрокардиограмме составлял по меньшей мере 900 пг/мл, независимо от госпитализации по причине сердечной недостаточности в анамнезе. Пациенты должны были получать стандартную лекарственную терапию и аппаратную терапию сердечной недостаточности, включая ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ACE), блокатор рецепторов ангиотензина (ARB) или сакубитрил/валсартан; бета-блокатор, если не противопоказан и нет непереносимости, и средства, влияющие на минералокортикоидные рецепторы (MR), если это считается целесообразным. Дозы должны были быть индивидуально оптимизированы в соответствии с целями, рекомендованными в руководствах, и должны были быть стабильными в течение по меньшей мере 4 недель (за исключением диуретиков, дозы которых могли быть гибкими). Исследователям рекомендовали, чтобы пациенты с диабетом 2 типа продолжали придерживаться своих средств терапии, обеспечивающих снижение уровня глюкозы, но она могла быть скорректирована по мере необходимости. В частности, в протоколе указано, что доза инсулина, сульфонилмочевины или как инсулина, так и сульфонилмочевины может быть уменьшена, чтобы минимизировать риск гипогликемии, например, у пациентов с исходным уровнем гемоглобина A1C (HbA1c) ниже 7%.

Критерии исключения включали недавнее лечение с помощью ингибитора SGLT2 или его непереносимость, сахарный диабет 1 типа, симптомы гипотензии или систолическое артериальное давление менее 95 мм рт. ст., недавнее ухудшение сердечной недостаточности или другие сердечно-сосудистые явления или процедуры (или запланированные процедуры) и предполагаемую скорость клубочковой фильтрации (eGFR) ниже 30 мл в минуту на 1,73 м² площади поверхности тела (или быстро снижающуюся функцию почек). Процедуры исследования

Все пациенты предоставили письменное информированное согласие и вошли в 14-дневный период включения, в течение которого проверяли критерии включения в исследование и исключения из него, а также собирали исходную информацию, включая результаты клинического обследования и лабораторных измерений. После этого периода пациентов случайным образом распределили на группы для получения 10 мг дапаглифлозина один раз в сутки или соответствующего плацебо в соответствии с секвестрированной фиксированной схемой рандомизации с использованием сбалансированных блоков для обеспечения примерного соотношения один к одному двух средств лечения. Исследователи использовали интерактивную систему голосовой или веб-связи для получения распределения по группам лечения. Рандомизацию стратифицировали на основании диагноза диабета 2 типа, определяемого либо как установленный диагноз, либо как уровень HbA1c 6,5% или выше (≥ 48 ммоль/моль), подтвержденный в центральной лаборатории при скрининге. Пациентов оценивали через 14 и 60 дней после рандомизации с акцентом на оценку сердечной недостаточности и волеического статуса, нежелательных явлений и проверку функции почек и калия. Дополнительные визиты, предусмотренные исследованием, проводились через 4 месяца, а затем с интервалами в 4 месяца. Протокол требовал, чтобы исследуемое лекарственное средство окончательно отменили, если возникли беременность или диабетический кетоацидоз. Уменьшение дозы (до 5 мг дапаглифлозина в сутки или соответствующего плацебо) или временное прекращение разрешали при любой ситуации из следующих: остром неожиданном снижении eGFR, снижении объема циркулирующей крови или гипотензии (или во избежание этого) с рекомендуемым последующим увеличением дозы (или возобновлением лечения), где это возможно.

Исходы исследования.

Первичный исход представлял собой совокупность первого эпизода ухудшения сердечной недостаточности или смерти по причинам, связанным с сердечно-сосудистым нарушением. Эпизод ухудшения сердечной недостаточности представлял собой либо незапланированную госпитализацию по причине сердечной недостаточности, либо срочный визит по причине сердечной недостаточности, требующий внутривенной терапии.¹⁴ Первым из вторичных исходов была совокупность госпитализации по причине сердечной недостаточности или смерти по причине сердечно-сосудистого нарушения. Дополнительными вторичными исходами являлись общее количество повторных госпитализаций по причине сердечной недостаточности (включая повторные поступления) и случаев смертей по причине сердечно-сосудистого нарушения; изменение от исходного уровня до 8 месяца показателя по общему показателю симптомов по

Канзасскому опроснику для больных кардиомиопатией (KCCQ) с использованием шкалы от 0 до 100, причем более высокий показатель указывает на меньшее количество симптомов, а изменение на 5 или более баллов считается клинически значимым¹⁵; частота комбинированного исхода, заключающегося в ухудшении почечной функции, состоящего из устойчивого снижения eGFR на 50% или больше, терминальной стадии почечной недостаточности (определяемой как устойчивая eGFR <15 мл/мин/1,73 м², длительное лечение с помощью диализа или трансплантация почки) или смерти по причине почечной патологии; и смерть по любой причине; во всех случаях длительный (устойчивый) означает продолжающийся по меньшей мере 28 дней.¹²

Исходы оценивал комитет по клиническим конечным точкам, ослепленный в отношении распределения по группам лечения, согласно заранее установленным критериям.

Статистический анализ.

Предполагали отношение рисков (HR) 0,80 для дапаглифлозина по сравнению с плацебо для первичного исхода. Используя двусторонний уровень значимости 5%, авторы настоящего изобретения считали, что 844 первичные конечные точки обеспечат статистическую мощность 90% для проверки гипотезы. При ожидаемой ежегодной частоте явлений 11% в группе лечения плацебо примерно 4500 пациентов, по оценкам, обеспечили необходимое количество первичных явлений, исходя из предполагаемого периода набора 18 месяцев и среднего периода последующего наблюдения примерно 24 месяца. Использовали закрытую процедуру тестирования, включая предварительно определенное иерархическое тестирование первичных и вторичных конечных точек в порядке, указанном выше. Ошибку I рода контролировали при двустороннем уровне значимости 0,0499 для множественности в пределах первичных и вторичных конечных точек и с учетом одного промежуточного анализа эффективности.

Данные всех случайно распределенных пациентов были включены в анализы первичных и вторичных исходов в соответствии с принципом анализа в зависимости от назначенного лечения. Исходные характеристики обобщали как средние и стандартные отклонения, медианы и межквартильные размахи или проценты. Продольные измерения, такие как уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) и вес тела, анализировали с использованием смешанной модели для повторных измерений, и оценивали изменения средних значений, определенных методом наименьших квадратов, между группами лечения, а также 95% доверительные интервалы. Данные о времени до явления оценивали с использованием расчетов по методу Каплана-Мейера и моделей пропорциональных рисков Кокса, стратифицированных по статусу диабета, с госпитализацией и лечением по причине сердечной недостаточности в анамнезе в качестве факторов с фиксированным эффектом (для почечной конечной точки включали исходную eGFR вместо госпитализации по причине сердечной недостаточности в анамнезе); отношения рисков, 95% доверительные интервалы и двусторонние р-значения рассчитывали с использованием моделей Кокса. Общие (включая повторяющиеся) явления анализировали с использованием полупараметрической модели пропорциональных рисков, чтобы проверить эффект лечения и количественно оценить различие лечения.¹⁶

Общий показатель симптомов по KCCQ анализировали как комбинированную ранговую конечную точку, включающую жизненный статус пациента через 8 месяцев вместе с изменением оценки от исходного уровня до 8 месяцев у выживших пациентов, с использованием метода рангового ковариационного анализа, с соответствующим соотношением побед, использованным для оценки величины эффекта лечения. Проводили оценку постоянства эффекта лечения среди 14 предварительно определенных подгрупп. Предварительно определенные анализы безопасности включали серьезные нежелательные явления; нежелательные явления, связанные с прекращением исследуемого лечения; "нежелательные явления, представляющие интерес", т.е. снижение объема циркулирующей крови, почечные явления, серьезные гипогликемические явления, переломы костей, диабетический кетоацидоз, ампутации; гангрену Фурнье и примечательные лабораторные данные. Данные о других нежелательных явлениях не собирали регулярно ввиду большого количества предшествующих данных о безопасности дапаглифлозина. Анализы безопасности выполняли у пациентов, которые прошли рандомизацию и получили по меньшей мере одну дозу дапаглифлозина или плацебо. Точный критерий Фишера использовали для сравнения частоты нежелательных явлений. Анализы были выполнены с использованием Stata версии 15 (Колледж-Стейшен, Техас, США) и R версии 3.5.1 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия).

Результаты.

Пациенты-участники исследования.

С 15 февраля 2017 года по 17 августа 2018 года 4744 пациента случайным образом распределили на группы для получения 10 мг дапаглифлозина один раз в сутки или соответствующего плацебо в 410 центрах в 20 странах (фиг. 1). Характеристики пациентов и средства терапии сердечной недостаточности были хорошо сбалансированы между исследуемыми группами на исходном уровне (табл. 1).

Таблица 1. Характеристики пациентов на исходном уровне*

Характеристика	Дапаглифлозин (N = 2373)	Плацебо (N = 2371)
Возраст – лет	66,2 ± 11,0	66,5 ± 10,8
Женский пол – кол-во (%)	564 (23,8)	545 (23,0)
Раса – кол-во (%)†		
Европеоидная	1662 (70,0)	1671 (70,5)
Негроидная или афроамериканская	122 (5,1)	104 (4,4)
Азиатская	552 (23,3)	564 (23,8)
Другие	37 (1,6)	32 (1,3)
Регион — кол-во (%)		
Северная Америка	335 (14,1)	342 (14,4)
Южная Америка	401 (16,9)	416 (17,5)
Европа	1094 (46,1)	1060 (44,7)
Азиатско-Тихоокеанский регион	543 (22,9)	553 (23,3)
Функциональная классификация по NYHA – кол-во (%)		
II	1606 (67,7)	1597 (67,4)
III	747 (31,5)	751 (31,7)
IV	20 (0,8)	23 (1,0)
Частота сокращений сердца – уд./мин.	71,5 ± 11,6	71,5 ± 11,8
Систолическое артериальное давление – мм рт. ст.	122,0 ± 16,3	121,6 ± 16,3
Фракция выброса левого желудочка - %	31,2 ± 6,7	30,9 ± 6,9
Медианное значение NT-proBNP (IQR) – пг/мл	1428 (857,2655)	1446 (857,2641)
Индекс массы тела‡	28,2 ± 6,0	28,1 ± 5,9
Основная причина сердечной недостаточности – кол-во (%)		
Ишемическая	1316 (55,5)	1358 (57,3)
Неишемическая	857 (36,1)	830 (35,0)
Неизвестная	200 (8,4)	183 (7,7)
Анамнез – кол-во (%)		
Госпитализация по причине сердечной недостаточности	1124 (47,4)	1127 (47,5)
Фибрилляция предсердий	916 (38,6)	902 (38,0)
Сахарный диабет¶	993 (41,8)	990 (41,8)
Расчетная GFR – мл/мин./1,73 м ² площади поверхности тела	66,0 ± 19,6	65,5 ± 19,3
Расчетная GFR < 60 мл/мин./1,73 м ² – кол-во (%)	964 (40,7)	967 (40,7)
Аппаратная терапия – кол-во (%)		
Имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор‡	622 (26,2)	620 (26,1)
Сердечная ресинхронизирующая терапия**	190 (8,0)	164 (6,9)
Лекарственный препарат для лечения сердечной недостаточности при визите рандомизации – кол-во (%)		
Диуретик	2216 (93,4)	2217 (93,5)
Ингибитор ACE	1332 (56,1)	1329 (56,1)
ARB	675 (28,4)	632 (26,7)
Сакубитрил/валсартан	250 (10,5)	258 (10,9)
Бета-блокатор	2278 (96,0)	2280 (96,2)
Антагонист минералокортикоидных рецепторов	1696 (71,5)	1674 (70,6)
Дигиталис	445 (18,8)	442 (18,6)
Лекарственный препарат, обеспечивающий снижение уровня глюкозы, при визите рандомизации – кол-во (%)††		
Бигуанид	504 (50,8)	512 (51,7)
Сульфонилмочевина	228 (23,0)	210 (21,2)
Ингибитор DPP-4	161 (16,2)	149 (15,1)
Агонист рецептора GLP-1	11 (1,1)	10 (1,0)
Инсулин	274 (27,6)	266 (26,9)

Плюс-минус значения представлены в виде средних значений ±SD. Не было никаких существенных различий между двумя группами для любой переменной. Проценты могут не составлять в целом 100 из-за округления. ACE обозначает ангиотензинпревращающий фермент, ARB обозначает блокатор рецепторов ангиотензина, DPP-4 обозначает дипептидилпептидазу 4, GFR обозначает скорость клубочковой фильтрации, GLP-1 обозначает глюкагоноподобный пептид 1, IQR обозначает межквартильный размах, LVEF обозначает фракцию выброса левого желудочка, MRA обозначает антагонист минералокортикоидных рецепторов, NT-proBNP обозначает N-концевой фрагмент предшественника натрийуретического пептида типа B, и NYHA обозначает Нью-Йоркскую кардиологическую ассоциацию.

† расу сообщали исследователи.

§ индекс массы тела представляет собой вес в килограммах, деленный на квадрат роста в метрах.

¶ дополнительные 82 пациента в группе дапаглифлозина и 74 в группе плацебо имели ранее недиагностированный диабет, определенный уровнем гликированного гемоглобина, составляющим 6,5% или выше (≥48 ммоль/моль), измеренным в центральной лаборатории как при скрининге, так и при рандомизации.

†† среди пациентов с диабетом в анамнезе на исходном уровне 993 пациента в группе дапаглифлозина и 990 пациентов в группе плацебо.

‡ либо имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, либо сердечная ресинхронизирующая терапия с помощью дефибриллятора.

** сердечная ресинхронизирующая терапия с помощью дефибриллятора или без него.

Введение исследуемого лекарственного средства и последующее наблюдение. За исключением случаев прекращения приема лекарственного средства из-за смерти прием исследуемого лекарственного средства остановили у 249 пациентов (10,5%), получавших дапаглифлозин, и у 258 пациентов (10,9%), получавших плацебо ($P=0,71$). При последней оценке среди пациентов, принимавших исследуемый лекарственный препарат, 2039 (98,1%) в группе дапаглифлозина оставались на 10 мг ежедневно; 1993 (98,2%) принимали эквивалентную дозу плацебо. Ни один из пациентов в группе дапаглифлозина и 2 пациента в группе плацебо имели неизвестный жизненный статус в конце исследования (фиг. 1). Медианная продолжительность последующего наблюдения составила 18,2 месяца.

Исходы исследования.

Ухудшение явления, обусловленного сердечной недостаточностью, или смерть по причинам, связанным с сердечно-сосудистым нарушением (первичная конечная точка), имели место у 386 пациентов (16,3%) в группе дапаглифлозина и у 502 пациентов (21,2%) в группе плацебо (отношение рисков 0,74; доверительный интервал 95% [CI], 0,65-0,85; $P<0,001$) (фиг. 2А и табл. 2). Частота явлений по всем трем компонентам комбинированного исхода благоприятствовала дапаглифлозину; наиболее ухудшающимися явлениями, обусловленными сердечной недостаточностью, были госпитализации (фиг. 2 и табл. 2). Из пациентов, получавших дапаглифлозин, 231 (9,7%) госпитализировали по причине сердечной недостаточности по сравнению с 318 пациентами (13,4%), получавшими плацебо (отношение рисков 0,70; 95% CI, 0,59-0,83; $P<0,001$) (фиг. 2В и табл. 2). Смерть по причинам, связанным с сердечно-сосудистым нарушением, произошла у 227 пациентов (9,6%) в группе дапаглифлозина и 273 (11,5%) в группе плацебо (отношение рисков 0,82; 95% CI, 0,69-0,98; $P<0,03$) (фиг. 2С и табл. 2). На протяжении всего исследования число пациентов, которым необходимо было бы назначить дапаглифлозин для предупреждения одного первичного явления, составило 21.

Вторичный комбинированный исход, включающий госпитализацию по причине сердечной недостаточности или смерть по причинам, связанным с сердечно-сосудистым нарушением, был снижен с помощью дапаглифлозина (отношение рисков 0,75; 95% CI, 0,65-0,85; $P<0,001$) (табл. 2). Всего было 567 первичных и повторных явлений (340 случаев госпитализации по причине сердечной недостаточности и 227 случаев смерти по причинам, связанным с сердечно-сосудистым нарушением, у 382 пациентов) в группе дапаглифлозина и всего 742 явления (469 случаев госпитализации по причине сердечной недостаточности и 273 случая смерти по причинам, связанным с сердечно-сосудистым нарушением, у 495 пациентов) в группе плацебо, приводя к относительному риску 0,75 (95% CI 0,65, 0,88; $P<0,001$) (табл. 2).

Общий показатель симптомов по КССQ увеличился с исходного уровня до 8 месяца в среднем на $6,1\pm 18,6$ балла в группе дапаглифлозина и на $3,3\pm 19,2$ балла в группе плацебо (межгрупповое различие 2,8 балла; 95% CI, 1,6-4,0 (соотношение побед 1,18; 95% CI 1,11, 1,26; $P<0,001$) (табл. 2). По сравнению с плацебо у большего числа пациентов в группе дапаглифлозина наблюдалось улучшение показателя на пять или более баллов (58% по сравнению с 51%; OR 1,15, 95% CI 1,08, 1,23; $P<0,001$), и у меньшего числа наблюдалось ухудшение (25% по сравнению с 33%; OR 0,84, 95% CI 0,78, 0,90; $P<0,001$). Предварительно определенный почечный комбинированный исход имел место у 28 пациентов (1,2%) в группе дапаглифлозина и 39 (1,6%) в группе плацебо (отношение рисков 0,71; 95% CI, 0,44-1,16; $P=0,17$) (табл. 2).

Всего 276 пациентов (11,6%) в группе дапаглифлозина и 329 пациентов (13,9%) в группе плацебо умерло по любой причине (отношение рисков 0,83; 95% CI, 0,71-0,97) (фиг. 2D и табл. 2). Эффекты дапаглифлозина в отношении ухудшения сердечной недостаточности и смерти обобщены на фиг. 3.

Эффект дапаглифлозина в отношении первичного исхода в целом был одинаковым во всех заранее определенных подгруппах, в том числе у пациентов без диабета на исходном уровне, хотя у пациентов III и IV функциональных классов по NYHA польза была меньше, чем у пациентов II класса (фиг. 4). В ретроспективном анализе подгрупп пациентов, принимающих сакубитрил-валсартан на исходном уровне, отношение рисков дапаглифлозина и плацебо для первичного исхода составило 0,75 (95% CI, 0,50, 1,13) по сравнению с 0,74 (0,65, 0,86) у тех, кто не принимал сакубитрил-валсартан.

Таблица 2. Эффективность и безопасность

Переменная	Дапаглифлозин (N=2373)		Плацебо (N = 2371)		Отношение рисков, относительный риск ‡ или соотношение побед† (95% CI)	Р-значение
	Кол-во (%)	Явления/100 пациенто-лет	Кол-во (%)	Явления/100 пациенто-лет		
Исходы эффективности						
Первичный комбинированный исход*	386 (16,3)	11,6	502 (21,2)	15,6	0,74 (0,65-0,85)	<0,001
Госпитализация по причине сердечной недостаточности или срочный визит по причине сердечной недостаточности	237 (10,0)	7,1	326 (13,7)	10,1	0,70 (0,59-0,83)	<0,001
Госпитализация по причине сердечной недостаточности	231 (9,7)	6,9	318 (13,4)	9,8	0,70 (0,59-0,83)	<0,001
Срочный визит по причине сердечной недостаточности	10 (0,4)	0,3	23 (1,0)	0,7	0,43 (0,20-0,90)	0,02
Смерть по причине сердечно-сосудистого нарушения	227 (9,6)	6,5	273 (11,5)	7,9	0,82 (0,69-0,98)	0,03
Вторичные исходы						
Смерть по причине сердечно-сосудистого нарушения или госпитализация по причине сердечной недостаточности	382 (16,1)	11,4	495 (20,9)	15,3	0,75 (0,65-0,85)	<0,001
Общее количество (первых и повторных) госпитализаций по причине сердечной недостаточности и смерти по причине сердечно-сосудистого нарушения	567	-	742	-	0,75 (0,65-0,88) ‡	<0,001
Изменение общего показателя симптомов по KCCQ через 8 мес.†	6,1±18,6	-	3,3±19,2	-	1,18 (1,11-1,26) †	<0,001
Ухудшение почечной функции††	28 (1,2)	0,8	39 (1,6)	1,2	0,71 (0,44-1,16)	0,17
Смерть по любой причине	276 (11,6)	7,9	329 (13,9)	9,6	0,83 (0,71-0,97)	Н. п.
Исходы безопасности						
Любое серьезное нежелательное явление (включая смерть)	895 (37,8)	-	994 (42,0)	-		<0,01
Прекращение приема исследуемого лекарственного средства из-за нежелательного явления	111 (4,7)	-	116 (4,9)	-		0,79
Нежелательные явления, представляющие интерес						
Снижение объема циркулирующей крови	178 (7,5)	-	162 (6,8)	-		0,40
Нежелательное явление, связанное с почками	153 (6,5)	-	170 (7,2)	-		0,36
Перелом	49 (2,1)	-	50 (2,1)	-		1,00
Ампутация	13 (0,5)	-	12 (0,5)	-		1,00
Серьезная гипогликемия‡‡	4 (0,2)	-	4 (0,2)	-		Н. п.
Диабетический кетоацидоз**	3 (0,1)	-	0 (0)	-		Н. п.
Гангрена Фульре	0 (0)	-	1 (0,04)	-		Н. п.

Н.п. обозначает не применимо, поскольку Р-значения сообщаются только для исходов, которые были включены в стратегию иерархического тестирования, а отношения рисков и 95% доверительные интервалы (CI) не сообщаются для исходов с 10 явлениями или меньше.

* первичный комбинированный исход анализируется как время до первого случая срочного визита по причине сердечной недостаточности, госпитализации по причине сердечной недостаточности или смерти по причинам, связанным с сердечно-сосудистым нарушением.

‡ общее количество (первых и повторных) госпитализаций по причине сердечной недостаточности и смерти по причине сердечно-сосудистого нарушения, проанализированное с помощью полупараметрической модели пропорциональных рисков (Lin et al., 2000¹⁶; известной как метод LWYY) - эффект лечения представляет собой относительный риск.

† показатели по Канзасскому опроснику для больных кардиомиопатией (KCCQ) варьируются от 0 до 100, причем более высокие показатели указывают на меньшее количество симптомов и физических ограничений, связанных с сердечной недостаточностью. Эффект лечения показан как соотношение побед. Значение более 1 указывает на превосходство.

†† ухудшение почечной функции - комбинированный исход, анализируемый как время до первого явления снижения eGFR на 50% или больше в течение по меньшей мере 28 дней, терминальной стадии почечной недостаточности (ESRD) или смерти по причинам, связанным с почечным нарушением. ESRD состояла из eGFR ниже 15 мл/мин/1,73 м², удерживающейся в течение по меньшей мере 28 дней, лечения с помощью хронического диализа (продолжающегося в течение по меньшей мере 28 дней) или трансплантации почки. Серьезные нежелательные явления в виде острой почечной недостаточности: дапаглифлозин 20 (0,8%) и плацебо 41 (1,7%), p=0,007.

‡ популяция для оценки безопасности включала пациентов, получавших по меньшей мере одну дозу исследуемого лекарственного препарата: дапаглифлозин, n=2368, и плацебо, n=2368. Указанные числа представляют собой пациентов.

‡‡ серьезная гипогликемия определялась как гипогликемия, при которой требуется помощь другого человека для активного введения углеводов, глюкагона или выполнения другого корректирующего действия. Все случаи имели место у пациентов с диабетом на исходном уровне.

** все случаи диабетического кетоацидоза имели место у пациентов с диабетом на исходном уровне.

Другие исходы.

Изменения от исходного уровня до 8 месяца в отношении гликированного гемоглобина, гематокрита, уровня калия в плазме крови, систолического артериального давления и веса показаны в табл. 3. Средняя концентрация креатинина увеличилась с исходного уровня до 2 недели на $0,08 \pm 0,19$ мг на децилитр в группе дапаглифлозина и на $0,01 \pm 0,17$ мг на децилитр в группе плацебо (межгрупповое различие $0,07$ мг на децилитр; 95% CI, $0,05$ - $0,08$; $P < 0,001$); соответствующие изменения через 8 месяцев составили $0,07 \pm 0,24$ и $0,04 \pm 0,25$ мг на децилитр соответственно (различие $0,02$ мг на децилитр; 95% CI, $0,01$ - $0,04$; $P = 0,04$). Изменения от исходного уровня до 720 дня eGFR на мл/мин/1,73 м² в год также измеряли и показали на фиг. 15 и 16.

Таблица 3. Изменение веса и лабораторных переменных от исходного уровня до 8 месяца (визит 6)

Переменная	10 мг дапаглифлозина	Плацебо	Межгрупповое различие (95% CI)
HbA1c (%)*	$-0,21 \pm 1,14$	$0,04 \pm 1,29$	$-0,25$ (от $-0,36$ до $-0,14$), $p < 0,001$
Гематокрит (%)	$2,31 \pm 3,90$	$-0,19 \pm 3,81$	$2,49$ (от $2,26$ до $2,73$), $p < 0,001$
Калий	$0,07 \pm 0,53$	$0,09 \pm 0,53$	$-0,02$ (от $-0,05$ до $0,01$), $p = 0,298$
Систолическое ВР (мм рт. ст.)	$-1,92 \pm 14,92$	$-0,38 \pm 15,27$	$-1,41$ (от $-2,31$ до $-0,52$), $p = 0,002$
Вес (кг)	$-0,88 \pm 3,86$	$0,10 \pm 4,09$	$-0,98$ (от $-1,22$ до $-0,74$), $p < 0,001$
Креатинин, мг/дл			
14 дней	$0,08 \pm 0,19$	$0,01 \pm 0,17$	$0,07$ (от $0,05$ до $0,08$), $p < 0,001$
8 месяцев	$0,07 \pm 0,24$	$0,04 \pm 0,25$	$0,02$ (от $0,01$ до $0,04$), $p = 0,001$
			$p = 0,001$

* рассчитано только у пациентов с диабетом на исходном уровне.

Безопасность.

Предварительно определенные исходы по безопасности, представляющие особый интерес, показаны в табл. 2. Пять пациентов, которым назначили дапаглифлозин, и 3, которым назначали плацебо, не получали исследуемого лечения и были исключены из анализов безопасности. В группе дапаглифлозина у 178 пациентов (7,5%) наблюдалось нежелательное явление, связанное со снижением объема циркулирующей крови, по сравнению со 162 (6,8%) пациентами, которым назначили плацебо ($P = 0,40$). Серьезные нежелательные явления, связанные со снижением объема циркулирующей крови, имели место у 29 пациентов, получавших лечение дапаглифлозином (1,2%), и 40 пациентов (1,7%) в группе плацебо, $P = 0,23$.

Нежелательные явления, связанные с почечной дисфункцией, имели место у 153 пациентов (6,5%) в группе дапаглифлозина по сравнению со 170 пациентами (7,2%) ($P = 0,36$) (табл. 2). Серьезные нежелательные явления со стороны почек имели место у 38 пациентов, получавших лечение дапаглифлозином (1,6%), и у 65 пациентов (2,7%) в группе плацебо, $P = 0,009$.

Нежелательные явления редко требовали прекращения лечения (табл. 2). Ампутация и перелом нижней конечности происходили редко, и частота каждой из этих явлений была схожей в двух группах лечения (табл. 2). Серьезная гипогликемия (4 пациента в группе дапаглифлозина и 4 в группе плацебо) и диабетический кетоацидоз (3 против 0) также являлись редкими (табл. 2). В группе дапаглифлозина не было зарегистрировано ни одного случая гангрены Фурнье по сравнению с одним случаем в группе плацебо. Не было заметного превышения каких-либо серьезных нежелательных явлений (SAE) в группе дапаглифлозина.

Обсуждение.

В этом многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка дапаглифлозин снизил риск первичного комбинированного исхода, включающего первый эпизод ухудшения сердечной недостаточности (госпитализация по причине сердечной недостаточности или срочный визит по

причине сердечной недостаточности, требующий внутривенной терапии) или смерть по причинам, связанным с сердечно-сосудистым нарушением. Каждый из трех компонентов этого исхода был уменьшен, как и общее число госпитализаций по причине сердечной недостаточности и случаев смерти по причинам, связанным с сердечно-сосудистым нарушением. Дапаглифлозин также обеспечил улучшение в отношении симптомов сердечной недостаточности, что измерялось по общему показателю симптомов по Канзасскому опроснику для больных кардиомиопатией (KCCQ). Наблюдаемые преимущества, которые были существенными и клинически важными, имели место в раннем периоде после рандомизации, и их получили у участников, получавших рекомендованную фоновую терапию сердечной недостаточности, включая блокаторы ренин-ангиотензиновой системы, бета-блокаторы и антагонисты минералокортикоидных рецепторов у высокой доли пациентов.

Примечательно, что дапаглифлозин был столь же эффективен у 55 процентов пациентов без диабета 2 типа, как и у участников с диабетом. Эта первая демонстрация преимуществ со стороны сердечно-сосудистой системы ингибитора SGLT2 у пациентов без диабета подтверждает ранее высказанные предположения о том, что этот тип лечения может иметь полезные действия, кроме снижения уровня глюкозы.⁴⁻¹¹ Таким образом, результаты DAPA-HF потенциально расширяют терапевтическую роль дапаглифлозина за пределы использования при диабете.

Снижение показателя достижения первичного исхода в целом было постоянным в оставшихся предварительно определенных подгруппах, хотя одна подгруппа предположила возможную неоднородность лечебного эффекта с меньшим преимуществом у пациентов функционального класса III и IV по NYHA по сравнению с пациентами класса II. Тем не менее, другие подгруппы, также отражающие более тяжелое заболевание, что проявлялось в более низкой фракции выброса, худшей почечной функции и более высоком уровне NT-proBNP, не соответствовали данным, полученным для классов по NYHA. Популяция, изучаемая в исследовании DAPA-HF, весьма отличалась от предыдущих исследований ингибиторов SGLT2 тем, что пациенты DAPA-HF имели гораздо более высокий риск госпитализации по причине сердечной недостаточности и смерти по причинам, связанным с сердечно-сосудистым нарушением. Большинство из них уже получали петлевой диуретик и антагонист минералокортикоидных рецепторов, и не было известно, будет ли дапаглифлозин вызывать ожидаемый начальный натрийурез и диурез, наблюдаемый у других групп пациентов. Считалось, что такие эффекты могут привести к снижению объема циркулирующей крови и ухудшению почечной функции, тем более что многие пациенты авторов настоящего изобретения имели хроническую почечную недостаточность. Ни одно из этих двух нежелательных явлений не было частым (каждое из них встречалось у менее чем 8 пациентов в каждой группе лечения), а серьезные нежелательные явления со стороны почек были в основном редкими и значительно менее частыми в группе дапаглифлозина. В целом, несколько пациентов прекратили исследуемое лечение из-за каких-либо нежелательных явлений (менее 5 процентов пациентов в каждой группе лечения). Серьезная гипогликемия была редкой, как и диабетический кетоацидоз, и все случаи обоих нежелательных явлений имели место у пациентов с диабетом. Исходное использование сакубитрил-валсартана, который более эффективен, чем одна только блокада ренин-ангиотензиновой системы, в отношении уменьшения количества случаев госпитализации по причине сердечной недостаточности и смерти по причинам, связанным с сердечно-сосудистым нарушением, было низким.¹⁸ Однако постулируемые механизмы действия ингибирования SGLT2 и ингибирования неприлизина различны и в ретроспективном анализе подгрупп польза дапаглифлозина была схожей у пациентов, получавших лечение с помощью сакубитрил-валсартана и не получавших его.^{19,20} В заключение следует отметить, что ингибитор SGLT2 дапаглифлозин обеспечивают снижение риска ухудшения сердечной недостаточности и смерти по причинам, связанным с сердечно-сосудистым нарушением, и облегчение симптомов у пациентов с сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса, в том числе без диабета 2 типа. [0246]

Литературные источники

- ¹ Zinman B. *et al.*, "Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes", *N Engl J Med.* 373(22):2117-2128 (2015).
- ² Neal B. *et al.*, "Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes", *N Engl J Med.* 377(7):644-657 (2017).
- ³ Wiviott S.D. *et al.*, "Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes", *N Engl J Med.* 380: 347-357 (2019).

- ⁴ Perkovic V. *et al.*, Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy, *N Engl J Med.* 380: 2295-2306 (2019).
- ⁵ Packer M. *et al.*, "Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for the Treatment of Patients With Heart Failure: Proposal of a Novel Mechanism of Action", *JAMA Cardiol.* 2(9):1025-1029 (2017).
- ⁶ Verma S. and McMurray J.J.V., "SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review", *Diabetologia* 61(10):2108-2117 (2018).
- ⁷ Inzucchi S.E. *et al.*, "Improvement in Cardiovascular Outcomes With Empagliflozin Is Independent of Glycemic Control", *Circulation* 138(17):1904-1907 (2018).
- ⁸ Lytvyn Y. *et al.*, "Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibition in Heart Failure: Potential Mechanisms, Clinical Applications, and Summary of Clinical Trials", *Circulation* 136(17):1643-1658 (2017).
- ⁹ Bonnet F. and Scheen A.J., "Effects of SGLT2 inhibitors on systemic and tissue low-grade inflammation: The potential contribution to diabetes complications and cardiovascular disease", *Diabetes Metab.* 44: 457-464 (2018).
- ¹⁰ Wanner C. *et al.*, "Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes", *N Engl J Med.* 375: 323-334 (2016).
- ¹¹ Zelniker T.A. *et al.*, "SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials", *Lancet* 393: 31-39 (2019).
- ¹² McMurray J.J.V. *et al.*, "DAPA-HF design paper - A trial to evaluate the effect of the sodium glucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin on morbidity and mortality in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction (DAPA-HF), *Eur J Heart Fail.* 21: 665–675 (2019).
- ¹³ McMurray J.J.V. *et al.*, "The Dapagliflozin and Prevention of Adverse-Outcomes in Heart Failure (DAPA-HF) trial: baseline characteristics", *Eur J Heart Fail.*, doi: 10.1002/ejhf.1548. [электронная публикация перед печатью] (15 июля 2019 г.).
- ¹⁴ Hicks K.A. *et al.*, "Standardized Data Collection for Cardiovascular Trials Initiative (SCTI) 2017 Cardiovascular and Stroke Endpoint Definitions for Clinical Trials", *Circulation* 137:961-972 (2018).
- ¹⁵ Green C.P., "Development and evaluation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire: a new health status measure for heart failure", *J Am Coll Cardiol.* 35: 1245-1255 (2000).
- ¹⁶ Lin D.Y. *et al.*, "Semiparametric regression for the mean and rate functions of recurrent events", *J R Stat Soc Series B Stat Methodol* 62: 711-730 (2000).
- ¹⁷ Wang D. and Pocock S., "A win ratio approach to comparing continuous non-normal outcomes in clinical trials". *Pharm Stat.* 15:238-245 (2016).
- ¹⁸ McMurray J.J. *et al.*, "Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure", *N Engl J Med.* 371:993-1004 (2014).
- ¹⁹ McMurray J.J., "Neprilysin inhibition to treat heart failure: a tale of science, serendipity, and second chances", *Eur J Heart Fail.* 17:242-247 (2015).
- ²⁰ Packer M., "Reconceptualization of the Molecular Mechanism by Which Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors Reduce the Risk of Heart Failure Events", *Circulation* 140:443-445 (2019).

Пример 2.

Результаты клинического исследования фазы III DAPA-HF - эффект дапаглифлозина в отношении симптомов HF, состояния здоровья и качества жизни.

Введение.

Пациенты с HF и HFrEF имеют высокий риск прогрессирования заболевания, что приводит к клиническому ухудшению, повторным госпитализациям и смерти. Bui, A.L. *et al.*, *Nat Rev Cardiol* 5:30-41 (2011). Важно отметить, что у них также наблюдается большое количество изнурительных симптомов,

которые влияют на их повседневную деятельность и качество жизни. Действительно, некоторые средства лечения HFrEF, которые показывают благоприятные эффекты в отношении смерти и госпитализации, не обеспечивают улучшения состояния здоровья (Reddy, P. and Dunn, A.B., *Pharmacotherapy* 20: 679-689 (2000), что подчеркивает высокую неудовлетворенную потребность в дополнительных эффективных средствах терапии, которые не только улучшают клинические явления, но также уменьшают бремя симптомов и физические ограничения, а также улучшают качество жизни. Фактически, улучшение состояния здоровья пациентов является ключевой целью лечения сердечной недостаточности, которая все больше признается в практических руководствах (Tsevat, J. et al., *J Gen Intern Med.* 9: 576-582 (1994); Lewis, E.F. et al, *J Heart Lung Transplant* 20: 1016-1024 (2001)) и признается регулирующими органами в качестве важного исхода. US FDA, "Treatment for Heart Failure: Endpoints for Drug Development Guidance for Industry", <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/treatment-heart-failure-endpoints-drug-development-guidance-industry> (2019). В исследовании DAPA-HF, обсуждаемом в примере 1, ингибитор SGLT2 дапаглифлозин, добавленный к другим рекомендованным руководствами средствам терапии, снизил риск смертности и госпитализации по причине HF и облегчил симптомы у 4744 пациентов с FtFrEF. См. также McMurray, J.J.V. et al., *N Engl J Med*, doi: 10.1056/NEJMoa1911303 [электронная публикация перед печатью] (19 сентября 2019 г.); McMurray, J.J.V. et al., *Eur J Heart Fail* 21: 665-675 (2019); McMurray J.J.V. et al, *Eur J Heart Fail*, doi: 10.1002/ejhf.1548. [электронная публикация перед печатью] (15 июня 2019 г.), включенные посредством ссылки во всей их полноте. Чтобы лучше понять эффекты дапаглифлозина в отношении широкого спектра исходов в отношении состояния здоровья, изучили его эффекты в отношении различных областей KCCQ - проверенного инструмента для самостоятельного заполнения, который количественно определяет симптомы, связанные с сердечной недостаточностью, повседневную деятельность и качество жизни.

Способы.

Дизайн, исходные характеристики пациентов исследования и первичные результаты исследования DAPA-HF были такими, как описано в примере 1 и McMurray, J.J.V. et al., *N Engl J Med*, doi: 10.1056/NEJMoa1911303 [электронная публикация перед печатью] (19 сентября 2019 г.); McMurray, J.J.V. et al., *Eur J Heart Fail* 21: 665-675 (2019); и McMurray J.J.V. et al, *Eur J Heart Fail*, doi: 10.1002/ejhf.1548. [электронная публикация перед печатью] (15 июля 2019 г.). Первичным клиническим исходом в исследовании DAPA-HF была совокупность эпизода ухудшения сердечной недостаточности (госпитализация по причине HF или срочный визит по причине HF) или смерти по причине сердечно-сосудистого нарушения, в зависимости от того, что произошло раньше. Дополнительные клинические исходы, которые оценивались, представляли собой госпитализацию по причине HF или смерть по причине CV; явления ухудшения HF (госпитализации по причине HF или срочные визиты по причине HF), госпитализацию по причине HF, смерть по причине сердечно-сосудистого нарушения и смерть от всех причин. Канзасский опросник для больных кардиомиопатией KCCQ заполняли пациенты в электронном виде, без помощи персонала исследовательского центра (как подтверждено), и его оценивали при рандомизации, через 4 месяца и 8 месяцев. KCCQ представляет собой инструмент из 23 пунктов для самостоятельного заполнения, специфичный для заболевания, который количественно определяет симптомы (частоту, тяжесть и недавние изменения), физическое состояние, качество жизни и социальную функцию в течение предыдущих 2 недель. В KCCQ показатель общих симптомов (TSS) количественно определяет частоту и тяжесть симптомов, общий клинический показатель по KCCQ (KCCQ-CSS) включает области физического состояния и симптомов, а общий резюмирующий показатель (OSS) по KCCQ выводится из следующих областей (общий показатель симптомов, физическое состояние, качество жизни и социальная функция). Для каждой области независимо определили достоверность, воспроизводимость, восприимчивость и интерпретируемость. Показатели преобразовывали в диапазон от 0 до 100, где более высокие показатели отражают лучшее состояние здоровья.

Статистический анализ.

В этом исследовании пациентов разделили на три подгруппы, основываясь на тертилях исходного KCCQ-TSS (который был областью KCCQ, предварительно определенной в качестве вторичной конечной точки): (i) $\leq 65,6$, (ii) $65,7-87,5$, (iii) $>87,5$ балла. Исходные характеристики обобщали как средние и стандартные отклонения, медианы и межквартильные размахи или проценты. Показатели смерти по причине CV и ухудшения HF во всех тертилях KCCQ-TSS (независимо от назначенного лечения) рассчитывали и сравнивали с использованием расчетов по методу Каплана-Мейера.

Чтобы сравнить эффекты дапаглифлозина и плацебо в отношении клинических исходов в тертилях KCCQ-TSS, авторы настоящего исследования оценивали данные по времени до явлений с использованием расчетов по методу Каплана-Мейера и использовали модели пропорциональных рисков Кокса, стратифицированные по статусу диабета, с госпитализацией по причине HF в анамнезе и назначением групп лечения в качестве факторов с фиксированным эффектом для расчета отношений риска, 95% доверительных интервалов и двусторонних Р-значений.

Анализировали различия между группами лечения в средней KCCQ-TSS, CSS и OSS через 4 месяца и 8 месяцев у выживших пациентов с использованием смешанной модели для повторных измерений и оценивали различия средних значений, определенных методом наименьших квадратов, между группами

лечения с поправкой на значения исходного уровня. Проводили анализы данных пациентов, ответивших на лечение, изучая доли пациентов с ухудшением и клинически значимыми улучшениями по KCCQ через 8 месяцев. Использовали установленные клинически значимые пороговые значения по KCCQ (изменение ≥ 5 баллов (по меньшей мере небольшое), ≥ 10 баллов (умеренное) и ≥ 15 баллов (значительное)) для всех анализов данных пациентов, ответивших на лечение, в областях KCCQ. Долю пациентов, ответивших на лечение, сравнивали между теми, лечение которых осуществляли дапаглифлозином, и теми, кто принимал плацебо, используя метод множественного восстановления для объяснения отсутствующих значений KCCQ (см. ниже). Отношения шансов для оценки различий между группами лечения и соответствующие им 95% доверительные интервалы и 2-сторонние р-значения оценивали по моделям логистической регрессии (которые включали группу лечения, стратификационную переменную (T2D при рандомизации) и значения KCCQ исходного уровня); в моделях использовались восстановленные данные для учета отсутствующих значений KCCQ, и расчеты объединяли с использованием правил Рубина. Отсутствующие данные восстанавливали с использованием присвоения недостающих данных случайным образом и прогнозируемого подбора среднего значения, соответствующего модели множественного восстановления, и метода полностью условной спецификации, реализованного в SAS Procedure MI (оператор FCS). Модель восстановления включала группу лечения, страту диабета 2 типа при рандомизации, показатели по KCCQ на исходном уровне, через 4 месяца и 8 месяцев, и категориальную переменную, представляющую количество явлений, обусловленных HF (0, 1, ≥ 2 явлений), сообщенных исследователем в интервале от рандомизации до 4 месяцев и в интервале от 4 до 8 месяцев. Случаи смертей обрабатывали с помощью назначения худшего значения ранга. Пациентов с исходным показателем по KCCQ, который был слишком высоким для того, чтобы наблюдалось улучшение, в соответствии с определенным пороговым значением (например, исходный показатель ≥ 95 баллов для 5-балльного порогового значения), определяли как таких, у которых наблюдается улучшение, если их показатель оставался высоким (т.е. ≥ 95 баллов) через 8 месяцев. Точно так же пациентов с показателем по KCCQ на исходном уровне, который был слишком низким для того, чтобы наблюдалось ухудшение, определяли как таких, у которых наблюдается ухудшение, если их показатель оставался низким через 8 месяцев. Все анализы проводили с использованием STATA версии 15.1 (Колледж-Стейшен, Техас, США) и SAS версии 9.4 (SAS Institute, Кэри, Северная Каролина, США). Р-значение, составляющее 0,05, считали статистически значимым

Результаты.

Всего подвергли рандомизации 4744 пациента. Исходная KCCQ TSS была доступна для 4443 (93,7%) пациентов. Медиана KCCQ TSS составила 77,1 (IQR 58,3-91,7). Количество и доля пациентов в тертилях KCCQ-TSS показаны в табл. 4.

Таблица 4

	KCCQ-TSS на исходном уровне				Р-значение для функции тенденции
	Тертиль 1 N=1487	Тертиль 2 N=1564	Тертиль 3 N=1392	Всего N=4443	
Возраст	65,8 (11,0)	66,4 (10,5)	66,8 (10,5)	66,3 (10,7)	0,007
Пол					<0,001
Женский	414 (27,8%)	344 (22,0%)	233 (16,7%)	991 (22,3%)	
Мужской	1,073 (72,2%)	1,220 (78,0%)	1,159 (83,3%)	3,452 (77,7%)	
Раса					<0,001
Азиатская	183 (12,3%)	349 (22,3%)	455 (32,7%)	987 (22,2%)	
Афроамериканцы	100 (6,7%)	59 (3,8%)	52 (3,7%)	211 (4,7%)	
Европеоидная	1,175 (79,0%)	1,141 (73,0%)	864 (62,1%)	3,180 (71,6%)	
Другие	29 (2,0%)	15 (1,0%)	21 (1,5%)	65 (1,5%)	
Географический регион					<0,001
Азиатско-Тихоокеанский	180 (12,1%)	342 (21,9%)	447 (32,1%)	969 (21,8%)	
Европа	803 (54,0%)	750 (48,0%)	511 (36,7%)	2,064 (46,5%)	
Северная Америка	226 (15,2%)	222 (14,2%)	196 (14,1%)	644 (14,5%)	
Южная Америка	278 (18,7%)	250 (16,0%)	238 (17,1%)	766 (17,2%)	
Систолическое ВР (мм рт. ст.)	121,5 (16,1)	121,4 (16,3)	122,6 (16,4)	121,8 (16,3)	0,102
Диастолическое ВР (мм рт. ст.)	73,9 (10,1)	73,3 (10,4)	73,5 (10,9)	73,5 (10,5)	0,151
Пульс (уд./мин.)	72,7 (12,1)	71,0 (11,4)	70,4 (11,4)	71,4 (11,7)	<0,001
Индекс массы тела	29,8 (6,6)	28,0 (5,6)	27,0 (5,2)	28,3 (5,9)	<0,001
Креатинин (мг/дл)	1,2 (0,4)	1,2 (0,3)	1,2 (0,3)	1,2 (0,3)	0,007
EGFR (мл/мин./1,73 м ²)	64,2 (19,1)	65,9 (19,2)	66,9 (19,2)	65,7 (19,2)	<0,001
NT-proBNP (пмоль/л)	1716,2 (964,0-3274,7)	1389,0 (827,8-2517,9)	1291,6 (798,9-2172,4)	1432,0 (855,1-2635,7)	<0,001

Основная этиология HF					0,034
Ишемическая	865 (58,2%)	886 (56,6%)	755 (54,2%)	2,506 (56,4%)	
Неишемическая	497 (33,4%)	565 (36,1%)	518 (37,2%)	1,580 (35,6%)	
Неизвестная	125 (8,4%)	113 (7,2%)	119 (8,5%)	357 (8,0%)	
LVEF (%)	31,2 (6,8)	31,0 (6,8)	31,0 (6,7)	31,1 (6,8)	0,184
Класс по NYHA					<0,001
II	745 (50,1%)	1,108 (70,8%)	1,139 (81,8%)	2,992 (67,3%)	
III	724 (48,7%)	443 (28,3%)	242 (17,4%)	1,409 (31,7%)	
IV	18 (1,2%)	13 (0,8%)	11 (0,8%)	42 (0,9%)	
KCCQ TSS	51,0 (40,6-58,3)	79,2 (72,4-83,3)	97,9 (92,7-100,0)	77,1 (58,3-91,7)	<0,001
Гипертензия	1,185 (79,7%)	1,144 (73,1%)	995 (71,5%)	3,324 (74,8%)	<0,001
T2DM в анамнезе	683 (45,9%)	618 (39,5%)	567 (40,7%)	1,868 (42,0%)	0,004
Фибрилляция предсердий в анамнезе	654 (44,0%)	575 (36,8%)	493 (35,4%)	1,722 (38,8%)	<0,001
Предыдущие госпитализации по причине HF (N)	777 (52,3%)	825 (52,7%)	715 (51,4%)	2,317 (52,1%)	0,642
Предшествующий МИ (%)	678 (45,6%)	694 (44,4%)	605 (43,5%)	1,977 (44,5%)	0,249
Предшествующее PCI (%)	476 (32,0%)	547 (35,0%)	511 (36,7%)	1,534 (34,5%)	0,008
Предшествующее CABG (%)	253 (17,0%)	281 (18,0%)	225 (16,2%)	759 (17,1%)	0,56
ACEI	818 (55,0%)	887 (56,7%)	781 (56,1%)	2,486 (56,0%)	0,544
ARB	413 (27,8%)	428 (27,4%)	371 (26,7%)	1,212 (27,3%)	0,501
ARNI	170 (11,4%)	168 (10,7%)	152 (10,9%)	490 (11,0%)	0,654
Диуретик	1,430 (96,2%)	1,470 (94,0%)	1,260 (90,5%)	4,160 (93,6%)	<0,001
Дигоксин	297 (20,0%)	287 (18,4%)	233 (16,7%)	817 (18,4%)	0,025
Бета-блокатор	1,432 (96,3%)	1,506 (96,3%)	1,336 (96,0%)	4,274 (96,2%)	0,653
MRA	1,098 (73,8%)	1,118 (71,5%)	933 (67,0%)	3,149 (70,9%)	<0,001
Антитромбоцитарное средство	774 (52,1%)	862 (55,1%)	781 (56,1%)	2,417 (54,4%)	0,028
Антикоагулянт	674 (45,3%)	642 (41,0%)	567 (40,7%)	1,883 (42,4%)	0,012
Статин	985 (66,2%)	1,054 (67,4%)	944 (67,8%)	2,983 (67,1%)	0,366
ICD в анамнезе	302 (20,3%)	336 (21,5%)	283 (20,3%)	921 (20,7%)	0,975
CRT-D	94 (6,3%)	96 (6,1%)	90 (6,5%)	280 (6,3%)	0,879
Кардиостимулятор CRT-D или CRT-P	117 (7,9%)	119 (7,6%)	107 (7,7%)	343 (7,7%)	0,852
ICD или CRT-D в анамнезе	396 (26,6%)	432 (27,6%)	373 (26,8%)	1,201 (27,0%)	0,910

Характеристики пациентов.

По сравнению с участниками с более высокими показателями по KCCQ-TSS на исходном уровне участники с более низкими показателями были моложе, чаще были женщинами, европеоидными и зарегистрированными в Европе и Северной и Южной Америке. У них также был более высокий индекс массы тела и уровни натрийуретического пептида; и более низкая eGFR (табл. 4); они более вероятно относились к функциональному классу III/IV по NYHA, чем к классу II, и у них более вероятно был диабет 2 типа и фибрилляция предсердий. Что касается фоновых лекарственных препаратов для лечения HF, пациенты с более низким исходным KCCQ-TSS чаще лечились антагонистами минералокортикоидных рецепторов (MRA) и диуретиками. Исходное использование ингибиторов рецепторов ангиотензина-неприлизина (ARNI) в целом было низким, но схожим для всех возрастных групп. Доля пациентов, лечение которых осуществляли с помощью имплантируемых кардиологических устройств, была в целом сопоставимой в подгруппах KCCQ-TSS.

Клинические исходы.

Пациенты с более низким исходным KCCQ-TSS имели более высокие показатели смерти по причине CV или ухудшения HF (25,0, 17,3 и 13,6% у пациентов в тертилях по KCCQ-TSS ≤65,6, 65,7-87,5, >87,5 соответственно; P<0,001). В моделях пропорциональных рисков Кокса пациенты с более низким исходным KCCQ-TSS имели более высокий риск смерти по причине CV или ухудшения HF (тертиль >87,5: референтный; тертиль 65,7-87,5: HR 1,30 (95% CI: 1,08-1,56), p=0,006; тертиль ≤65,6: HR 1,93 (95% 1,62-2,30), p<0,001; фиг. 5).

Эффекты дапаглифлозина в отношении спектра клинических исходов обобщены на фиг. 6. Дапаглифлозин снижал частоту достижения первичного исхода, включающего смерть по причине CV или ухудшение HF во всем диапазоне KCCQ-TSS, при этом не выявили данных относительно гетерогенности лечебного эффекта (HR (95% CI) от низшего до высшего тертиля: 0,70 (0,57-0,86), 0,77 (0,61-0,98) и 0,62 (0,46-0,83) соответственно; P для гетерогенности=0,52). Аналогичные результаты наблюдались в отношении смерти по причине CV или госпитализации по причине HF; явлений ухудшения HF; госпитализаций по причине HF; смерти по причине CV и смерти от всех причин (фиг. 6; все P-значения для гетерогенности не значимы).

Исходы в отношении состояния здоровья.

Средние изменения в KCCQ-TSS, CSS и OSS с течением времени представлены на фиг. 7A, 7B и 7C

соответственно. Пациенты, лечение которых осуществляли дапаглифлозином, имели умеренное, но значимое улучшение в отношении средних KCCQ-TSS, CSS и OSS через 4 месяца (на 1,9, 1,8 и 1,7 балла выше, чем в группе плацебо, соответственно; $P < 0,0001$ для всех). Эти благоприятные эффекты усиливались с течением времени, причем соответствующие различия средних значений через 8 месяцев были на 2,8, 2,5 и 2,3 балла выше в пользу дапаглифлозина по сравнению с плацебо ($p < 0,0001$ для всех). Результаты анализа данных пациентов, ответивших на лечение, показаны на фиг. 8A-8F. У меньшего количества пациентов, лечение которых осуществляли дапаглифлозином, наблюдали клинически значимое ухудшение (снижение ≥ 5 баллов по KCCQ-TSS (25,3% по сравнению с 32,9%; OR 0,84, 95% CI 0,78-0,90; $p < 0,0001$); и у большего количества пациентов, лечение которых осуществляли дапаглифлозином, наблюдали по меньшей мере небольшое (58,3% по сравнению с 50,9%), умеренное (54,5% по сравнению с 47,6%) и значительное (54,0% по сравнению с 48,2%) улучшение (соответствующее отношение шансов (OR), 95% CI: 1,15 (1,08-1,23); 1,15 (1,08-1,22); 1,14 (1,07-1,22); число пролеченных больных на одного излеченного (NNT)=14 (10-23), 15 (11-25) и 18 (12-35) соответственно; $P < 0,0001$ для всех; фиг. 8A-8B). Результаты были схожими для KCCQ-CSS и OSS (фиг. 8C-8F).

Обсуждение.

В этом проспективном исследовании, в котором оценивали предварительно определенные оценки состояния здоровья с использованием KCCQ в исследовании DAPA-HF, лечение дапаглифлозином снижало риск всех ключевых клинических явлений, включая первичную комбинированную конечную точку, включающую смерть по причине CV или ухудшение HF, и ее компоненты, в схожей степени во всем диапазоне KCCQ на исходном уровне, что указывает на то, что благоприятные эффекты дапаглифлозина в отношении исходов HF не зависят от ухудшения состояния здоровья на исходном уровне. Кроме того, дапаглифлозин значительно улучшил KCCQ-TSS, CSS и OSS (которые в совокупности охватывают симптомы, физическое состояние, качество жизни и социальную функцию), и эти эффекты со временем усиливались. Наконец, у значительно меньшего количества пациентов, лечение которых осуществляли дапаглифлозином, наблюдалось клинически значимое ухудшение, и у значительно большего количества наблюдались по меньшей мере небольшие, умеренные и значительные клинически значимые улучшения состояния здоровья. Эти эффекты были существенными, и число пролеченных больных на одного излеченного составляло от 12 до 18 после 8 месяцев лечения.

Эти результаты имеют несколько важных последствий. Во-первых, анализ клинических исходов по подгруппам исходного KCCQ-TSS не выявил данные относительно гетерогенности в пользу дапаглифлозина по величине симптоматического нарушения на исходном уровне. Ранее сообщалось, что анализы в предварительно определенных подгруппах первичной конечной точки (смерть по причине CV или ухудшающаяся HF) предположили, что польза от дапаглифлозина может быть более выраженной у пациентов класса II по NYHA по сравнению пациентами класса III-IV. Однако класс по NYHA, хотя и является прогностически важным, представляет собой более субъективную, произвольную и не ориентированную на пациента оценку комплексной переносимости симптомов; и учитывая этот отчет, наблюдение из предыдущего анализа классов по NYHA подгрупп вероятно было случайным обнаружением.

Во-вторых, результаты существенно расширяют ранее сообщавшиеся эффекты дапаглифлозина в отношении состояния здоровья, измеренные с помощью KCCQ, у пациентов с HFrEF. В исследовании Эффекты дапаглифлозина в отношении биомаркеров, симптомов и функционального статуса у пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса (DEFINE-HF), рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании умеренного размера, проведенном в 26 центрах в Соединенных Штатах, дапаглифлозин также показал благоприятное воздействие на несколько областей KCCQ - с немного большими различиями средних значений в пользу дапаглифлозина по сравнению с плацебо, чем те, которые наблюдались в исследовании DAPA-HF, но сопоставимыми анализами данных пациентов, ответивших на лечение, и числами пролеченных больных на одного излеченного спустя всего 12 недель лечения. Nassif, M.E. et al., *Circulation* 140:1463-1476 (сентябрь 2019 г.). Полученные данные подтверждают это благотворные эффекты в отношении симптомов, функции и качества жизни в гораздо более широком глобальном исследовании с более длительным периодом последующего наблюдения. В совокупности результаты исследований DEFINE-HF и DAPA-HF указывают на то, что дапаглифлозин значительно улучшает состояние здоровья, связанное с сердечной недостаточностью, по данным KCCQ, с преимуществами, появляющимися рано и сохраняющимися в течение длительного времени.

В-третьих, степень улучшения по KCCQ, которая наблюдалась при применении дапаглифлозина по сравнению с плацебо в исследовании DAPA-HF, выгодно выигрывала при сравнении с другими эффективными средствами терапии HFrEF. Например, в исследовании лечения систолической сердечной недостаточности с использованием ингибитора If ивабрадина (SHIFT) ивабрадин продемонстрировал среднее улучшение KCCQ-OSS на 2,4 балла и среднее улучшение KCCQ-CSS на 1,8 балла после 12 месяцев лечения. Ekman, I. et al., *Eur Heart J* 32:2395-2404 (2011). В исследовании PARADIGM-HF, Lewis, E.F. et al., *Circ Heart Fail* 10: doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003430 (2017), сакубитрил-валсартан продемонстрировал улучшение KCCQ-OS и KCCQ-CS на 1,3 и 0,9 балла соответственно по сравнению с эналаприлом после 8 месяцев лечения. В исследовании HF-ACTION, Flynn, K.E. et al., *JAMA* 301:1451-1459 (2009), лечебная физкультура при HFrEF обеспечила улучшение KCCQ-OSS на 1,9 балла. В иссле-

довании MADIT-CRT сердечной ресинхронизирующей терапии (CRT) у пациентов с HFrEF и расширенным комплексом QRS, Veazie, P. J. et al., *J Am Coll Cardiol.* (50:1940-1944 (2012), лечение с помощью CRT привело к улучшениям на 2,0, 2,0 и 2,4 балла KCCQ-TSS, CSS и OSS соответственно у пациентов с блокадой левой ножки пучка Гиса (LBBB) и не привело к значительным улучшениям KCCQ среди пациентов без LBBB. Хотя ранее было проведено несколько анализов данных пациентов, ответивших на лечение, величина эффекта (включая число пролеченных больных на одного излеченного), наблюдаемого при использовании дапаглифлозина в анализах данных пациентов, ответивших на лечение, DAPA-HF, также выгодно выигрывала при сравнении с ранее наблюдаемыми результатами. Ekman, I. et al., *Eur Heart J* 32.2395-2404 (2011). Отмечено, что число пролеченных больных на одного излеченного клинически значимых улучшений KCCQ основано на сравнениях пациентов, лечение которых осуществляли дапаглифлозином, с пациентами, лечение которых осуществляли плацебо (у которых также наблюдали улучшение состояния здоровья в соответствии со значительным "эффектом плацебо", наблюдаемое как в исследовании авторов настоящего изобретения, так и в исследовании DEFINE-HF). Следовательно, величина эффектов дапаглифлозина в отношении состояния здоровья в клинической практике (где, очевидно, не используют плацебо) может быть даже больше, чем наблюдали авторы настоящего изобретения.

Учитывая важность уменьшения бремени симптомов и функциональных ограничений, а также улучшения качества жизни - ключевой цели лечения HF, подтвержденной практическими руководствами и регулирующими органами, - результаты авторов настоящего изобретения обеспечивают дополнительную поддержку дапаглифлозина в качестве нового варианта лечения пациентов с HFrEF.

Выводы.

В исследовании DAPA-HF лечение дапаглифлозином уменьшало число смерти и госпитализаций по причине сердечной недостаточности во всем диапазоне исходных значений KCCQ, а также улучшало комплексную переносимость симптомов, функциональный статус и качество жизни у пациентов с HFrEF. Кроме того, дапаглифлозин значительно увеличил долю пациентов, у которых отмечалось небольшое, умеренное и значительное улучшение состояния здоровья; эти эффекты были существенными и клинически важными.

Пример 3.

Результаты клинического исследования фазы III DAPA-HF - эффект дапаглифлозина в отношении клинических, метаболических, гемодинамических и почечных исходов у пациентов с HF с диабетом и без него.

Введение.

В исследовании DAPA-HF, обсуждаемом в примере 1, было продемонстрировано, что ингибирование SGLT2 приводило к аналогичному снижению показателя достижения первичного исхода, включающего явление ухудшения HF или смерть по причинам, связанным с сердечно-сосудистым нарушением, у пациентов с HF с диабетом и без него. См. также McMurray, J.J.V. et al., *Eur J Heart Fail* 21: 665-675 (2019); McMurray, J.J.V. et al., *N Engl J Med* doi: 10.1056/NEJMoa1911303 [электронная публикация перед печатью] (19 сентября 2019 г.), включенные посредством ссылки во всей их полноте. В предварительном определенном анализе, представленном в этом примере, описали эффективность и безопасность дапаглифлозина, а также метаболические и гемодинамические изменения у пациентов с HF в диапазоне исходного уровня гликированного гемоглобина (он же гемоглобин A1c или HbA1c) в DAPA-HF.

Способы.

Требования для включения в исследование, исходные характеристики и критерии исключения для пациентов в исследовании DAPA-HF были такими, как описано в примере 1 и в McMurray J.J.V. et al., *Eur J Heart Fail.*, doi: 10.1002/ejhf.1548. [электронная публикация перед печатью] (15 июля 2019 г.). McMurray, J.J.V. et al., *Eur J Heart Fail* 21: 665-675 (2019); McMurray, J.J.V. et al., *N Engl J Med*, doi: 10.1056/NEJMoa1911303 [электронная публикация перед печатью] (19 сентября 2019 г.). Процедуры исследования, исходы исследования и статистические анализы также были такими, как описано в примере 1 и McMurray, J.J.V. et al., *Eur J Heart Fail* 21: 665-675 (2019); McMurray, J.J.V. et al., *N Engl J Med*, doi: 10.1056/NEJMoa1911303 [электронная публикация перед печатью] (19 сентября 2019 г.). Исходное распределение по категориям в зависимости от статуса диабета Исследователи отмечали, имели ли пациенты диабет в анамнезе, при визите включения в исследование (визит 1). Пациентам также измеряли уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) в центральной лаборатории при визите 1 и еще раз при визите 2 (визит рандомизации), который имел место через 14 (± 7) дней. Для этого предварительно определенно-го анализа подгрупп пациентов классифицировали как имеющих диабет, если в анамнезе был диабет или если уровень гликированного гемоглобина составлял по меньшей мере 6,5% (≥ 48 ммоль/моль) как при 1, так и при 2 визитах. Пациентов с уровнем гликированного гемоглобина $< 5,7\%$ (< 39 ммоль/моль) как при 1, так и при 2 визитах считали имеющими нормальный уровень гликированного гемоглобина. Для целей настоящего исследования считали, что у пациентов с уровнем гликированного гемоглобина $\geq 5,7\%$ и $< 6,5\%$ был преддиабет. Там же.

Результаты.

Пациенты.

Гликемический статус на исходном уровне.

Из 4744 включенных пациентов 2605 (55%) не имели диабета. Среди остальных 1983 (41,8%) имели диабет в анамнезе при скрининге, и еще у 156 (3,3%) обнаружили ранее недиагностированный диабет, т.е. уровень гликированного гемоглобина $\geq 6,5\%$ как при визите 1 (включение в исследование), так и при визите 2 (рандомизация). Из 2605 пациентов без диабета 1748 (67,1%) характеризовались уровнем гликированного гемоглобина $\geq 5,7\%$ либо при визите 1, либо при визите 2, а 839 пациентов (32,2%) характеризовались уровнем гликированного гемоглобина $< 5,7\%$ как при 1, так и при 2 визитах. Кроме того, у 12 пациентов было только одно измерение гликированного гемоглобина $< 5,7\%$, а у 6 пациентов отсутствовали оба исходные измерения гликированного гемоглобина (эти 18 пациентов были включены в группу нормального гликированного гемоглобина).

Характеристики пациента в соответствии с исходным гликемическим статусом. Исходные характеристики пациентов с диабетом и без него показаны в табл. 5, и они были хорошо сбалансированы между пациентами, которым назначали дапаглифлозин или плацебо в каждой группе пациентов (табл. 6). Пациенты без диабета с меньшей вероятностью были чернокожими и с меньшей вероятностью имели ишемическую этиологию HF, чем участники с диабетом (табл. 5). Средние индекс массы тела, частота сердечных сокращений, систолическое артериальное давление и уровень NT-proBNP были ниже у участников без диабета, чем у таковых с диабетом. Средняя eGFR была выше у участников без диабета по сравнению с таковыми с диабетом. Средний уровень гликированного гемоглобина у пациентов без диабета составлял 5,8% по сравнению с 7,4% у таковых с диабетом. Медианная продолжительность диабета составляла 7,41 года (IQR 2,75, 13,5).

На исходном уровне как функциональный класс по NYHA, так и KCCQ-TSS были лучше у пациентов без диабета по сравнению с пациентами с диабетом.

Таблица 5. Характеристики пациентов на исходном уровне в зависимости от статуса диабета*

Характеристика	Без T2DM (N = 2605)	T2DM¶ (N = 2139)	P- значения
Возраст – лет	66,2 $\pm$ 11,6	66,5 $\pm$ 9,9	0,32
Пол – кол-во (%)			0,11
Женский	632 (24,3)	477 (22,3)	
Мужской	1973 (75,7)	1662 (77,7)	
Раса – кол-во (%)†			0,005
Европеоидная	1844 (70,8)	1489 (69,6)	
Негроидная или афроамериканская	98 (3,8)	128 (6,0)	
Азиатская	625 (24,0)	491 (23,0)	
Другие	38 (1,5)	31 (1,4)	
Регион — кол-во (%)			0,070
Северная Америка	342 (13,1)	335 (15,7)	
Южная Америка	443 (17,0)	374 (17,5)	

Европа	1203 (46,2)	951 (44,5)	
Азиатско-Тихоокеанский регион	617 (23,7)	479 (22,4)	
Функциональная классификация по NYHA – кол-во (%)			<0,001
II	1841 (70,7)	1362 (63,7)	
III	743 (28,5)	755 (35,3)	
IV	21 (0,8)	22 (1,0)	
Частота сокращений сердца – уд./мин.	70,9±11,9	72,3±11,3	<0,001
Систолическое артериальное давление – мм рт. ст.	120,6±16,1	123,3±16,5	<0,001
Фракция выброса левого желудочка - %	30,9±6,9	31,2±6,7	0,11
HbA1c - %	5,8±0,4	7,4±1,5	<0,001
НбA1c - %	1413 (828-2493)	1484 (894-2818)	0,002
Медианное значение NT-proBNP (IQR) – пг/мл	75,2 (±20,6)	71,7 (±22,9)	<0,001
KCCQ-TSS	27,2±5,7	29,3±6,0	<0,001
Индекс массы тела§			<0,001
Основная причина сердечной недостаточности – кол-во (%)	1341 (51,5)	1333 (62,3)	
Ишемическая	1033 (39,7)	654 (30,6)	
Неишемическая	231 (8,9)	152 (7,1)	
Неизвестная	1202 (46,1)	1049 (49,0)	0,047
Анамнез – кол-во (%)	1022 (39,2)	796 (37,2)	0,15
Госпитализация по причине сердечной недостаточности	67,8±19,2	63,4±19,4	<0,001
Фибрилляция предсердий	944 (36,3)	982 (45,9)	<0,001
Расчетная GFR – мл/мин./1,73 м ² площади поверхности тела	665 (25,5)	577 (27,0)	0,26
Расчетная GFR < 60 мл/мин./1,73 м ² – кол-во (%)	203 (7,8)	151 (7,1)	0,34
Аппаратная терапия – кол-во (%)	2405 (92,3)	2028 (94,8)	<0,001
Имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор‡	1489 (57,2)	1172 (54,8)	0,10
Сердечная ресинхронизирующая терапия**	692 (26,6)	615 (28,8)	0,093
Лекарственный препарат для лечения сердечной недостаточности при визите рандомизации – кол-во (%)	279 (10,7)	229 (10,7)	1,00
Диуретик	2491 (95,6)	2067 (96,6)	0,074
Ингибитор ACE	1841 (70,7)	1529 (71,5)	0,54
ARB	458 (17,6)	429 (20,1)	0,030
Сакубитрил/валсартан	10 (0,4)	1020 (47,7)	<0,001
Бета-блокатор	0 (0,0)	440 (20,6)	<0,001
Антагонист минералокортикоидных рецепторов	0 (0,0)	310 (14,5)	<0,001
Дигиталис	0 (0,0)	21 (1,0)	<0,001
Лекарственный препарат, обеспечивающий снижение уровня глюкозы, при визите рандомизации – кол-во (%)	0 (0,0)	540 (25,2)	<0,001
Бигуанид			
Сульфонилмочевина			
Ингибитор DPP-4			
Агонист рецептора GLP-1			
Инсулин			

T2DM=сахарный диабет 2 типа.

* плюс-минус значения представлены в виде средних значений $\pm$ SD. Проценты могут не составлять в целом 100 из-за округления.

ACE=ангиотензинпревращающий фермент, ARB=блокатор рецепторов ангиотензина, DPP-4=дипептидилпептидаза 4, GFR=скорость клубочковой фильтрации, GLP-1=глюкагоноподобный пептид 1, IQR=межквартильный размах, LVEF=фракция выброса левого желудочка, MRA=антагонист минералокортикоидных рецепторов, NT-proBNP=N-концевой фрагмент предшественника натрийуретического пептида типа B, NYHA=Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация, KCCQ-TSS=общий показатель симптомов по Канзасскому опроснику для больных кардиомиопатией с диапазоном от 0 до 100, причем более высокие показатели указывают на меньшее количество симптомов и физических ограничений, связанных с сердечной недостаточностью.

† расу сообщали исследователи.

§ индекс массы тела представляет собой вес в килограммах, деленный на квадрат роста в метрах.

¶ 993 пациента (41,8%) в группе дапаглифлозина и 990 в группе плацебо (41,8%) имели диабет в анамнезе на исходном уровне. Дополнительные 82 пациента в группе дапаглифлозина и 74 в группе плацебо имели ранее недиагностированный диабет, определенный уровнем гликированного гемоглобина, составляющим 6,5% или выше (≥ 48 ммоль/моль), измеренным в центральной лаборатории как при скрининге, так и при рандомизации.

‡ либо имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, либо сердечная ресинхронизирующая терапия с помощью дефибриллятора.

** сердечная ресинхронизирующая терапия с помощью дефибриллятора или без него.

Таблица 6. Исходные характеристики в зависимости от статуса диабета и назначения исследуемого лекарственного средства Без диабета (n=2605)

	Плацебо N=1307	Дапаглифлозин N=1298	P- значение
Возраст – лет	66,4±11,5	66,0±11,8	0,48
Пол - кол-во (%)			0,41
Женский	308 (23,6)	324 (25,0)	
Мужской	999 (76,4)	974 (75,0)	
Раса – кол-во (%)†			1,00
Европеоидная	926 (70,9)	918 (70,7)	
Негроидная или афроамериканская	48 (3,7)	50 (3,9)	
Азиатская	314 (24,0)	311 (24,0)	
Другие	19 (1,5)	19 (1,5)	
Регион – кол-во (%)			0,96
Северная Америка	168 (12,9)	174 (13,4)	
Южная Америка	226 (17,3)	217 (16,7)	
Европа	602 (46,1)	601 (46,3)	
Азиатско-Тихоокеанский	311 (23,8)	306 (23,6)	
Функциональная классификация по NYH – кол-во (%)			0,14
II	903 (69,1)	938 (72,3)	
III	391 (29,9)	352 (27,1)	
IV	13 (1,0)	8 (0,6)	
Частота сокращений сердца – уд./мин.	70,9±12,0	70,8±11,9	0,73
Систолическое артериальное давление – мм рт. ст.	120,1±15,7	121,1±16,4	0,11
Фракция выброса левого желудочка – %	30,8±6,9	31,0±6,8	0,40
HbA1c – %	5,8±0,4	5,7±0,4	0,07
Медианное значение NT-проBNP (IQR) – пг/мл	1412 (840-2551)	1414 (821-2424)	0,49
KCCQ-TSS	75,8±20,0	74,6±21,2	0,18
Индекс массы тела§	27,1±5,6	27,3±5,9	0,40
Основная причина сердечной недостаточности – кол-во (%)			0,53
Ишемическая	681 (52,1)	660 (50,8)	
Неишемическая	518 (39,6)	515 (39,7)	
Неизвестная	108 (8,3)	123 (9,5)	
Анамнез – кол-во (%)			
Госпитализация по причине сердечной недостаточности	594 (45,4)	608 (46,8)	0,48
Фибрилляция предсердий	515 (39,4)	507 (39,1)	0,86
Расчетная GFR – мл/мин./1,73 м2 площади поверхности тела	67,8±19,1	67,8±19,3	0,97
Расчетная GFR < 60 мл/мин./1,73 м2 – кол-во (%)	464 (35,5)	480 (37,0)	0,43
Аппаратная терапия – кол-во (%)			
Имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор‡	318 (24,3)	347 (26,7)	0,16
Сердечная ресинхронизирующая терапия**	93 (7,1)	110 (8,5)	0,20
Лекарственный препарат для лечения сердечной недостаточности при визите рандомизации – кол-во (%)			
Диуретик	1,214 (92,9)	1,191 (91,8)	0,28
Ингибитор ACE	752 (57,5)	737 (56,8)	0,70
ARB	335 (25,6)	357 (27,5)	0,28
Сакубитрил/валсартан	141 (10,8)	138 (10,6)	0,90
Бета-блокатор	1,251 (95,7)	1,240 (95,5)	0,82
Антагонист минералокортикоидных рецепторов	928 (71,0)	913 (70,3)	0,71
Дигиталис	234 (17,9)	224 (17,3)	0,66
Лекарственный препарат для снижения уровня глюкозы при визите рандомизации – кол-во (%)			
Бигуанид	6 (0,5)	4 (0,3)	0,53

Диабет (n=2139)

	Плацебо N=1064	Дапаглифлозин N=1075	P- значение
Возраст – лет	66,7±9,8	66,3±9,9	0,42
Пол - кол-во (%)			0,98
Женский	237 (22,3)	240 (22,3)	
Мужской	827 (77,7)	835 (77,7)	
Раса – кол-во (%)†			0,50
Европеоидная	745 (70,1)	744 (69,2)	
Негроидная или афроамериканская	56 (5,3)	72 (6,7)	
Азиатская	250 (23,5)	241 (22,4)	
Другие	13 (1,2)	18 (1,7)	
Регион – кол-во (%)			0,40
Северная Америка	242 (22,7)	237 (22,0)	
Южная Америка	458 (43,0)	493 (45,9)	
Европа	174 (16,4)	161 (15,0)	
Азиатско-Тихоокеанский	190 (17,9)	184 (17,1)	
Функциональная классификация по NYHA – кол-во (%)			0,33
II	694 (65,2)	668 (62,1)	
III	360 (33,8)	395 (36,7)	
IV	10 (0,9)	12 (1,1)	
Частота сокращений сердца – уд./мин.	72,3±11,4	72,3±11,3	0,88
Систолическое артериальное давление – мм рт. ст.	123,4±16,9	123,2±16,1	0,73
Фракция выброса левого желудочка – %	31,0±6,8	31,4±6,6	0,20
HbA1c – %	7,4±1,6	7,4±1,5	0,55
Медианное значение NT-proBNP (IQR) – пг/мл	1487 (889-2759)	1479 (903-2885)	0,82
KCCQ-TSS	72,1±22,6	71,4±23,2	0,49
Индекс массы тела§	29,4±6,1	29,3±5,9	0,58
Основная причина сердечной недостаточности – кол-во (%)			0,43
Ишемическая	677 (63,6)	656 (61,0)	
Неишемическая	312 (29,3)	342 (31,8)	
Неизвестная	75 (7,0)	77 (7,2)	
Анамнез – кол-во (%)			
Госпитализация по причине сердечной недостаточности	533 (50,1)	516 (48,0)	0,33
Фибрилляция предсердий	387 (36,4)	409 (38,0)	0,42
Расчетная GFR – мл/мин./1,73 м2 площади поверхности тела	62,8±19,1	63,9±19,6	0,21
Расчетная GFR < 60 мл/мин./1,73 м2 – кол-во (%)	500 (47,0)	482 (44,8)	0,32
Аппаратная терапия – кол-во (%)			
Имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор‡	302 (28,4)	275 (25,6)	0,14
Сердечная ресинхронизирующая терапия**	71 (6,7)	80 (7,4)	0,49
Лекарственный препарат для лечения сердечной недостаточности при визите рандомизации – кол-во (%)			
Диуретик	1,003 (94,3)	1,025 (95,3)	0,26
Ингибитор ACE	577 (54,2)	595 (55,3)	0,60
ARB	297 (27,9)	318 (29,6)	0,39
Сакубитрил/валсартан	117 (11,0)	112 (10,4)	0,67
Бета-блокатор	1,029 (96,7)	1,038 (96,6)	0,85
Антагонист минералокортикоидных рецепторов	746 (70,1)	783 (72,8)	0,16
Дигиталис	208 (19,5)	221 (20,6)	0,56
Лекарственный препарат для снижения уровня глюкозы при визите рандомизации – кол-во (%)			
Бигуанид	515 (48,4)	505 (47,0)	0,51
Сульфонилмочевина	211 (19,8)	229 (21,3)	0,40
Ингибитор DPP-4	149 (14,0)	161 (15,0)	0,52
Агонист рецептора GLP-1	10 (0,9)	11 (1,0)	0,84
Инсулин	266 (25,0)	274 (25,5)	0,79

* плюс-минус значения представлены в виде средних значений ±SD. Проценты могут не составлять в целом 100 из-за округления.

ACE=ангиотензинпревращающий фермент, ARB=блокатор рецепторов ангиотензина, DPP-4=дипептидилпептидаза 4, GFR=скорость клубочковой фильтрации, GLP-1=глюкагоноподобный пептид 1, IQR=межквартильный размах, LVEF=фракция выброса левого желудочка, MRA=антагонист минералокортикоидных рецепторов, NT-proBNP=N-концевой фрагмент предшественника натрийуретического

пептида типа В, NYHA=Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация, KCCQ-TSS=общий показатель симптомов по Канзасскому опроснику для больных кардиомиопатией с диапазоном от 0 до 100, причем более высокие показатели указывают на меньше количество симптомов и физических ограничений, связанных с сердечной недостаточностью.

† расу сообщали исследователи.

§ индекс массы тела представляет собой вес в килограммах, деленный на квадрат роста в метрах.

¶ 993 пациента (41,8%) в группе дапаглифлозина и 990 в группе плацебо (41,8%) имели диабет в анамнезе на исходном уровне. Дополнительные 82 пациента в группе дапаглифлозина и 74 в группе плацебо имели ранее недиагностированный диабет, определенный уровнем гликированного гемоглобина, составляющим 6,5% или выше (≥ 48 ммоль/моль), измеренным в центральной лаборатории как при скрининге, так и при рандомизации.

‡ либо имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, либо сердечная ресинхронизирующая терапия с помощью дефибриллятора.

** сердечная ресинхронизирующая терапия с помощью дефибриллятора или без него.

Исходы.

Исходы в соответствии с исходным гликемическим статусом Пациенты без диабета имели более низкие показатели предварительно определенной смертности и ухудшения исходов HF (табл. 7, фиг. 9A-9D и фиг. 10A). Среди участников без диабета показатель достижения первичной конечной точки был самым высоким у тех, кто находился в первой трети по гликированному гемоглобину на исходном уровне ($\geq 6,0\%$), т.е. у индивидуумов с преддиабетом (фиг. 10A). Риск почечной комбинированной конечной точки также был ниже у участников без диабета (фиг. 14). Напротив, общее изменение по сравнению с исходным уровнем в KCCQ-TSS не отличалось между участниками с диабетом и без него.

Таблица 7. Предварительно определенные исходы эффективности

Переменная	Дапаглифлозин (N=2373)		Плацебо (N=2371)		Отношение рисков (95% CI)	P- значение	P-значение взаимодействия
	Без T2DM (N=1298) T2DM (N=1075)		Без T2DM (N=1307) T2DM (N=1064)				
	Кол-во (%)	Субъекты с явлением/100 пациенто-лет	Кол-во (%)	Субъекты с явлением/100 пациенто-лет			
Исходы эффективности							
Первичный комбинированный исход*	171 (13,2)	9,2	231 (17,7)	12,7	0,73 (0,60 - 0,88)	0,0015	0,796
Без T2DM	215 (20,0)	14,6	271 (25,5)	19,4	0,75 (0,63 - 0,90)	0,0018	
T2DM							
Госпитализация по причине сердечной недостаточности или срочный визит по причине сердечной недостаточности	95 (7,3)	5,1	150 (11,5)	8,2	0,62 (0,48-0,80)	0,0003	0,225
Без T2DM	142 (13,2)	9,6	176 (16,5)	12,6	0,77 (0,61-0,95)	0,018	
T2DM							
Госпитализация по причине сердечной недостаточности	93 (7,2)	5,0	146 (11,2)	8,0	0,63 (0,48-0,81)	0,0004	0,262
Без T2DM	138 (12,8)	9,3	172 (16,2)	12,2	0,76 (0,61-0,95)	0,017	
T2DM							
Госпитализация по причине сердечной недостаточности	3 (0,2)	0,2	12 (0,9)	0,6	0,25 (0,07-0,89)	0,0318	0,250
Без T2DM	7 (0,7)	0,4	11 (1,0)	0,7	0,62 (0,24-1,59)	0,316	
T2DM							
Срочный визит по причине сердечной недостаточности	106 (8,2)	5,5	125 (9,6)	6,5	0,85 (0,66-1,10)	0,23	0,700
Без T2DM	121 (11,3)	7,7	148 (13,9)	9,7	0,79 (0,63-1,01)	0,06	
T2DM							
Смерть по причине сердечно-сосудистого нарушения	169 (13,0)	9,1	227 (17,4)	12,4	0,73 (0,60-0,89)	0,0022	0,833
Без T2DM	213 (19,8)	14,4	268 (25,2)	19,1	0,75 (0,63-0,90)	0,0021	
T2DM							
Вторичные исходы							
Смерть по причине сердечно-сосудистого нарушения или	239		327		0,73 (0,59, 0,91)	0,0053	0,7403

госпитализация по причине сердечной недостаточности Без T2DM T2DM	328		415		0,77 (0,63, 0,94)	0,0109	
Общее количество (первых и повторных) госпитализаций по причине сердечной недостаточности и смерти по причине сердечно-сосудистого нарушения	5,4±17,7 7,0±19,7		3,1±17,9 3,5±20,8		1,15 (1,05,1,26) 1,22 (1,11, 1,35)	0,0040 0,0001	0,176
Без T2DM T2DM	10 (0,8) 18 (1,7)	0,5 1,2	15 (1,2) 24 (2,3)	0,8 1,6	0,67 (0,30-1,49) 0,73 (0,39-1,34)	0,329 0,308	0,858
Изменение общего показателя симптомов по KCCQ через 8 мес.† Без T2DM T2DM	133 (10,3) 143 (13,3)	6,9 9,1	151 (11,6) 178 (16,7)	7,8 11,7	0,88 (0,70-1,12) 0,78 (0,63-0,97)	0,301 0,027	0,446
Ухудшение почечной функции†† Без T2DM T2DM							
Смерть по любой причине Без T2DM T2DM							

T2DM=сахарный диабет 2 типа.

Н.п. обозначает не применимо, поскольку Р-значения не сообщаются для исходов с 10 явлениями или меньше.

* первичный комбинированный исход - анализируется как время до первого случая срочного визита по причине сердечной недостаточности, госпитализации по причине сердечной недостаточности или смерти по причинам, связанным с сердечно-сосудистым нарушением.

‡ общее количество (первых и повторных) госпитализаций по причине сердечной недостаточности и смерти по причине сердечно-сосудистого нарушения, проанализированное с помощью полупараметрической модели пропорциональных рисков (Lin et al., 2000¹⁶; известной как метод LWYY) - эффект лечения представляет собой отношение рисков.

† показатели по общему показателю симптомов по Канзасскому опроснику для больных кардиомиопатией (KCCQ) варьируются от 0 до 100, причем более высокие показатели указывают на меньшее количество симптомов и физических ограничений, связанных с сердечной недостаточностью. Эффект лечения показан как соотношение побед. Значение более 1 указывает на превосходство.

†† ухудшение почечной функции - комбинированный исход, анализируемый как время до первого явления снижения eGFR на 50% или больше в течение по меньшей мере 28 дней, терминальной стадии почечной недостаточности (ESRD) или смерти по причинам, связанным с почечным нарушением. ESRD состояла из eGFR ниже 15 мл/мин/1,73 м², удерживающейся в течение по меньшей мере 28 дней, лечения с помощью хронического диализа (продолжающегося в течение по меньшей мере 28 дней) или трансплантации почки. Серьезные нежелательные явления в виде острой почечной недостаточности: дапаглифлозин 20 (0,8%) и плацебо 41 (1,7%), p=0,007.

Эффект дапаглифлозина по сравнению с плацебо в соответствии с исходным гликемическим статусом.

Эффект дапаглифлозина в отношении первичного комбинированного исхода и каждого из индивидуальных исходов, включающих смертность и стационарное лечение, а также срочные визиты по причине сердечной недостаточности, требующие внутривенного лечения, показан в табл. 7 и на фиг. 10B. Эффект дапаглифлозина в отношении каждого исхода был схожим у пациентов с диабетом и без него, как и эффект исследуемого лекарственного средства в отношении почечного комбинированного исхода. Среди пациентов без диабета на исходном уровне, при разделении на три равные группы, эффект дапаглифлозина в отношении первичного исхода был постоянным во всем диапазоне гликированного гемоглобина (фиг. 10A). В частности, для тех, кто находится в последней трети (уровень гликированного гемоглобина ≤5,6%), отношение рисков дапаглифлозина к плацебо составляло 0,74 (95% CI 0,53, 1,04) по сравнению с 0,71 (0,48, 1,04) в средней трети (>5,6-<6,0%) и 0,72 (0,52, 1,00) для тех, кто находится в первой трети (≥6,0%); Р-значение взаимодействия=0,837. Дополнительные анализы с использованием гликированного гемоглобина в качестве непрерывной переменной продемонстрировали пользу дапаглифлозина во всем включенном диапазоне (фиг. 12A-12D). Между исходным уровнем и 8 месяцами KCCQ-TSS увеличилась с дапаглифлозином на 2,2 (95% CI 0,7-3,7) балла больше, чем с плацебо у пациентов без диабета и на 3,5 (95% CI 1,6-5,4) балла больше у пациентов с диабетом; Р-значение взаимодействия=0,176 (табл. 7).

Среди индивидуумов без диабета больше пациентов в группе дапаглифлозина, чем в группе плацебо, сообщало об увеличении на по меньшей мере 5 баллов (минимально важное отличие) в KCCQ-TSS (57,7% по сравнению с 51,7%; отношение шансов 1,12 (95% CI 1,03, 1,22) и меньше сообщало о значительном ухудшении (26,0% по сравнению с 31,3%; отношение шансов 0,88 (0,81, 0,97); P<0,01 для обоих сравнений. Соответствующие пропорции у индивидуумов с диабетом были следующими: улучшение на

≥5 баллов - 58,9% по сравнению с 49,9%, отношение шансов 1,20 (1,09, 1,31); и ухудшение 24,5% по сравнению с 34,8%, отношение шансов 0,78 (0,71, 0,87); $P<0,001$ для обоих сравнений (Р-значение взаимодействия для улучшения=0,294 и Р-значение взаимодействия для ухудшения=0,075).

Среди индивидуумов без диабета у 157 в ходе исследования развился T2D, 150 (95,5%) из них имели преддиабет (A1c 5,7-6,4%) (136 [86,6%] при использовании более ограничительного критерия 6,0-6,4%). Пациенты с впервые возникшим T2D имели более высокие средние исходные значения A1c ($6,2\pm0,3$ по сравнению с $5,7\pm0,4\%$; $p<0,001$), более высокий BMI ($28,5\pm5,9$ по сравнению с $27,1\pm5,7$ кг/м²; $p=0,003$) и более низкую eGFR ($61,5\pm17,4$ по сравнению с $68,2\pm19,3$ мл/мин/1,73 м²; $p<0,001$), чем те, у кого не развился диабет. Дапаглифлозин снижал случаи впервые выявленного диабета на 32%: плацебо 93/1307 (7,1%) по сравнению с дапаглифлозином 64/1298 (4,9%); HR 0,68 (95% CI, 0,50-0,94; $p=0,019$) (Кокс.) (фиг. 17).

Лабораторные измерения, вес и артериальное давление На фиг. 11A-11E показаны изменения лабораторных показателей, веса и артериального давления с поправкой на исходное значение. У пациентов без диабета уровень гликированного гемоглобина изменялся незначительно, в то время как у пациентов с диабетом наблюдалось умеренное снижение к 60 дню (Р-значение взаимодействия $<0,0001$) (фиг. 11A). Вес и систолическое артериальное давление снизились в обеих группах пациентов (фиг. 11B и 11C, соответственно). Гематокрит увеличился при применении дапаглифлозина в обеих группах пациентов с плацебо, достигнутым примерно через 4 месяца; увеличение было меньше у пациентов без диабета, чем у пациентов с диабетом (Р-значение взаимодействия=0,0002) (фиг. 11D). Наблюдалось небольшое начальное увеличение креатинина при применении дапаглифлозина в обеих группах, хотя различие между группами лечения было уменьшено через 6 месяцев; увеличение было меньше у пациентов без диабета, чем у пациентов с диабетом (Р-значение взаимодействия = 0,0005) (фиг. 11E). N-концевой фрагмент предшественника натрийуретического пептида типа В У пациентов без диабета NT-proBNP снизился на 144 ± 2286 пг/мл в группе дапаглифлозина и увеличился на 84 ± 2993 пг/мл в группе плацебо между исходным уровнем и 8 месяцами; различие между группами лечения составляло -278 (от -485 до -71) пг/мл; $p=0,009$. Соответствующие изменения у участников с диабетом были следующими: снижение на 257 ± 2502 пг/мл в группе дапаглифлозина и увеличение на 121 ± 2884 пг/мл в группе плацебо; различие между группами лечения составляло -333 (от -562 до -104) пг/мл; $p=0,004$ (Р-значение взаимодействия= 0,728).

Переносимость и безопасность.

Среди пациентов без диабета 144 пациента (11,1%) в группе дапаглифлозина и 141 пациент (10,8%) в группе плацебо прекратили прием исследуемого лекарственного препарата. Среди пациентов с диабетом эти цифры составили 105 (9,8%) и 117 (11,0%) соответственно.

Наиболее частыми нежелательными явлениями, представляющими интерес, были те, которые связаны со снижением объема циркулирующей крови и почечной недостаточностью, которые были менее частыми у пациентов без диабета, чем у участников с диабетом (табл. 8). Частота этих нежелательных явлений не отличалась между группами лечения дапаглифлозином и плацебо в любой из групп пациентов.

Таблица 8. Нежелательные явления, представляющие интерес, приводящие к прекращению приема исследуемого лекарственного средства

Переменная	Дапаглифлозин (N=2368)*	Плацебо (N=2368)*	Р-значение
	Без T2DM (N=1295) T2DM (N=1073)	Без T2DM (N=1305) T2DM (N=1063)	
	Кол-во (%)	Кол-во (%)	
Любое серьезное нежелательное явление (включая смерть)	448 (34,6)	481 (36,9)	0,24
Без T2DM	447 (41,7)	513 (48,3)	0,002
T2DM			
Прекращение приема исследуемого лекарственного средства из-за нежелательного явления	68 (5,3) 43 (4,0)	59 (4,5) 57 (5,4)	0,41 0,15
Без T2DM			

T2DM	94 (7,3)	79 (6,1)	0,24
Нежелательные явления, представляющие интерес	84 (97,8)	83 (7,8)	1,00
Снижение объема циркулирующей крови	62 (4,8)	78 (6,0)	0,19
Без T2DM	91 (8,5)	92 (8,7)	0,94
T2DM			
Нежелательное явление, связанное с почками	27 (2,1)	25 (1,9)	0,78
Без T2DM	22 (2,1)	25 (2,4)	0,66
T2DM			
Перелом	1 (0,1)	3 (0,2)	Н. п.
Без T2DM	12 (1,1)	9 (0,8)	0,66
T2DM			
Ампутация	0 (0)	0 (0)	Н. п.
Без T2DM	4 (0,4)	4 (0,4)	Н. п.
T2DM			
Серьезная гипогликемия ^{††}	0 (0)	0 (0)	Н. п.
Без T2DM	3 (0,3)	0 (0)	Н. п.
T2DM			
Диабетический кетоацидоз	0 (0)	0 (0)	Н. п.
Без T2DM	0 (0)	1 (0,1)	Н. п.
T2DM			
Гангрена Фурнье			
Без T2DM			
T2DM			

T2DM=сахарный диабет 2 типа.

Н.п. обозначает не применимо, поскольку Р-значения не сообщаются для исходов с 10 явлениями или меньше.

* популяция для оценки безопасности включала пациентов, получавших по меньшей мере одну дозу исследуемого лекарственного препарата: дапаглифлозин, n=2368, и плацебо, n=2368. Указанные числа представляют собой пациентов.

†† серьезная гипогликемия определялась как гипогликемия, при которой требуется помощь другого человека для активного введения углеводов, глюкагона или выполнения другого корректирующего действия.

Удвоение уровня креатинина в сыворотке крови наблюдалось у 22 пациентов (1,7%) без диабета, получавших дапаглифлозин, и у 36 пациентов без диабета (2,8%), получавших плацебо, P=0,08; при этом соответствующие числа среди участников с диабетом составляли 21 (2,0%) и 41 (3,9%), P=0,01.

У трех пациентов (0,06%) наблюдался достоверный или вероятный диабетический кетоацидоз в исследовании, и все являлись пациентами с диабетом, рандомизированными в группу дапаглифлозина. У восьми пациентов (0,17%) наблюдалась серьезная гипогликемия в исследовании, и все восемь имели диабет: четверо были рандомизированы в группу дапаглифлозина и четверо в группу плацебо. В целом, у 25 пациентов (0,53%) имела место ампутация, у одного из группы дапаглифлозина и троих из группы плацебо среди индивидуумов без диабета, и двенадцать случаев в группе дапаглифлозина и девять случаев в группе плацебо среди пациентов с диабетом.

Обсуждение.

Основным результатом этого анализа пациентов с HF и сниженной фракцией выброса было то, что ингибитор SGLT2 дапаглифлозин улучшал все предварительно определенные исходы, включающие смертность и госпитализацию, в схожей степени у людей с диабетом и без него. Кроме того, среди индивидуумов без диабета снижение показателя достижения первичного исхода с помощью дапаглифлозина

было одинаковым во всем диапазоне уровней гликированного гемоглобина на исходном уровне, независимо от того, оценивалось ли оно как категориальное или непрерывное измерение. Действительно, методом случайного выбора анализ участников в группе без диабета отобрал квантили, отражающие определения преддиабета в США ($\geq 5,6\%$) и в Европе ($\geq 6,0\%$), основанные на критериях гликированного гемоглобина. (American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2019, *Diabetes Care* 42(Suppl 1): S13-S28 (2019); Chatterton, H. et al., *BMJ* 345: e4624 (2012)). Польза от дапаглифлозина была схожей у индивидуумов с преддиабетом, диагностированным с использованием любого определения, и у таковых с нормальным уровнем гликированного гемоглобина. Эти данные предоставляют убедительные свидетельства того, что преимущества ингибирования SGLT2 не ограничиваются людьми с диабетом или преддиабетом и применимы к пациентам с сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса, независимо от гликемического статуса. Кроме того, наблюдаемые преимущества были получены у участников, уже получающих рекомендованную терапию HF, включая блокаторы ренин-ангиотензиновой системы, бета-блокаторы и антагонисты минералокортикоидных рецепторов. Данные анализы также демонстрируют эффекты дапаглифлозина в отношении метаболических, гемодинамических и антропометрических показателей у людей с диабетом и без него. Как и ожидалось, дапаглифлозин уменьшал уровень гликированного гемоглобина у пациентов с диабетом 2 типа, но не обеспечивал эффекта в отношении этого показателя у людей без диабета. Тем не менее, эффекты дапаглифлозина в отношении веса, артериального давления, гематокрита, креатинина и NT-proBNP были направленно схожими у таковых с диабетом и без него, хотя несколько более выраженными в первой группе. Из результатов этого исследования можно сделать вывод, что преимущества дапаглифлозина не зависели от снижения уровня глюкозы в плазме крови. Предлагали другие механизмы действия ингибиторов SGLT2, включая диуретический эффект. (Hallow, K.M. et al., *Diabetes Obes Metab* 20: 479-487 (2018); McMurray, J., *J Diabetes Complications* 30: 3-4 (2016)). Хотя этот механизм не был измерен непосредственно в настоящем исследовании, раннее снижение систолического артериального давления и веса и увеличение креатинина соответствовали диуретическому действию. Тем не менее, очень мало известно об эффектах ингибиторов SGLT2 в отношении экскреции натрия и воды с мочой при добавлении к стандартной диуретической терапии, особенно у пациентов с HF и особенно у таковых без диабета. (Hallow, K.M. et al., выше; Devineni, D. et al., *Clin Ther* 36: 698-710 (2014); Nassif, M.E. et al., *Circulation* (сентябрь 2019); Kosiborod, M. et al., *J Diabetes Complications* 31: 1215-1221 (2017)). Есть также другие потенциальные объяснения увеличения креатинина и гематокрита. Считается, что ингибиторы SGLT2 вызывают тубулогломерулярную обратную связь независимо от диуреза, что способствует сужению афферентной клубочковой артериолы и снижению скорости клубочковой фильтрации. (Heerspink, H.K. et al., *Circulation* 134: 752-72 (2016); Kidokoro, K. et al., *Circulation* 140:303-315 (2019)). Аналогичным образом, повышение гематокрита может быть связано с увеличением почечной секреции эритропоэтина из-за опосредованного ингибитором SGLT2 улучшения функции почек. (Yanai, H. et al., *J Clin Med Res* 9:178-179 (2017)). Динамика изменений креатинина и гематокрита, которые наблюдали авторы настоящего изобретения, была несколько другой, с начальным повышением уровня креатинина и обращением через 14 дней, тогда как гематокрит постепенно увеличивался в течение первых 4 месяцев, затем достигая плато. Снижение объема циркулирующей крови из-за диуреза вряд ли может объяснить такие неоднородные изменения.

Также предлагали другие независимые от диуреза действия, включая эффекты в отношении переносчиков ионов, фиброза, адипокинов, активности симпатической нервной системы и сосудистой функции, хотя клинических данных, подтверждающих это, немного. (Thomas, M.C. et al., *Diabetologia* 61:2098-2107 (2018); Garg, V. et al., *Prog Cardiovasc Dis pii: S0033-0620(19)30102-1* (2019); Wojcik, C. et al., *Curr Cardiol Rep* 21: 130 (2019); Verma S. et al., *Diabetologia* 61: 2108-2117 (2018). Некоторые данные свидетельствуют о том, что ингибиторы SGLT2 могут уменьшать массу миокарда левого желудочка, а эффект в отношении ремоделирования сердца может объяснить снижение, наблюдаемое в отношении NT-proBNP при применении дапаглифлозина. (Verma, S. et al., *Circulation* (22 августа 2019 г.)). Недавние экспериментальные исследования также показали пользу ингибиторов SGLT2 в отношении структуры и функционирования сердца у животных без диабета. (Thomas, M.C. et al., *Diabetologia* (57: 2098-2107 (2018); Yurista, S.R. et al., *Eur J Heart Fail* 27: 862-873 (2019); Garg, V. et al., *Prog Cardiovasc Dis pii: S0033-0620 (19) 30102-1* (2019)). Предупреждение снижения почечной функции также может быть полезным при сердечной недостаточности.

Общая частота других ключевых нежелательных явлений, представляющих интерес в контексте сердечной недостаточности, связанных со снижением объема циркулирующей жидкости, была низкой и схожей у участников с диабетом и без него. Этот вывод также согласуется с мнением о том, что диуретическое действие вряд ли будет ключевым механизмом, лежащим в основе благоприятных эффектов дапаглифлозина. Другие предварительно определенные исходы безопасности были нечастыми в обеих группах пациентов, и прекращение приема исследуемого лекарственного средства также было редкостью в обеих группах. Ни у кого из пациентов без диабета не наблюдалось ни серьезной гипогликемии, ни диабетического кетоацидоза. Несмотря на то, что не было показано существенного эффекта в отношении предварительно определенного почечного исхода, он имел место у нескольких пациентов. Было обнару-

жено, однако, что удвоение уровня креатинина в сыворотке крови имело место менее часто у пациентов, получавших дапаглифлозин, у пациентов как с диабетом, так и без него. Серьезные нежелательные явления со стороны почек также были менее частыми у пациентов, которым назначался дапаглифлозин, по сравнению с плацебо.

В заключение, у пациентов с HF и сниженной фракцией выброса ингибитор SGLT2 дапаглифлозин снижал риск ухудшения сердечной недостаточности и смерти по причинам, связанным с сердечно-сосудистым нарушением, и облегчал симптомы, независимо от статуса диабета на исходном уровне и независимо от уровня гликированного гемоглобина. Эти преимущества наблюдались в дополнение к превосходному стандартному лечению у людей как с диабетом, так и без него. В совокупности эти данные подтверждают применение дапаглифлозина в качестве средства лечения сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса у людей с диабетом и без него и независимо от гликемического статуса.

Все ссылки, включая публикации, заявки на патенты и патенты, цитируемые в данном документе, включены в данный документ посредством ссылки в той же мере, как если бы каждый документ был конкретно и отдельно указан как включенный посредством ссылки и был представлен во всей своей полноте в данном документе. Предусматривается, что приведение диапазонов значений в данном документе служит исключительно в качестве способа сокращения индивидуального указания каждого отдельного значения, входящего в данный диапазон, если в данном документе не указано иное, и каждое отдельное значение включено в настоящее описание, как если бы оно было индивидуально упомянуто в данном документе. Все способы, описанные в данном документе, могут выполняться в любом подходящем порядке, если в данном документе не указано иное или иное явно не противоречит контексту. Применение всех возможных примеров или иллюстративных фраз (например, "такой как"), предусмотренных в данном документе, предназначено исключительно для лучшего освещения настоящего изобретения, а не для формулирования ограничения объема настоящего изобретения, если не заявлено иное. Никакая фраза в настоящем описании не должна толковаться как указание, что какой-либо незаявленный элемент является существенным для осуществления настоящего изобретения на практике.

Различные варианты осуществления данного изобретения описаны в данном документе, включая лучший вариант, известный авторам настоящего изобретения для осуществления настоящего изобретения. Вариации этих вариантов осуществления могут стать очевидными для специалистов в данной области техники после прочтения вышеприведенного описания. Авторы настоящего изобретения ожидают, что специалисты в данной области техники используют такие вариации как подходящие, и авторы настоящего изобретения предполагают, что настоящее изобретение будет реализовано на практике иначе, чем конкретно описано в данном документе. Соответственно, настоящее изобретение включает все модификации и эквиваленты объекта, упомянутого в прилагаемой формуле изобретения, как это разрешено действующим законодательством. Более того, любая комбинация вышеописанных элементов во всех возможных их вариациях охватывается настоящим изобретением, если в данном документе не указано иное или иное явно не противоречит контексту.

Пример 4.

Результаты клинического исследования фазы III DAPA-HF - эффект дапаглифлозина в отношении снижения гиперкалиемии у пациентов с HF.

Введение.

Гиперкалиемия часто ограничивает использование антагонистов минералокортикоидных рецепторов (MRA) у пациентов с сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса (HFrEF), отказывая этим пациентам в жизнесохраняющей терапии. В предварительно определенном анализе, представленном в этом примере, оценивали эффективность ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2 (SGLT-2) дапаглифлозина, чтобы определить, обеспечивает ли лечение дапаглифлозином снижение риска гиперкалиемии, связанной с использованием MRA, у пациентов с HFrEF.

Способы.

Риск развития легкой гиперкалиемии (калий $>5,5$ ммоль/л) и умеренной/тяжелой гиперкалиемии ($>6,0$ ммоль/л) исследовали в исследовании дапаглифлозина и предупреждения нежелательных исходов при сердечной недостаточности (DAPA-HF) в соответствии с использованием фонового MRA и рандомизированным назначением лечения с помощью регрессионного анализа Кокса.

Результаты.

В целом, 3370 (70,1%) пациентов в DAPA-HF получали лечение с помощью MRA. Легкая гиперкалиемия и умеренная/тяжелая гиперкалиемия имели место у 180 (11%) и 21 (1,2%) пациентов, лечение которых осуществляли дапаглифлозином, по сравнению с 204 (12,6%) и 40 (2,4%) пациентами, получавшими плацебо (табл. 8 и фиг. 18A-18B). Это привело к отношению рисков (HR) 0,86 (0,70-1,05) для легкой гиперкалиемии и 0,50 (0,29, 0,85) для умеренной/тяжелой гиперкалиемии, сравнивая дапаглифлозин с плацебо. Лечение с помощью дапаглифлозина вдвое уменьшило частоту возникновения умеренной/тяжелой гиперкалиемии, связанной с применением MRA, у пациентов с HFrEF.

Таблица 9. Впервые возникшая гиперкалиемия в DAPA-HF

	Дапаглифлозин		Плацебо		HR (95% CI)	P
	Кол-во явлений/паци енты	частота на 100 пациен то-лет	Кол-во явлений/паци енты	часто та на 100 пацие нто- лет		
Легкая гиперкалиемия (> 5,5 ммоль/л)*						
Без MRA на исходном уровне	63/660	7,1	57/682	6,4	1,20 (0,84-1,72)	0,32
Лечение с помощью MRA на исходном уровне	180/1632	8,6	204/1625	9,8	0,86 (0,70-1,05)	0,14
Все пациенты	243/2292	8,1	261/2307	8,8	0,93 (0,78-1,11)	0,42
Умеренная/тяжелая гиперкалиемия (> 6,0 ммоль/л)**						
Без MRA на исходном уровне	13/675	1,4	11/695	1,2	1,17 (0,52-2,62)	0,71
Лечение с помощью MRA на исходном уровне	21/1683	0,9	40/1666	1,7	0,50 (0,29-0,85)	0,010
Все пациенты	34/2358	1,0	51/2361	1,6	0,64 (0,42-0,99)	0,046

*Модели, скорректированные на исходный уровень калия и стратифицированные по статусу диабета при рандомизации. * Исключая пациентов с исходным уровнем K^+ >5,5 (n=145)** Исключая пациентов с исходным уровнем K^+ >6,0 (n=25).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ снижения показателя смерти по причине сердечно-сосудистого нарушения и ухудшения сердечной недостаточности у пациента с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса (HFrEF), включающий введение указанному пациенту фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество дапаглифлозина;

где пациент не имеет диабета II типа;

где пациенту также вводят по меньшей мере одно средство стандартной терапии HF; и

где показатель смерти по причине сердечно-сосудистого нарушения и ухудшения сердечной недостаточности снижается относительно схемы введения, где пациент получает только по меньшей мере одно средство стандартной терапии HF.

2. Способ по п.1, где ухудшение сердечной недостаточности включает незапланированную(ые) госпитализацию(и) по причине сердечной недостаточности и/или срочный(ые) визит(ы) по причине сердечной недостаточности.

3. Способ по п.2, где незапланированная(ые) госпитализация(и) по причине сердечной недостаточности обусловлена(ы) одним или более чем одним из следующего:

(а) новые или ухудшающиеся симптомы HF, наблюдающиеся у пациента; и/или

(б) объективные данные относительно новых или ухудшающихся симптомов HF; и/или

(в) начало или интенсификация специфического лечения HF.

4. Способ по п.3, где незапланированная(ые) госпитализация(и) по причине сердечной недостаточности включает(ют) первую и/или повторные госпитализации по причине HF.

5. Способ по п.2, где срочный(ые) визит(ы) по причине сердечной недостаточности (HF) включает(ют) одно или более чем одно из следующего:

(а) визит в отделение неотложной помощи для первичной диагностики HF, не требующей госпитализации;

(б) визит в отделение неотложной помощи для первичной диагностики HF, требующей лечения, отличного от только увеличения количества пероральных диуретиков, но не требующей госпитализации;

(в) срочный внеплановый визит в кабинет врача для первичной диагностики HF;

(г) срочный внеплановый визит в кабинет врача, где требуется лечение, отличное от только увеличения количества пероральных диуретиков;

(д) начальное или интенсифицированное специфическое лечение HF; и/или

(е) начало внутривенной терапии.

6. Способ по п.1, где количество вводимого дапаглифлозина составляет 10 мг в сутки.

7. Способ по п.1, где указанный способ дополнительно облегчает симптомы сердечной недостаточности.

8. Способ по п.7, где облегчение симптомов сердечной недостаточности измеряют по более высокому показателю пациента по KCCQ-TSS (общему показателю симптомов по Канзасскому опроснику для больных кардиомиопатией) по сравнению с показателем пациента до начала лечения фармацевтической композицией, содержащей терапевтически эффективное количество дапаглифлозина.

9. Способ по п.8, где более высокий показатель по KCCQ-TSS на по меньшей мере 5 баллов выше, чем показатель до введения фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество дапаглифлозина.

10. Способ по п.8, где более высокий показатель по KCCQ-TSS на по меньшей мере 10 баллов выше, чем показатель до введения фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество дапаглифлозина.

11. Способ по п.8, где более высокий показатель по KCCQ-TSS на по меньшей мере 15 баллов выше, чем показатель до введения фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество дапаглифлозина.

12. Способ по п.7, где облегчение симптомов сердечной недостаточности измеряют по меньшему ухудшению у пациента показателя по KCCQ-TSS относительно схемы введения, где пациент получает только по меньшей мере одно средство стандартной терапии HF.

13. Способ по п.1, где указанный способ удовлетворяет по меньшей мере одному из следующих условий:

(а) способ приводит к тому, что отношение рисков для времени до первой комбинированной конечной точки госпитализации по причине HF, смерти по причине сердечно-сосудистого нарушения или срочного визита по причине HF у пациента составляет менее одного относительно схемы введения, где пациент получает только по меньшей мере одно средство стандартной терапии HF;

(б) способ приводит к тому, что отношение рисков для времени до первой комбинированной конечной точки госпитализации по причине HF, смерти по причине сердечно-сосудистого нарушения или срочного визита по причине HF у пациента составляет статистически номинально менее одного относительно схемы введения, где пациент получает только по меньшей мере одно средство стандартной терапии HF;

(в) способ приводит к отношению рисков для времени до первой комбинированной конечной точки госпитализации по причине HF, смерти по причине сердечно-сосудистого нарушения или срочного визита по причине HF у пациента в восемнадцать (18) месяцев, составляющему приблизительно 0,73 относительно схемы введения, где пациент получает только по меньшей мере одно средство стандартной терапии HF;

(г) способ приводит к доверительному интервалу 95% для отношения рисков для времени до первой комбинированной конечной точки госпитализации по причине HF, смерти по причине сердечно-сосудистого нарушения или срочного визита по причине HF в восемнадцать (18) месяцев у пациента, составляющему приблизительно 0,60-0,88 относительно схемы введения, где пациент получает только по меньшей мере одно средство стандартной терапии HF;

(д) способ численно уменьшает этот абсолютный риск комбинированной конечной точки госпитализации по причине HF, смерти по причине сердечно-сосудистого нарушения или срочного визита по причине HF у пациента относительно схемы введения, где пациент получает только по меньшей мере одно средство стандартной терапии HF;

(е) способ приводит к номинально значимому снижению риска комбинированной конечной точки госпитализации по причине HF, смерти по причине сердечно-сосудистого нарушения или срочного визита по причине HF у пациента относительно схемы введения, где пациент получает только по меньшей мере одно средство стандартной терапии HF;

(ж) способ приводит к численному уменьшению явлений комбинированной конечной точки госпитализации по причине HF, смерти по причине сердечно-сосудистого нарушения или срочного визита по причине HF у пациента относительно схемы введения, где пациент получает только по меньшей мере одно средство стандартной терапии HF;

(з) способ приводит к численному уменьшению показателя явлений комбинированной конечной точки госпитализации по причине HF, смерти по причине сердечно-сосудистого нарушения или срочного визита по причине HF у пациента относительно схемы введения, где пациент получает только по меньшей мере одно средство стандартной терапии HF;

(и) способ приводит к отношению рисков для времени до смерти по причине сердечно-сосудистого нарушения у пациента, составляющему менее одного относительно схемы введения, где пациент получает только по меньшей мере одно средство стандартной терапии HF;

(к) способ приводит к отношению рисков для времени до смерти по причине сердечно-сосудистого нарушения у пациента, составляющему номинально значимо менее одного относительно схемы введения, где пациент получает только по меньшей мере одно средство стандартной терапии HF;

(л) способ приводит к отношению рисков для времени до смерти по причине сердечно-сосудистого нарушения в восемнадцать (18) месяцев у пациента, составляющему приблизительно 0,85 относительно схемы введения, где пациент получает только по меньшей мере одно средство стандартной терапии HF;

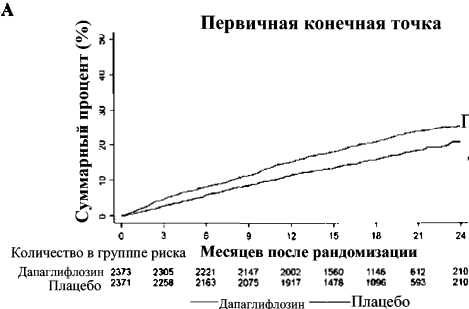
(м) способ приводит к доверительному интервалу 95% для отношения рисков для времени до смерти по причине сердечно-сосудистого нарушения в восемнадцать (18) месяцев у пациента, составляющему приблизительно 0,66-1,10 относительно схемы введения, где пациент получает только по меньшей мере одно средство стандартной терапии HF;

(н) способ приводит к отношению рисков для времени до первой комбинированной конечной точки госпитализации по причине HF или срочного визита по причине HF у пациента, составляющему менее одного относительно схемы введения, где пациент получает только по меньшей мере одно средство стандартной терапии HF;

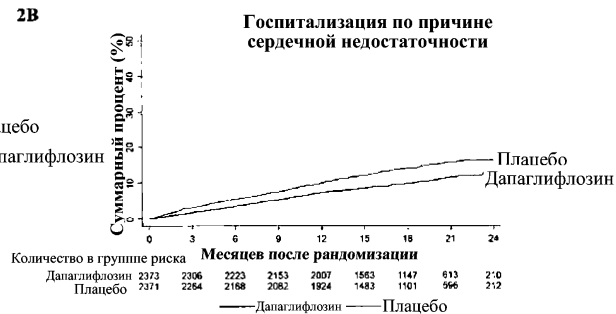


Фиг. 1

2A



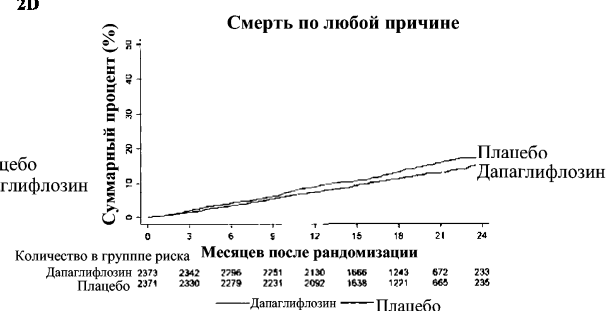
2B



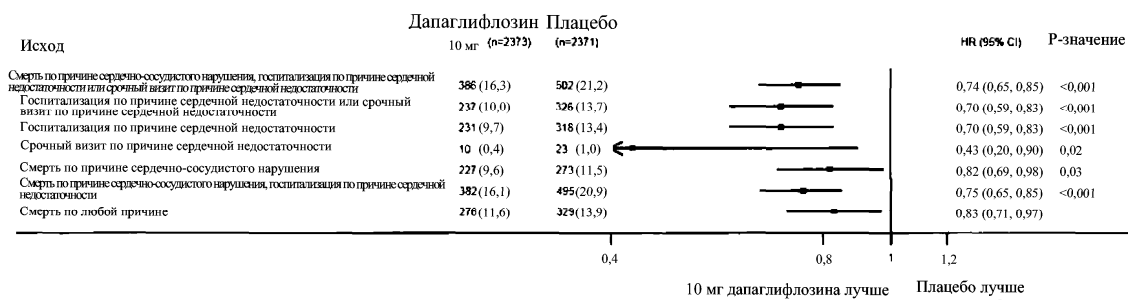
2C



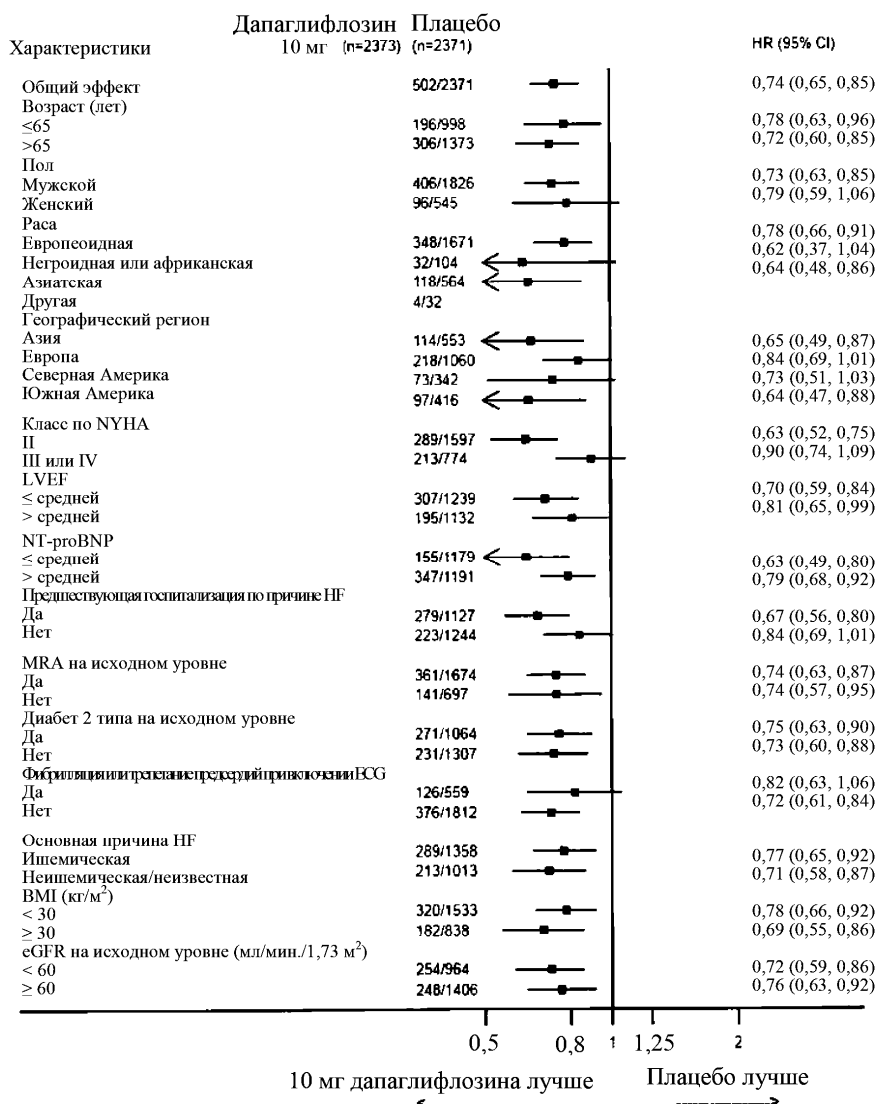
2D



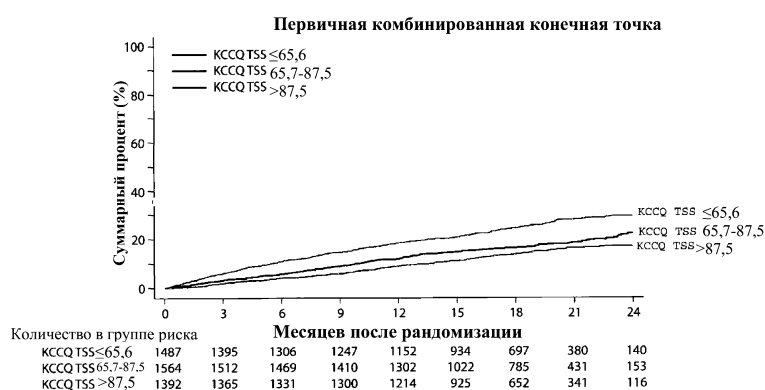
Фиг. 2A-2D



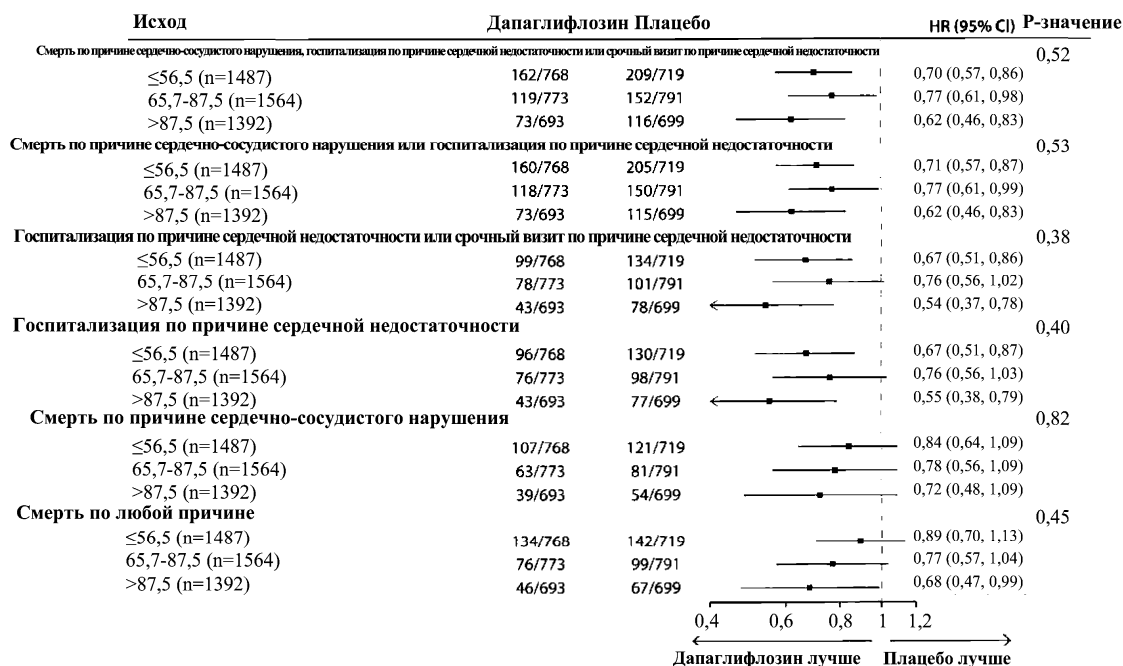
Фиг. 3



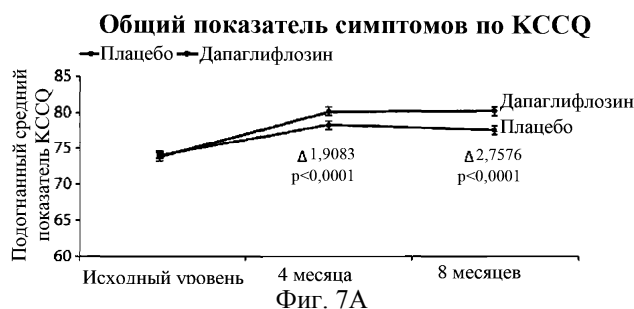
Фиг. 4



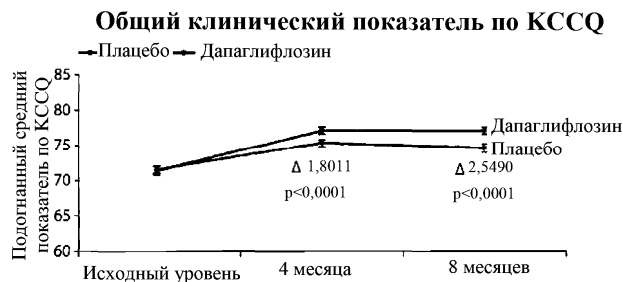
Фиг. 5



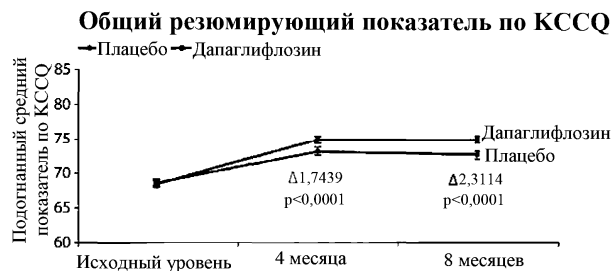
Фиг. 6



Фиг. 7А

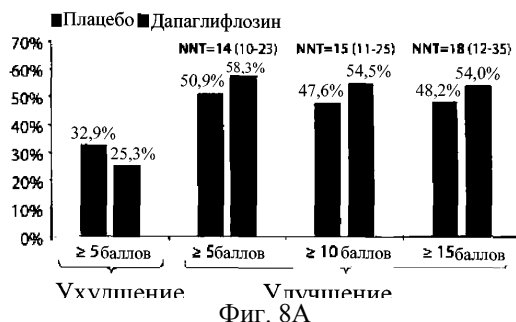


Фиг. 7В

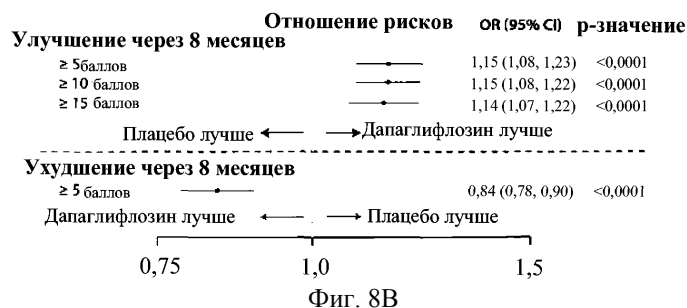


Фиг. 7С

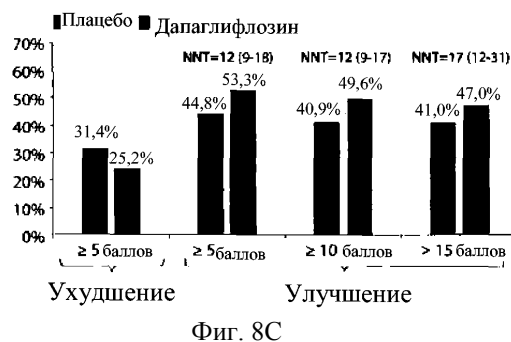
Общий показатель симптомов по КССQ



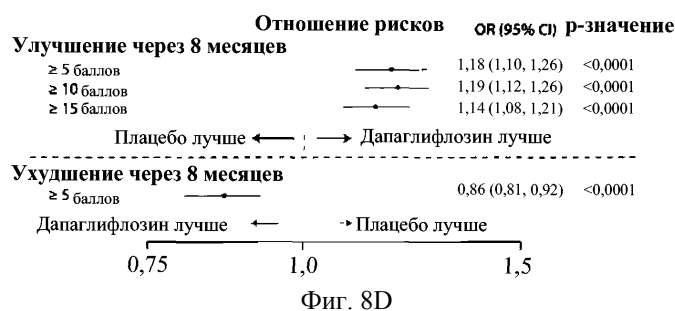
Общий показатель симптомов по КССQ



Общий клинический показатель по КССQ

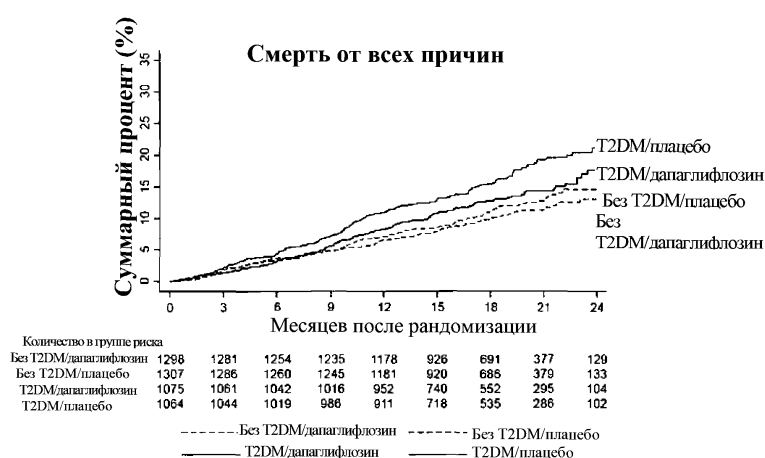


Общий клинический показатель по КССQ



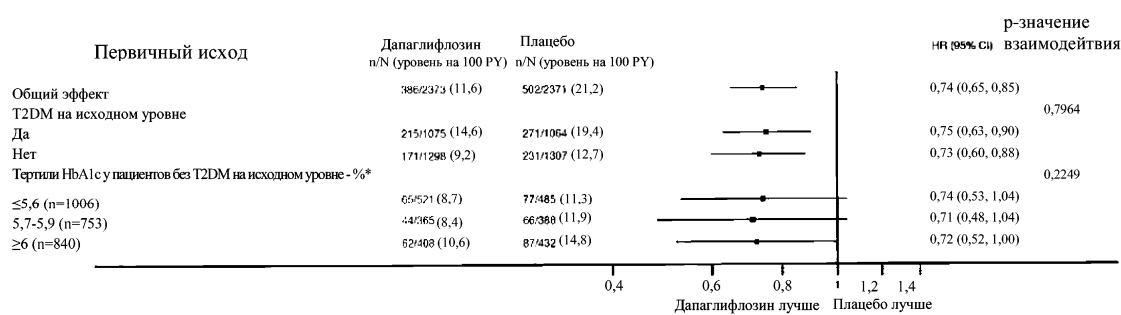


Фиг. 9С



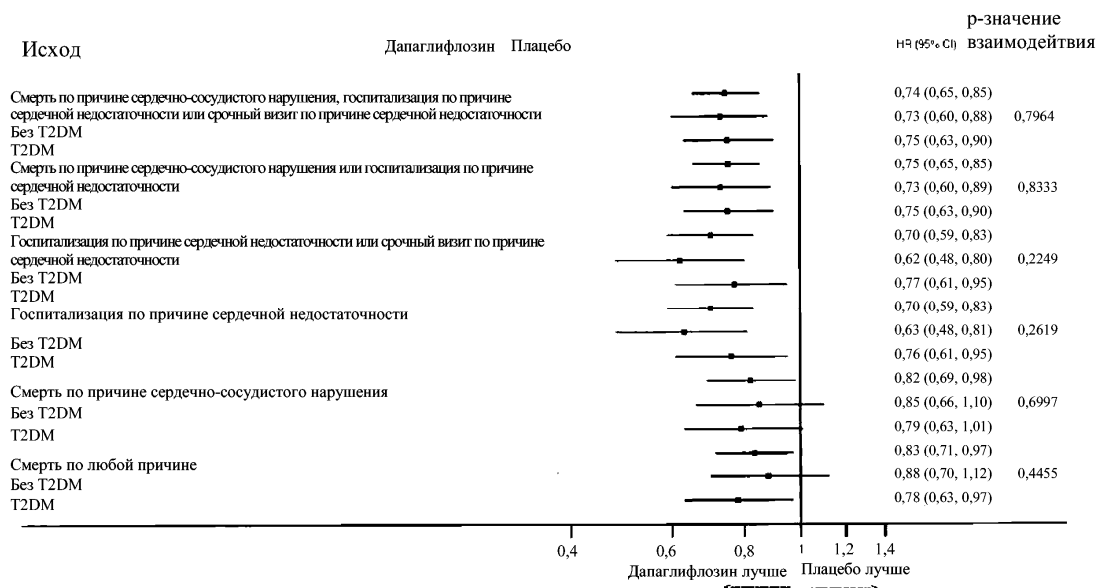
Фиг. 9D

Эффект дапаглифлозина в отношении первичной конечной точки у пациентов с диабетом или без него и в соответствии с уровнем гликированного гемоглобина у пациентов без диабета



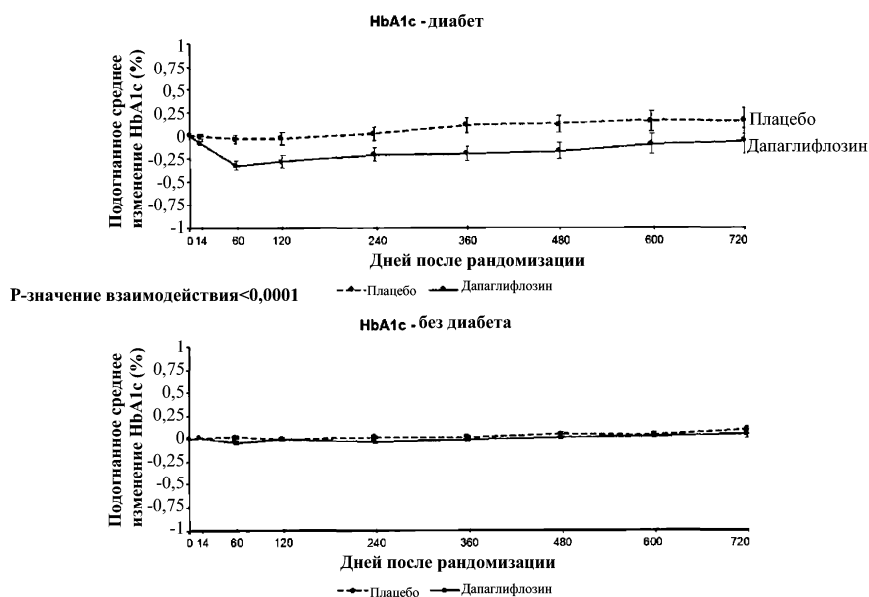
Фиг. 10А

Эффект дапаглифлозина по сравнению с плацебо в отношении предварительно определенного первичного и вторичного комбинированных исходов, их компонентов и смертности от всех причин, в соответствии со статусом диабета на исходном уровне

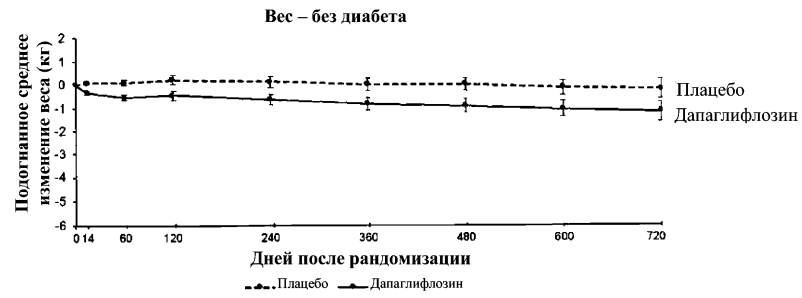
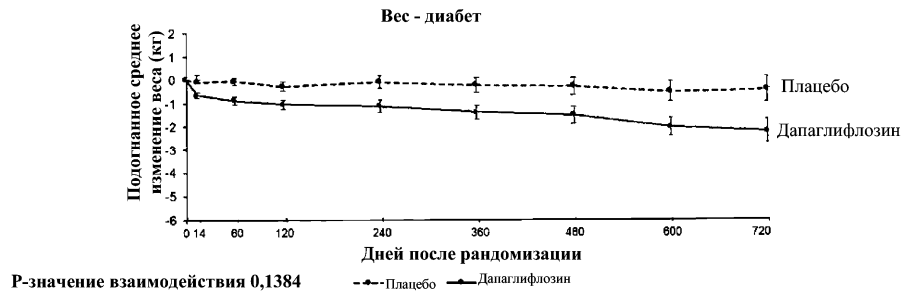


Фиг. 10В

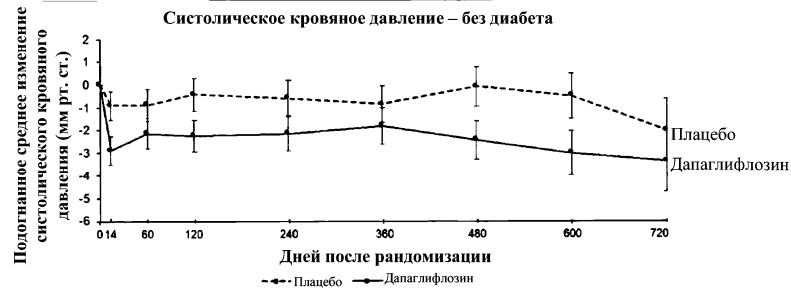
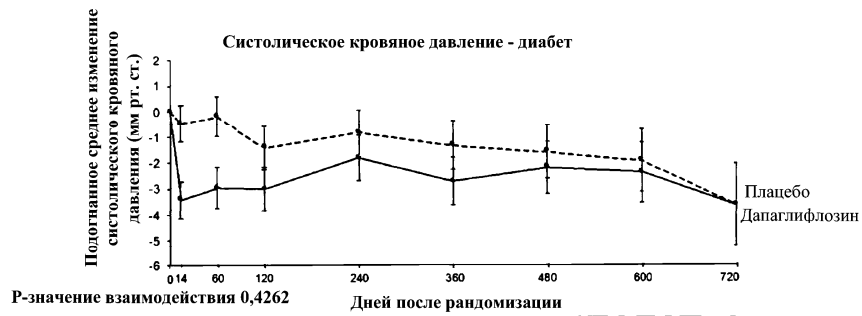
Эффект дапаглифлозина по сравнению с плацебо в отношении лабораторных показателей, систолического артериального давления и веса в соответствии со статусом диабета



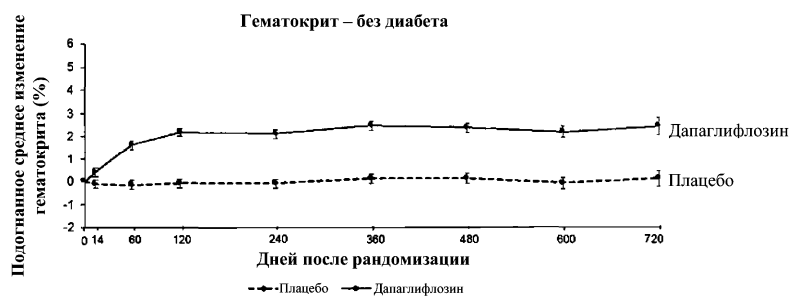
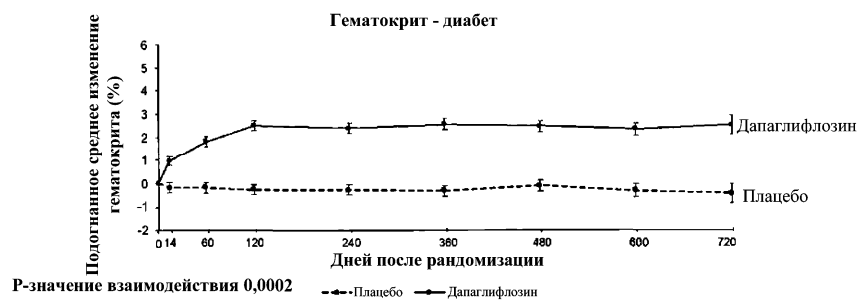
Фиг. 11А



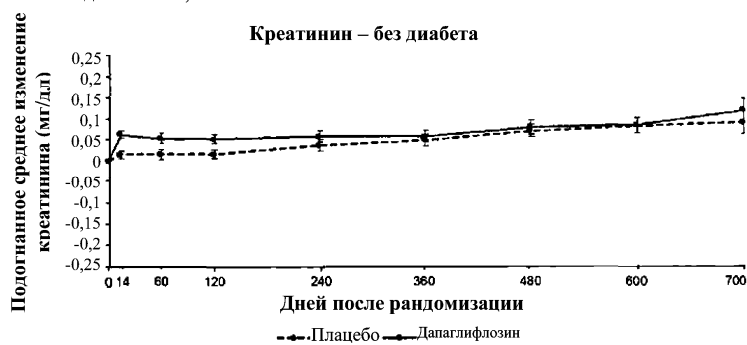
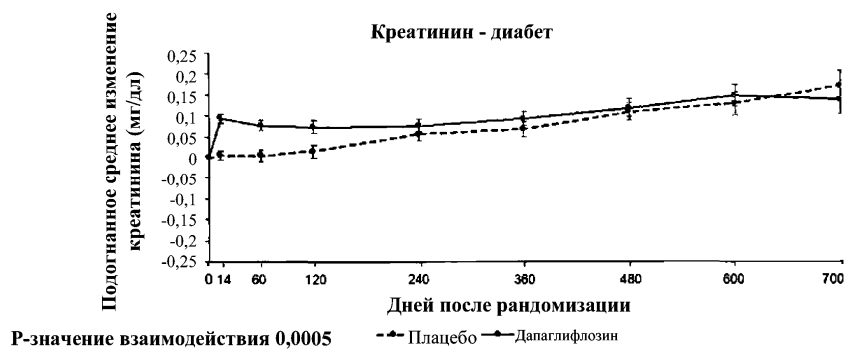
Фиг. 11В



Фиг. 11С

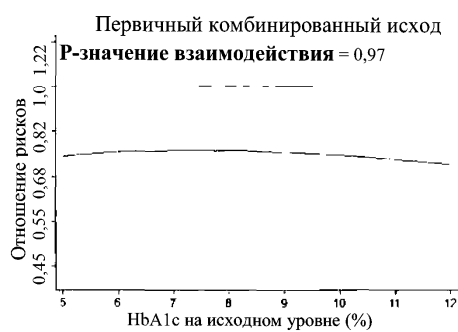


Фиг. 11D

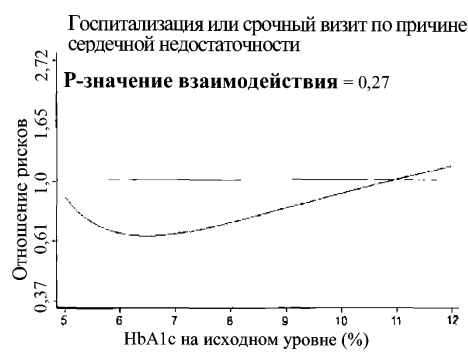


Фиг. 11E

Исходы в соответствии с исходным уровнем гликированного гемоглобина (в качестве непрерывной переменной)



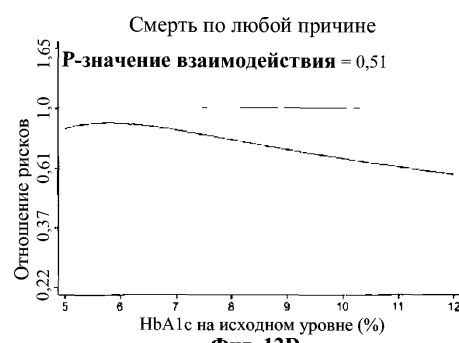
Фиг. 12А



Фиг. 12В



Фиг. 12С



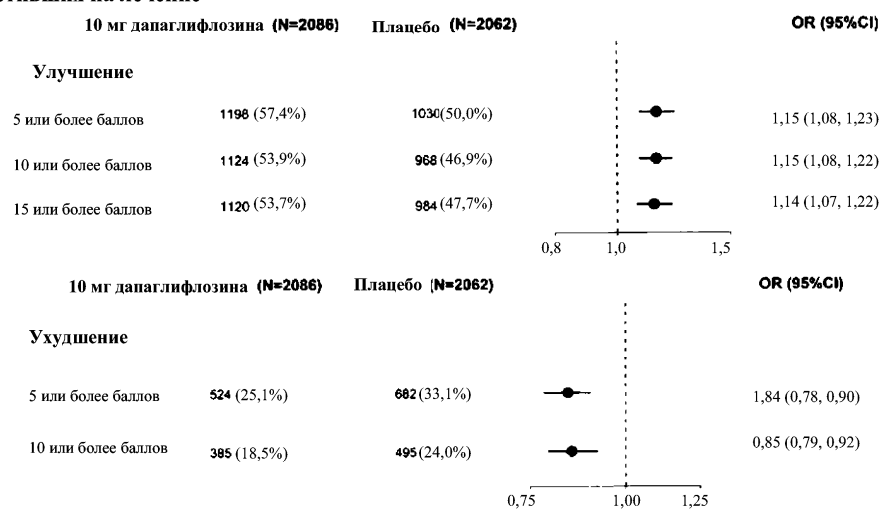
Фиг. 12D

Фиг. 12А-12D

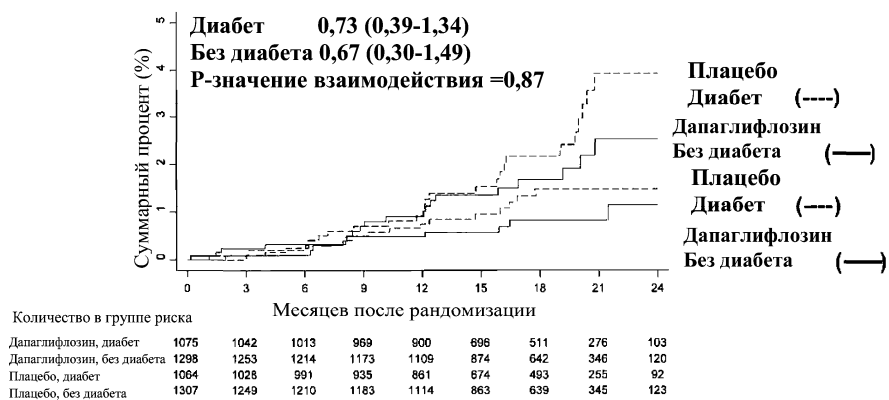
Постоянная польза в отношении симптомов независимо от пороговых показателей по KCCQ-TSS, 8 месяцев

Анализ данных пациентов, ответивших на лечение

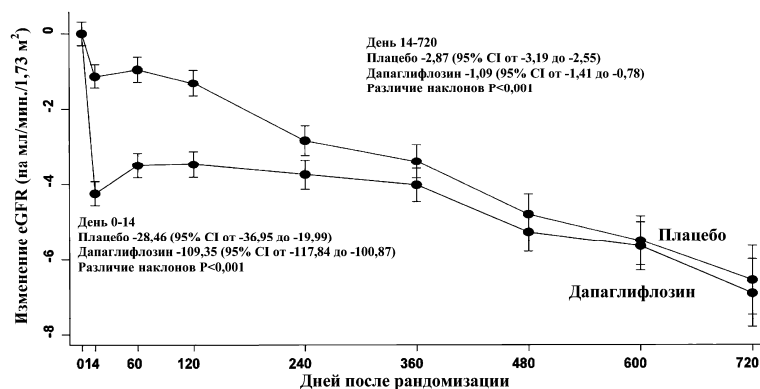
Соотношение побед KCCQ-TSS = 1,18 (CI 1,11, 1,26), P<0,0001



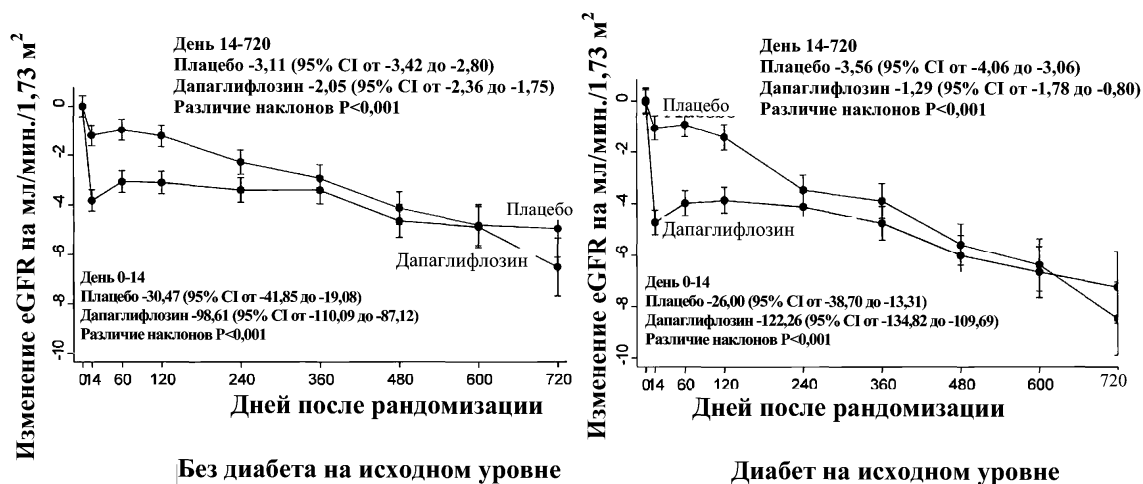
Фиг. 13



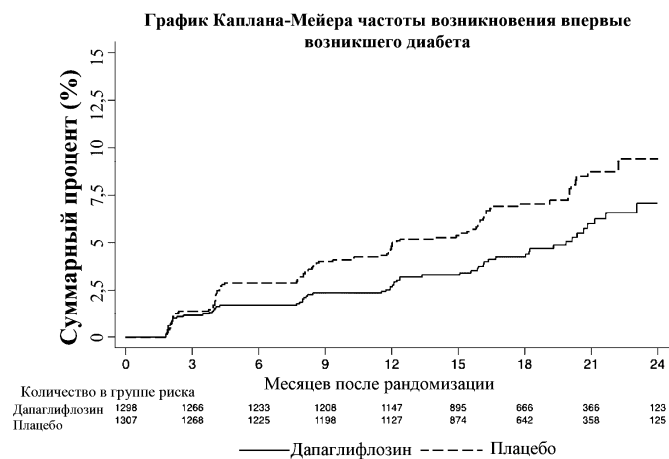
Фиг. 14



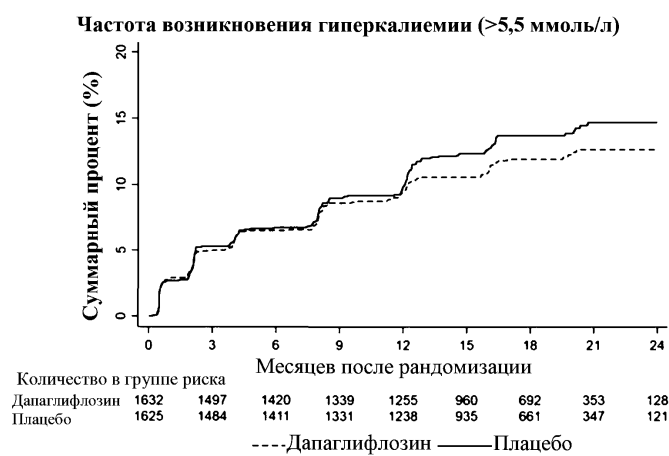
Фиг. 15



Фиг. 16



Фиг. 17



Фиг. 18А



Фиг. 18В



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2