

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **042969**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.04.11

(21) Номер заявки
201892048

(22) Дата подачи заявки
2017.03.13

(51) Int. Cl. **A61K 31/7048** (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61P 9/04 (2006.01)

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ ЭМПАГЛИФЛОЗИН, И ЕЕ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) **62/309,008; 62/420,062**

(32) **2016.03.16; 2016.11.10**

(33) **US**

(43) **2019.04.30**

(86) **PCT/EP2017/055767**

(87) **WO 2017/157816 2017.09.21**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**БЁРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ
ИНТЕРНАЦИОНАЛЬ ГМБХ (DE)**

(72) Изобретатель:
**Брёдль Ули (DE), Сальсали Афшин
(US), Вёрле Ханс-Йюрген (DE)**

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

(56) **WO-A1-2014170383**

FITCHETT DAVID ET AL.: "Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME (R) trial", EUROPEAN HEART JOURNAL, vol. 37, no. 19, 26 January 2016 (2016-01-26), pages 1526-1534, XP002769965, page 1528, right-hand column - page 1532

ZINMAN BERNARD ET AL.: "Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes", NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE, vol. 373, no. 22, November 2015 (2015-11), pages 2117-2128, XP002769966, page 2120, right-hand column - page 2122

WO-A1-2014161918

WO-A1-2011039107

PHAM DAVID ET AL.: "Impact of empagliflozin in patients with diabetes and heart failure", TRENDS IN CARDIOVASCULAR MEDICINE, ELSEVIER SCIENCE, NEW YORK, NY, US, vol. 27, no. 2, 4 August 2016 (2016-08-04), pages 144-151, XP029886586, ISSN: 1050-1738, DOI: 10.1016/J.TCM.2016.07.008 page 146 - page 149

(57) Настоящее изобретение относится к способам предотвращения или лечения острой или хронической сердечной недостаточности и снижения риска смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, госпитализации в связи с сердечной недостаточностью и других состояний у пациентов с сохраненной или уменьшенной фракцией выброса путем введения эмпаглифлозина пациенту.

B1**042969****042969****B1**

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к способам лечения хронической сердечной недостаточности, снижения риска смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, снижения риска госпитализации в связи с сердечной недостаточностью, снижения смертности по любой причине, снижения риска госпитализации по любой причине, снижения риска впервые развившейся фибрилляции предсердий и улучшения качества жизни, обусловленного состоянием здоровья и/или функциональной возможности, у пациента с хронической сердечной недостаточностью. Настоящее изобретение также относится к способам лечения, предотвращения, защиты от, снижения риска или замедления возникновения острой сердечной недостаточности, включая острую декомпенсированную сердечную недостаточность. Кроме того, настоящее изобретение относится к способам улучшения функции почек и лечения или предотвращения определенных почечных состояний и заболеваний у пациента с хронической сердечной недостаточностью. Настоящее изобретение дополнительно относится к эмплаглифлозину для применения в способах лечения и/или предотвращения определенных заболеваний или нарушений или снижения риска или замедления возникновения определенных заболеваний или нарушений у пациента с хронической сердечной недостаточностью.

Предшествующий уровень техники

Сердечная недостаточность (HF) представляет собой клинический синдром, обусловленный неспособностью сердца обеспечивать достаточное кровоснабжение или поддержанием достаточного кровоснабжения за счет повышенного давления наполнения левого желудочка (LV). Пациенты с сердечной недостаточностью (HF) сталкиваются с плохой диагностикой, и около 50% пациентов умирает от HF в течение 5 лет. Около 66% пациентов с HF являются пациентами без диабета. Итоговое распространение HF во всем мире составило 26 миллионов в 2013 г. В США, каждый год происходит более 1 миллиона госпитализаций в связи с HF. Существует значительная неудовлетворенная потребность лечения HF. Конечной целью лечения HF является предотвращение госпитализации и смертности, борьба с симптомами и улучшение качества жизни. Существует два типа HF: HF с уменьшенной (HFrEF) или сохраненной (HFpEF) фракцией выброса, тип HF с сохраненной фракцией выброса составляет 50% общего HF. Как HFrEF, так и HFpEF связаны с высокой заболеваемостью и смертностью. Существующие в настоящее время возможности лечения HFrEF основываются главным образом на введении бета-блокаторов, ACEi, ARB, ARNi, MRA и диуретиков. Несмотря на эти возможности, результаты лечения остаются субоптимальными. В настоящее время не существует эффективного лечения, предназначенного для HFpEF, а лечение сфокусировано на симптоматической терапии и на сопутствующих заболеваниях.

Следовательно, существует насущная медицинская потребность в способах лечения хронической сердечной недостаточности, в особенности у пациентов с HFrEF или HFpEF, с хорошей эффективностью, по отношению к свойствам, модифицирующим заболевания и по отношению к уменьшению риска смертности или госпитализации, и в то же время, проявляя хороший профиль безопасности.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к способу лечения, предотвращения, защиты от или замедления возникновения хронической сердечной недостаточности у пациента, который в этом нуждается, включающему введение эмплаглифлозина пациенту.

Настоящее изобретение также относится к способу снижения риска смерти по причине сердечно-сосудистой патологии у пациента с хронической сердечной недостаточностью, который включает введение эмплаглифлозина пациенту.

Дополнительно настоящее изобретение относится к способу снижения риска госпитализации (первой и повторной) в связи с сердечной недостаточностью у пациента с хронической сердечной недостаточностью, который включает введение эмплаглифлозина пациенту.

Кроме того, настоящее изобретение относится к способу снижения смертности по любой причине у пациента с хронической сердечной недостаточностью, который включает введение эмплаглифлозина пациенту.

Кроме того, настоящее изобретение относится к способу снижения риска госпитализации по любой причине у пациента с хронической сердечной недостаточностью, который включает введение эмплаглифлозина пациенту.

Настоящее изобретение также относится к способу снижения риска впервые развившейся фибрилляции предсердий у пациента с хронической сердечной недостаточностью, который включает введение эмплаглифлозина пациенту.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения, предотвращения, защиты от, снижения риска или замедления возникновения острой сердечной недостаточности у пациента, который в этом нуждается, который включает введение эмплаглифлозина пациенту.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения, предотвращения, защиты от, снижения риска или замедления возникновения острой декомпенсированной сердечной недостаточности (ADHF) у пациента с хронической сердечной недостаточностью, который включает введение эмплаглифлозина пациенту.

Настоящее изобретение также относится к способу предотвращения, замедления или обращения

прогрессирования макроальбинурии у пациента с хронической сердечной недостаточностью, включающий введение эмпаглифлозина пациенту.

Настоящее изобретение также относится к способу улучшения функции почек или защиты почек у пациента с хронической сердечной недостаточностью, включающий введение эмпаглифлозина пациенту.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения, предотвращения, защиты от, уменьшения риска, замедления возникновения и/или замедления прогрессирования хронической почечной недостаточности у пациента с хронической сердечной недостаточностью, который включает введение эмпаглифлозина пациенту.

Настоящее изобретение также относится к способу улучшения качества жизни, обусловленного состоянием здоровья, и/или функциональной возможности у пациента с хронической сердечной недостаточностью, который включает введение эмпаглифлозина пациенту.

Настоящее изобретение дополнительно обеспечивает эмпаглифлозин или фармацевтическую композицию, содержащую эмпаглифлозин, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими терапевтическими веществами для применения в качестве лекарственного средства в любом из способов, описанных в настоящей заявке.

Настоящее изобретение дополнительно обеспечивает эмпаглифлозин или фармацевтическую композицию, содержащую эмпаглифлозин, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими терапевтическими веществами для применения в способе лечения, предотвращения или снижения риска любого из заболеваний или состояний, описанных в настоящей заявке.

Настоящее изобретение дополнительно обеспечивает эмпаглифлозин или фармацевтическую композицию, содержащую эмпаглифлозин, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими терапевтическими веществами для применения для приготовления лекарственного средства для применения в любом из способов, описанных в настоящей заявке.

В одном варианте осуществления, настоящее изобретение обеспечивает способ лечения, включающий:

- а) идентификацию пациента, нуждающегося в лечении хронической сердечной недостаточности; и
- б) введение эмпаглифлозина указанному пациенту.

В одном варианте осуществления, настоящее изобретение обеспечивает способ лечения хронической сердечной недостаточности у пациента, включающий:

- а) определение симптомов в соответствии с NYHA классификацией у пациента;

б) идентификацию, что пациент имеет хроническую сердечную недостаточность в соответствии с NYHA классом I;

- в) введение пациенту эмпаглифлозина.

В одном варианте осуществления, настоящее изобретение обеспечивает способ лечения хронической сердечной недостаточности у пациента, включающий:

- а) определение симптомов в соответствии с NYHA классификацией у пациента;

б) идентификацию, что пациент имеет хроническую сердечную недостаточность в соответствии с NYHA классом II;

- в) введение пациенту эмпаглифлозина.

В одном варианте осуществления, настоящее изобретение обеспечивает способ лечения хронической сердечной недостаточности у пациента, включающий:

- а) определение симптомов в соответствии с NYHA классификацией у пациента;

б) идентификацию, что пациент имеет хроническую сердечную недостаточность в соответствии с NYHA классом III;

- в) введение пациенту эмпаглифлозина.

В одном варианте осуществления, настоящее изобретение обеспечивает способ лечения хронической сердечной недостаточности у пациента, включающий:

- а) определение симптомов в соответствии с NYHA классификацией у пациента;

б) идентификацию, что пациент имеет хроническую сердечную недостаточность в соответствии с NYHA классом IV;

- в) введение пациенту эмпаглифлозина.

В одном варианте осуществления, настоящее изобретение обеспечивает способ лечения хронической сердечной недостаточности у пациента, включающий:

- а) определение фракции выброса пациента;

- б) идентификацию, что пациент имеет фракцию выброса, равную или меньше чем 40%;

- в) введение пациенту эмпаглифлозина.

В одном варианте осуществления, настоящее изобретение обеспечивает способ лечения хронической сердечной недостаточности у пациента, включающий:

- а) определение симптомов в соответствии с NYHA классификацией у пациента;

- б) определение фракции выброса пациента;

в) идентификацию, что пациент имеет хроническую сердечную недостаточность в соответствии с NYHA классом I и имеет фракцию выброса, равную или меньше чем 40%;

- г) введение пациенту эмпаглифлозина.

В одном варианте осуществления, настоящее изобретение обеспечивает способ лечения хронической сердечной недостаточности у пациента, включающий:

- а) определение симптомов в соответствии с NYHA классификацией у пациента;
- б) определение фракции выброса пациента;
- в) идентификацию, что пациент имеет хроническую сердечную недостаточность в соответствии с NYHA классом II, III или IV и имеет фракцию выброса, равную или меньше чем 40%;
- г) введение пациенту эмплаглифлозина.

В одном варианте осуществления, настоящее изобретение обеспечивает способ лечения хронической сердечной недостаточности у пациента, включающий:

- а) определение симптомов в соответствии с NYHA классификацией у пациента;
- б) определение фракции выброса пациента;
- в) идентификацию, что пациент имеет хроническую сердечную недостаточность в соответствии с NYHA классом I и имеет фракцию выброса больше, чем 40%, в особенности больше чем 50%;
- г) введение пациенту эмплаглифлозина.

В одном варианте осуществления, настоящее изобретение обеспечивает способ лечения хронической сердечной недостаточности у пациента, включающий:

- а) определение симптомов в соответствии с NYHA классификацией у пациента;
- б) определение фракции выброса пациента;
- в) идентификацию, что пациент имеет хроническую сердечную недостаточность в соответствии с NYHA классом II, III или IV и имеет фракцию выброса больше чем 40%, в особенности больше чем 50%;
- г) введение пациенту эмплаглифлозина.

В одном варианте осуществления, настоящее изобретение обеспечивает способ лечения хронической сердечной недостаточности у пациента, включающий:

- а) определение симптомов в соответствии с NYHA классификацией у пациента;
- б) определение фракции выброса пациента;
- в) определение BNP или NT-proBNP значения у пациента;
- г) идентификацию, что пациент имеет хроническую сердечную недостаточность в соответствии с NYHA классом I и имеет фракцию выброса, равную или меньше чем 40%, в особенности больше чем 50%, и имеет повышенное BNP или NT-proBNP значение;
- д) введение пациенту эмплаглифлозина.

В одном варианте осуществления, настоящее изобретение обеспечивает способ лечения хронической сердечной недостаточности у пациента, включающий:

- а) определение симптомов в соответствии с NYHA классификацией у пациента;
- б) определение фракции выброса пациента;
- в) определение BNP или NT-proBNP значения у пациента;
- г) идентификацию, что пациент имеет хроническую сердечную недостаточность в соответствии с NYHA классом II, III или IV и имеет фракцию выброса, равную или меньше, чем 40%, в особенности больше, чем 50%, и имеет повышенное BNP или NT-proBNP значение;
- д) введение пациенту эмплаглифлозина.

В соответствии с этим вариантом осуществления, повышенное BNP или NT-proBNP значение, в особенности, представляет собой BNP значение, равное или больше, чем 150 пг/мл, или NT-proBNP значение, равное или больше, чем 600 пг/мл. Кроме того в соответствии с этим вариантом осуществления, повышенное BNP или NT-proBNP значение, в особенности, представляет собой BNP значение, равное или больше, чем 100 пг/мл, или NT-proBNP значение, равное или больше, чем 400 пг/мл, если пациент был госпитализирован в связи с сердечной недостаточностью в течение последних 9 месяцев. В способах в соответствии с настоящим изобретением эмплаглифлозин необязательно вводят в комбинации с одним или несколькими другими терапевтическими веществами пациенту.

Дальнейшие аспекты настоящего изобретения становятся понятными для квалифицированного специалиста в данной области техники на основании описания, представленного выше и далее в настоящей заявке, и последующих примеров.

Определения

Термин "активный компонент" фармацевтической композиции в соответствии с настоящим изобретением обозначает SGLT2 ингибитор эмплаглифлозин в соответствии с настоящим изобретением. "Активный компонент также иногда в настоящей заявке обозначается как "активное вещество".

Термин "индекс массы тела" или "BMI" пациента-человека определяется как вес в килограммах, разделенный на квадрат роста в метрах, таким образом, что BMI имеет единицы кг/м².

Термин "избыточный вес" определяется как состояние, при котором индивидум имеет BMI больше, чем или 25 кг/м², и меньше, чем 30 кг/м². Термины "избыточный вес" и "предожирение" используются взаимозаменяемо.

Термины "ожирение" или "быть полным" и подобные определяются как состояние, при котором индивидум имеет BMI, равное или больше, чем 30 кг/м². В соответствии с определением ВОЗ, термин ожирение может быть классифицирован следующим образом: термин "ожирение I класса" представляет

собой состояние, при котором BMI равно или больше чем 30 кг/м^2 , но ниже 35 кг/м^2 ; термин "ожирение II класса" представляет собой состояние, при котором BMI равно или больше чем 35 кг/м^2 , но ниже 40 кг/м^2 ; термин "ожирение III класса" представляет собой состояние, при котором BMI равно или больше чем 40 кг/м^2 .

Показатели ожирения включают, в частности экзогенное ожирение, гиперинсулинемическое ожирение, гиперплазматическое ожирение, гиперфизеальная тучность, гипоплазматическое ожирение, гипотиреоидное ожирение, гипоталамическое ожирение, симптоматическое ожирение, младенческое ожирение, ожирение верхней части туловища, алиментарное ожирение, гипогонадное ожирение, центральное ожирение, висцеральное ожирение, абдоминальное ожирение.

Термин "висцеральное ожирение" определяется как состояние, при котором соотношение окружностей талии и бедер больше или равно 1,0 у мужчин и 0,8 у женщин. Оно определяет риск резистентности к инсулину и развития преддиабета.

Термин "абдоминальное ожирение" обычно определяется как состояние, при котором окружность талии равна >40 дюймов или 102 см у мужчин и равна >35 дюймов или 94 см у женщин. По отношению к японской этнической принадлежности или пациентам из Японии абдоминальное ожирение может быть определено как окружность талии ≥ 85 см у мужчин и ≥ 90 см у женщин (см., например, Исследовательский комитет для диагностики метаболического синдрома в Японии).

Термин "эугликемия" определяется как состояние, при котором субъект имеет концентрацию глюкозы натощак в крови в пределах нормы, больше, чем 70 мг/дл (3,89 ммоль/л) и меньше, чем 100 мг/дл (5,6 ммоль/л). Слово "натощак" имеет общепринятое значение в качестве медицинского термина.

Термин "гипергликемия" определяется как состояние, при котором субъект имеет концентрацию глюкозы натощак в крови выше нормального интервала, больше, чем 100 мг/дл (5,6 ммоль/л). Слово "натощак" имеет общепринятое значение в качестве медицинского термина.

Термин "гипогликемия" определяется как состояние, при котором субъект имеет концентрацию глюкозы в крови ниже нормального интервала, в частности, ниже 70 мг/дл (3,89 ммоль/л).

Термин "гипергликемия после приема пищи" определяется как состояние, при котором у субъекта через 2 часа после приема пищи концентрация глюкозы в крови или концентрация в сыворотке больше, чем 200 мг/дл (11,11 ммоль/л).

Термин "нарушение уровня глюкозы натощак" или "IFG" определяется как состояние, при котором субъект имеет концентрацию глюкозы натощак в крови или концентрацию глюкозы в сыворотке натощак в диапазоне от 100 до 125 мг/дл (то есть от 5,6 до 6,9 ммоль/л), в особенности, больше, чем 110 мг/дл и меньше, чем 126 мг/дл (7,00 ммоль/л). Субъект с "нормальным уровнем глюкозы" имеет концентрацию глюкозы натощак меньше, чем 100 мг/дл, то есть меньше, чем 5,6 ммоль/л.

Термин "нарушение толерантности к глюкозе" или "IGT" определяется как состояние, при котором у субъекта через 2 часа после приема пищи концентрация глюкозы в крови или концентрация в сыворотке больше, чем 140 мг/дл (7,78 ммоль/л) и меньше, чем 200 мг/дл (11,11 ммоль/л). Аномальная толерантность к глюкозе, то есть через 2 ч после приема пищи концентрация глюкозы в крови или концентрация глюкозы в сыворотке можно измерять в виде уровня сахара в крови в мг глюкозы на дл плазмы через 2 ч после приема 75 г глюкозы после еды. Субъект с "нормальной толерантностью к глюкозе" имеет через 2 ч после приема пищи концентрацию глюкозы в крови или концентрацию глюкозы в сыворотке меньше, чем 140 мг/дл (7,78 ммоль/л).

Термин "гиперинсулинемия" определяется как состояние, при котором субъект с резистентностью к инсулину, с или без эугликемии, имеет концентрацию инсулина в сыворотке или плазме натощак или после приема пищи повышенную выше такого уровня нормальных, тощих индивидуумов без резистентности к инсулину, имеющих соотношение окружностей талии и бедер $<1,0$ (для мужчин) или $<0,8$ (для женщин).

Термины "инсулин-сенситизация", "улучшение резистентности к инсулину" или "снижение резистентности к инсулину" являются синонимами и используются взаимозаменяемо.

Термин "резистентность к инсулину" определяется как состояние, при котором требуются уровни циркулирующего инсулина в избытке по отношению к нормальному ответу на нагрузку глюкозой для поддержания эугликемического состояния (Ford ES, et al. JAMA. (2002) 287:356-9). Способ определения резистентности к инсулину представляет собой эугликемический-гиперинсулинемический фиксирующий тест. Соотношение инсулина к глюкозе определяют в объеме комбинированной техники инфузии инсулин-глюкоза. Резистентность к инсулину устанавливают, если абсорбция глюкозы находится ниже 25-го перцентиля фонового для исследуемой популяции (определение ВОЗ). Значительно менее трудоемкими, чем фиксирующий тест, являются так называемые минимальные модели, в которых, при осуществлении внутривенного теста на толерантность к глюкозе, концентрацию инсулина и глюкозы в крови измеряют в фиксированные временные интервалы и на основании этих значений рассчитывают резистентность к инсулину. При использовании этого способа, не представляется возможным различить гепатическую и периферическую резистентность к инсулину.

Кроме того, резистентность к инсулину, ответ пациента с резистентностью к инсулину на лечение, чувствительность к инсулину и гиперинсулинемия может быть количественно измерена путем оценива-

ния "гомеостатическая модель оценки резистентности к инсулину (HOMA-IR)" шкалы, достоверного индикатора резистентности к инсулину (Katsuki A, et al. Diabetes Care 2001; 24: 362-5). Дальнейшая ссылка приводится на способы определения HOMA-индекса чувствительности к инсулину (Matthews и др., Diabetologia 1985, 28: 412-19), соотношение интактного проинсулина к инсулину (Forst и др., Diabetes 2003, 52(Suppl,1): A459) и зугликемического клэмп-метода. Дополнительно, за уровнями адипонектина в плазме можно мониторить в качестве потенциального суррогата чувствительности к инсулину. Оценку резистентности к инсулину согласно гомеостатической модели оценки (HOMA)-IR шкалы осуществляют согласно формуле (Galvin P, et al. Diabet Med 1992;9:921-8):

$$\text{HOMA-IR} = [\text{инсулин в сыворотке натощак (мкЕд/мл)}] \times [\text{концентрация глюкозы в плазме натощак (ммоль/л)/22,5}]$$

Резистентность к инсулину может быть подтверждена у этих индивидуумов путем расчета HOMA-IR шкалы. Для целей настоящего изобретения, резистентность к инсулину определяется как клиническое состояние, при котором индивидуум имеет HOMA-IR шкалу $>4,0$ или HOMA-IR шкалу выше верхнего предела нормы, как определяется в осуществляемых в лабораторных условиях анализах глюкозы и инсулина.

Как правило, в обычной клинической практике используют другие параметры для оценки резистентности к инсулину. Предпочтительно, используют концентрацию триглицеридов у пациента, например, поскольку повышенные уровни триглицеридов существенно коррелируют с наличием резистентности к инсулину.

Особь, которые, вероятно, имеют резистентность к инсулину, представляют собой те особы, которые имеют два или больше следующих признаков: 1) избыточный вес или ожирение, 2) высокое кровяное давление, 3) гиперлипидемию, 4) один или несколько родственников первой степени родства с диагнозом IGT или IFG или диабет 2 типа.

Пациенты с предрасположенностью развития IGT или IFG или диабета 2 типа представляют собой тех пациентов, которые имеют зугликемию с гиперинсулинемией и являются, по определению, резистентными к инсулину. Типичный пациент с резистентностью к инсулину обычно имеет избыточный вес или ожирение. Если можно обнаружить резистентность к инсулину, то это является особенно существенным показанием наличия преддиабета. Следовательно, может возникнуть такая ситуация, что для поддержания гомеостаза глюкозы особь нуждается в 2-3 раза большем уровне инсулина по сравнению со здоровой особью, и это не приводит к каким-либо клиническим симптомам.

"Преддиабет" представляет собой общий термин, который относится к промежуточной стадии в интервале нормальная толерантность к глюкозе (NGT) и явный сахарный диабет 2 типа (T2DM), также обозначается как промежуточная гипергликемия. Следовательно, в одном аспекте настоящего изобретения, "преддиабет" диагностируется у индивидуума, если HbA1c составляет больше или равно 5,7% и меньше, чем 6,5%. В соответствии с другим аспектом настоящего изобретения, "преддиабет" представляет 3 группы индивидуумов, тех, у которых только нарушение толерантности к глюкозе (IGT), тех, у которых только нарушение глюкозы натощак (IFG) или тех, у которых оба IGT и IFG. IGT и IFG обычно имеют отличающиеся патофизиологические этиологии, тем не менее, также может существовать смешанное состояние с характерными признаками обоих патологий у пациентов. Следовательно, в другом аспекте настоящего изобретения пациент, у которого диагностировано наличие "преддиабета" представляет собой индивидуума с диагностированным IGT или диагностированным IFG или диагностированным обоими IGT и IFG. Согласно определению Американской диабетической ассоциации (ADA) и в контексте аспекта настоящего изобретения пациент, у которого диагностировано наличие "преддиабета" представляет собой индивидуума с

а) концентрацией глюкозы в плазме натощак (FPG) <100 мг/дл [1 мг/дл = $0,05555$ ммоль/л] и 2-часовой концентрацией глюкозы в плазме (PG), измеренной с помощью 75-г орального теста толерантности к глюкозе (OGTT), находящейся в диапазоне ≥ 140 мг/дл и <200 мг/дл (то есть IGT); или

б) концентрацией глюкозы в плазме натощак (FPG) в диапазоне ≥ 100 мг/дл и <126 мг/дл и 2-часовой концентрацией глюкозы в плазме (PG), измеренной с помощью 75-г орального теста толерантности к глюкозе (OGTT) <140 мг/дл (то есть IFG); или

в) концентрацией глюкозы в плазме натощак (FPG) в диапазоне ≥ 100 мг/дл и <126 мг/дл и 2-часовой концентрацией глюкозы в плазме (PG), измеренной с помощью 75-г орального теста толерантности к глюкозе (OGTT), находящейся в диапазоне ≥ 140 мг/дл и <200 мг/дл (то есть оба IGT и IFG).

Пациенты с "преддиабетом" являются индивидуумами, которые предрасположены к развитию диабета 2 типа. Преддиабет расширяет определение IGT для включения индивидуумов с уровнем глюкозы натощак в пределах выше диапазона нормы ≥ 100 мг/дл (J. B. Meigs, et al. Diabetes 2003; 52:1475-1484). Научные и медицинские основания для идентификации преддиабета в качестве серьезного нарушения здоровья изложены в официальном заключении под заглавием "The Prevention or Delay of Type 2 Diabetes" изданном совместно Американской диабетической ассоциацией и Национальным институтом диабета, заболеваний пищеварительной системы и почек (Diabetes Care 2002; 25:742-749).

Способы исследования функционирования бета-клеток поджелудочной железы являются сходными со способами, описанными выше для чувствительности к инсулину, гиперинсулинемии или резистентно-

сти к инсулину: Улучшение функции бета-клеток можно измерить, например, путем определения НО-МА-индекса (оценка гомеостатической модели) для функции бета-клеток, НОМА-B, (Matthews и др., *Diabetologia* 1985, 28: 412-19), соотношения интактного проинсулина к инсулину (Forst и др., *Diabetes* 2003, 52(Suppl,1): A459), первой и второй фазы секреции инсулина после перорального теста толерантности к глюкозе или теста толерантности к пище (Stumvoll и др., *Diabetes care* 2000, 23: 295-301), секреции инсулин/С-пептида после перорального теста толерантности к глюкозе или теста толерантности к пище, или путем использования гипогликемического клэмп-исследования и/или минимального моделирования после часто отбираемого внутривенного теста толерантности к глюкозе (Stumvoll и др., *Eur J Clin Invest* 2001, 31: 380-81).

Термин "диабет 1 типа" определяется как состояние, при котором субъект имеет, в присутствии аутоиммунитета на бета-клетки поджелудочной железы или инсулин, уровни глюкозы натощак или концентрацию глюкозы в сыворотке больше, чем 125 мг/дл (6,94 ммоль/л). Если осуществляют тест толерантности к глюкозе, то уровень сахара в крови диабетика будет превышать 200 мг глюкозы на дл (11,1 ммоль/л) плазмы через 2 ч после приема 75 г глюкозы на голодный желудок, в присутствии аутоиммунитета на бета-клетки поджелудочной железы или инсулин. В тесте толерантности к глюкозе, 75 г глюкозы перорально вводят тестируемому пациенту через 10-12 ч натощак и записывают уровень сахара в крови сразу после приема глюкозы и через 1 и 2 ч после ее приема. Присутствие аутоиммунитета на бета-клетки поджелудочной железы можно наблюдать путем обнаружения циркулирующих аутоантител к островковым клеткам ("сахарный диабет типа 1А"), то есть по меньшей мере один из: GAD65 (декарбоксилаза-65 глутаминовой кислоты), ICA (цитоплазма островковых клеток), IA-2 (интрацитоплазматический домен тирозин-фосфатаза-подобного белка IA-2), ZnT8 (цинк-транспортер-8) или антиинсулин; или других признаков аутоиммунитета без присутствия типичных циркулирующих аутоантител (диабет типа 1В), то есть как обнаруживается путем биопсии или визуализации поджелудочной железы). Типично присутствует генетическая предрасположенность (например, HLA, INS VNTR и PTPN22), но это не всегда так.

Термин "сахарный диабет 2 типа" или "T2DM" определяется как состояние, при котором субъект имеет уровни глюкозы натощак или концентрацию глюкозы в сыворотке больше, чем 125 мг/дл (6,94 ммоль/л). Измерение значений глюкозы в крови является стандартной процедурой в общепринятом медицинском анализе. Если осуществляют тест толерантности к глюкозе, то уровень сахара в крови диабетика будет превышать 200 мг глюкозы на дл (11,1 ммоль/л) плазмы через 2 часа после приема 75 г глюкозы на голодный желудок. В тесте толерантности к глюкозе, вводят 75 г глюкозы перорально тестируемому пациенту через 10-12 натощак и записывают уровень сахара в крови сразу после приема глюкозы и через 1 и 2 ч после ее приема. У здорового субъекта, уровень сахара в крови после приема глюкозы будет находиться в диапазоне от 60 до 110 мг на дл плазмы, меньше, чем 200 мг на дл через 1 ч после приема глюкозы и меньше, чем 140 мг на дл через 2 ч. Если через 2 ч значение находится в диапазоне 140 и 200 мг, то это обозначается как аномальная толерантность к глюкозе.

Термин "поздняя стадия сахарного диабета 2 типа" включает пациентов с вторичной неэффективностью лекарственных средств, показаниями для инсулинотерапии и прогрессирования микро- и макрососудистых осложнений, например, диабетическая нефропатия, или ишемическая болезнь сердца (CHD).

Термин "LADA" ("латентный аутоиммунный диабет взрослых") относится к пациентам, которые имеют клинический диагноз диабет 2 типа, но у которых был обнаружен аутоиммунитет по отношению к бета-клеткам поджелудочной железы. Латентный аутоиммунный диабет взрослых (LADA) также известен как медленно прогрессирующий сахарный диабет 1 типа (T1DM), "мягкий" T1DM, инсулин-независимый 1 типа DM, 1 типа $1\frac{1}{2}$ DM, двойной диабет или антитело-положительный 2 типа DM (T2DM). LADA часто явно не определяют и, в отличие от T1DM, изредка или никогда не присутствует с существенной потерей веса и кетоацидоза вследствие быстрого прогрессирования поражения β -клеток.

Термин "HbA1c" относится к продукту неферментативной гликации В цепи гемоглобина. Это определение известно специалисту в данной области техники. При мониторинге лечения сахарного диабета, HbA1c значение является чрезвычайно важным. Так его продукция существенным образом зависит от уровня сахара в крови и жизни эритроцитов, HbA1c в значении "память сахара, содержащегося в крови" относится к среднему уровню сахара в крови за предшествующие 4-6 недель. Пациенты с диабетом, HbA1c значение у которых в обязательном порядке корректируется с помощью интенсивного лечения диабета (то есть <6,5% общего гемоглобина в образце), значительно лучше защищены от диабетической микроангиопатии. Например, метформин самостоятельно обеспечивает среднее улучшение для HbA1c значения у диабетиков порядка 1,0-1,5%. Это уменьшение HbA1c значения не является достаточным для всех диабетиков для достижения желательного целевого диапазона <7% или <6,5% и предпочтительно <6% HbA1c.

Термин "недостаточный гликемический контроль" или "неадекватный гликемический контроль" в объеме настоящего изобретения обозначает состояние, при котором у пациентов выявляются HbA1c значения выше 6,5%, в особенности выше 7,0%, еще более предпочтительно выше 7,5%, в особенности выше 8%.

"Метаболический синдром", также называемый "синдром Х" (при использовании в контексте метаболического нарушения), также называемый "дисметаболический синдром" представляет собой ком-

плекс синдромов с основной характерной особенностью резистентности к инсулину (Laaksonen DE, et al. Am J Epidemiol 2002;156:1070-7). В соответствии с нормативами ATP III/NCEP (Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) JAMA: Journal of the American Medical Association (2001) 285:2486-2497), диагностику метаболического синдрома проводят, если присутствуют три или больше следующих факторов.

1. Абдоминальное ожирение, определяемое как окружность талии >40 дюймов или 102 см у мужчин и >35 дюймов или 94 см у женщин; или по отношению к японской этнической принадлежности или пациентам из Японии определяемое как окружность талии ≥ 85 см у мужчин и ≥ 90 см у женщин.

2. Триглицериды: ≥ 150 мг/дл.

3. Холестерин-ЛПВП < 40 мг/дл у мужчин.

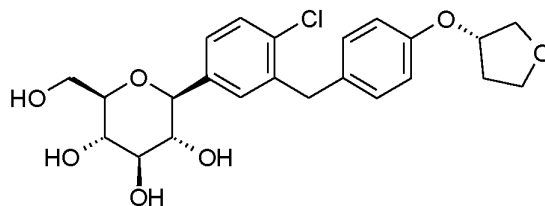
4. Кровяное давление $\geq 130/85$ мм рт.ст. (СКД ≥ 130 или ДКД ≥ 85).

5. Уровни глюкозы натощак ≥ 100 мг/дл.

NCEP определения были утверждены (Laaksonen DE, et al. Am J Epidemiol. (2002) 156:1070-7). Триглицериды и холестерин ЛПВП в крови также можно определить с помощью стандартных методов медицинского анализа и как описано, например, в Thomas L (Editor): "Labor und Diagnose", TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main, 2000.

В соответствии с обычно используемым определением, гипертония диагностируется, если систолическое кровяное давление (СКД) превышает значение 140 мм рт.ст. и диастолическое кровяное давление (ДКД) превышает значение 90 мм рт.ст. Если пациент страдает от проявлений диабета, то ему в настоящее время рекомендуют, чтобы систолическое кровяное давление было снижено до уровня ниже 130 мм рт.ст. и диастолическое кровяное давление было снижено ниже 80 мм рт.ст.

Термин "эмпаглифлозин" относится к SGLT2 ингибитору 1-хлор-4-(β -D-гликопираноз-1-ил)-2-[4-((S)-тетрагидрофуран-3-илокси)-бензол]-бензолу формулы



как описано, например, в WO 2005/092877. Способы синтеза описаны в литературе, например WO 06/120208 и WO 2011/039108. В соответствии с настоящим изобретением, подразумевается, что определение эмпаглифлозина также охватывает его гидраты, сольваты и его полиморфные формы, и его пролекарства. Благоприятная кристаллическая форма эмпаглифлозина описана в WO 2006/117359 и WO 2011/039107, которые таким образом полностью включены в настоящую заявку в качестве ссылки. Эта кристаллическая форма обладает хорошими свойствами растворимости, которые предоставляют возможность хорошей биодоступности SGLT2 ингибитора. Кроме того, кристаллическая форма является физико-химически стабильной, и, следовательно, обеспечивает хорошую стабильность при хранении фармацевтической композиции. Предпочтительные фармацевтические композиции, такие как твердые препараты для перорального введения, например таблетки, описаны в WO 2010/092126, которая таким образом полностью включена в настоящую заявку в качестве ссылки.

Термины "лечить" и "лечение" включает терапевтическое лечение пациентов, которые имеют уже сформировавшееся указанное состояние, в особенности, в явной форме. Терапевтическое лечение может представлять собой симптоматическое лечение для облегчения симптомов специфического показания или этиотропное лечение для реверсии или частичной реверсии состояний показания или для остановки или замедления прогрессирования заболевания. Таким образом, композиции и способы согласно настоящему изобретению можно использовать, например, в качестве терапевтического лечения в течение периода времени, а также в качестве хронической терапии.

Термины "профилактическое лечение", "превентивное лечение" и "предотвращение" используются взаимозаменяемо и охватывают лечение пациентов с риском развития состояния, указанного в настоящей заявке ранее, таким образом уменьшая указанный риск.

Термин "таблетка" включает таблетки без оболочки и таблетки с одной или несколькими оболочками. Кроме того, "термин" таблетка включает таблетки, имеющие один, два, три или даже более слоев и таблетки с оболочкой, нанесенной под давлением, где каждый из вышеуказанных типов таблеток может быть без или с одной или несколькими оболочками. Термин "таблетка" также включает мини, растворимые, жевательные, шипучие и перорально диспергируемые таблетки.

Термины "фармакопея" и "фармакопей" относятся к стандартным фармакопеям, таким как "USP 31-NF 26 through Second Supplement" (Фармакопейная конвенция Соединенных Штатов Америки, United States Pharmacopeial Convention) или "European Pharmacopoeia 6.3" (European Directorate for the Quality of Medicines and Health Care, 2000-2009).

Термин "хронической сердечной недостаточности" или "CHF" является синонимом для застойной сердечной недостаточности (CCF). Степень сердечной недостаточности может быть классифицирована в соответствии с функциональной классификацией Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (New York Heart Association (NYHA)) и охватывает NYHA классы I, II, III и IV. Хронической сердечной недостаточности может различаться в соответствии с поражением сократительной способности левого желудочка (сердечная недостаточность с уменьшенной фракцией выброса) или поражением способности сердца расслабляться (сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса).

Термин "HFrEF" относится к сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. HFrEF иногда также обозначается как "диастолическая сердечная недостаточность".

Термин "HFpEF" относится к сердечной недостаточности с уменьшенной фракцией выброса. HFpEF иногда также обозначается как "систолическая сердечная недостаточность".

Термин "LVEF" относится к фракции выброса левого желудочка. Фракция выброса может быть получена с помощью эхокардиографии, радионуклидной вентрикулографии и ангиографии, предпочтительно с помощью эхокардиографии.

Термин "BNP" относится к натрийуретическому пептиду головного мозга, также называемому натрийуретический пептид В-типа. BNP используется для скрининга и диагностики хронической сердечной недостаточности. Значение BNP определяется в плазме или сыворотке крови.

Термин "NT-proBNP" относится к N-концевому прогормональному натрийуретическому пептиду головного мозга. NT-proBNP используется для скрининга и диагностики хронической сердечной недостаточности. Значение NT-proBNP определяется в плазме или сыворотке крови.

Термин "альбуминурия" определяется как состояние, при котором в моче количество альбумина выше нормы. Альбуминурия может быть определена с помощью скорости экскреции альбумина (AER) и/или соотношения альбумину к креатину (ACR) в моче (также обозначается как UACR).

Категории альбуминурии в CKD определяются следующим образом.

Категория	AER (мг/24 часов)	ACR (приблизительный эквивалент)		Величины
		(мг/ммоль)	(мг/г)	
A1	< 30	< 3	< 30	Нормальное до незначительно повышенного
A2	30-300	3-30	30-300	Умеренно повышенное
A3	>300	>30	>300	Значительно повышенное

Категория A1 отображает отсутствие альбуминурии, категория A2 отображает микроальбуминурию, категория A3 отображает макроальбуминурию. Прогрессирование категории A1 обычно приводит к микроальбуминурии (A2), но также может непосредственно приводить к макроальбуминурии (A3). Прогрессирование микроальбуминурии (A2) приводит к макроальбуминурии (A3).

Термин "eGFR" относится к расчетной скорости клубочковой фильтрации (GFR). GFR описывает скорость потока отфильтрованной жидкости через почки. Расчетная GFR может быть рассчитана на основании значений креатинина в сыворотке крови, например, используя уравнение Сотрудничества в области эпидемиологии хронических заболеваний почек (CKD-EPI), формулу Кокрофта-Голта или формулу при модификации диеты при заболеваниях почек (MDRD), все из них известны в данной области техники.

В соответствии с одним аспектом настоящего изобретения расчетную скорость клубочковой фильтрации (eGFR) получают с помощью уравнения CKD-EPI на основании значений креатинина в сыворотке крови, возраста, пола и расы:

$$GFR = 141 \times \min(S_{cr}/\kappa, 1)^{\alpha} \times \max(S_{cr}/\kappa, 1)^{-1,209} \times 0,993^{Age} \times 1,018 \text{ [если особь женского пола]} \times 1,159 \text{ [если темнокожий]}$$

где

S_{cr} представляет собой креатинин в сыворотке в мг/дл,

κ представляет собой 0,7 для особей женского пола и 0,9 для особей мужского пола,

α представляет собой -0,329 для особей женского пола и -0,411 для особей мужского пола,

$\min$ указывает минимальное значение S_{cr}/κ или 1, и

$\max$ указывает максимальное значение S_{cr}/κ или 1.

Для целей настоящего изобретения степень почечной недостаточности у пациента определяется с помощью следующей расчетной скорости клубочковой фильтрации (eGFR):

нормальная функция почек (CKD стадия 1): $eGFR \geq 90$ мл/мин/1,73 м²;

слабо выраженная почечная недостаточность (CKD стадия 2): $eGFR \geq 60$ до <90 мл/мин/1,73 м²;

умеренная почечная недостаточность (CKD стадия 3): $eGFR \geq 30$ до <60 мл/мин/1,73 м²;

тяжелая почечная недостаточность (CKD стадия 4): $eGFR \geq 15$ до <30 мл/мин/1,73 м²;

декомпенсированная почечная недостаточность (CKD стадия 5): $eGFR < 15$ мл/мин/1,73 м².

В соответствии с настоящим изобретением умеренная почечная недостаточность может быть дополнительно разделена на две подстадии:

умеренная почечная недостаточность А (CKD 3A): $eGFR \geq 45$ до < 60 мл/мин/1,73 м²;

умеренная почечная недостаточность В (CKD 3B): $eGFR \geq 30$ до < 45 мл/мин/1,73 м².

Термин "KCCQ" относится к опроснику относительно кардиомиопатии Канзас-Сити. Качество жизни, обусловленное состоянием здоровья, может быть определено в соответствии с KCCQ или KCCQ-12. KCCQ-12 представляет собой утвержденную сокращенную версию исходной KCCQ с 23 пунктами (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire). Этот опросник для самостоятельного заполнения создан для оценки физических ограничений, симптомов (частоты, тяжести и изменения в динамике), социальные ограничения, самоэффективность, и качество жизни у пациентов с HF.

Термин "MLHFQ" относится к Миннесотскому опроснику качества жизни у больных хронической сердечной недостаточностью. Качество жизни, включая например, его физические, эмоциональные, социальные и умственные показатели, может быть определено в соответствии с MLHFQ.

Подробное описание изобретения

Кроме улучшения гликемического контроля и потери веса вследствие экскреции глюкозы с мочой, эмпаглифлозин проявляет диуретический эффект, уменьшает артериальную ригидность и прямого воздействия на сосуды (Cherney и др., Cardiovasc Diabetol. 2014; 13:28; Cherney и др., Circulation. 2014; 129:587-597). В исследовании EMPA-REG OUTCOME™, было показано, что эмпаглифлозин уменьшает риск смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, госпитализации в связи с сердечной недостаточностью и общую смертность у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и высоким сердечно-сосудистым риском (Zinman и др., N Engl J Med. 2015;373:2117-2128). Было обнаружено, что лечение с помощью эмпаглифлозина приводит к уменьшению артериального давления без клинически значимых изменений частоты сердечных сокращений, улучшая, таким образом, произведение частоты сердечных сокращений ЧСС на давление (RPP), суррогатный маркер потребности сердца в кислороде. Кроме того, было обнаружено, что эмпаглифлозин не связан с клинически релевантной опосредованной рефлексом активацией симпатической нервной системы, в отличие от повышения, наблюдаемого для диуретиков. Это может быть обусловлено тем, что измененные градиенты глюкозы и натрия в почках могут генерировать ингибирующий симпатическую нервную систему афферентный почечный нервный сигнал. Отсутствие активации симпатической нервной системы может способствовать благоприятному сердечно-сосудистому и почечному профилю эмпаглифлозина (взаимосвязь сердце-почка). На основании клинических и неклинических исследований, включая механистические обсуждения, такие как влияние эмпаглифлозина на автономную сердечнососудистую регуляцию человека, в настоящей заявке выше и в дальнейшем описывается применение эмпаглифлозина для лечения и предотвращения определенных заболеваний и состояний, в особенности хронической сердечной недостаточности, острой сердечной недостаточности и хронической почечной недостаточности.

Настоящее изобретение относится к способу лечения хронической сердечной недостаточности у пациента, который в этом нуждается, включающий введение эмпаглифлозина пациенту. Настоящее изобретение также относится к способу снижения риска смерти по причине сердечно-сосудистой патологии у пациента с хронической сердечной недостаточностью, который включает введение эмпаглифлозина пациенту. Настоящее изобретение дополнительно относится к способу снижения риска госпитализации в связи с сердечной недостаточностью у пациента с хронической сердечной недостаточностью, который включает введение эмпаглифлозина пациенту. Настоящее изобретение также относится к способу снижения риска смерти по причине сердечно-сосудистой патологии и госпитализации в связи с сердечной недостаточностью у пациента с хронической сердечной недостаточностью, который включает введение эмпаглифлозина пациенту. В соответствии с вариантом осуществления настоящего изобретения, риск госпитализации в связи с сердечной недостаточностью представляет собой риск первой госпитализации в связи с сердечной недостаточностью. В соответствии с другим вариантом осуществления настоящего изобретения, риск госпитализации в связи с сердечной недостаточностью представляет собой риск повторной госпитализации в связи с сердечной недостаточностью. Настоящее изобретение дополнительно относится к способу снижения смертности по любой причине у пациента с хронической сердечной недостаточностью, который включает введение эмпаглифлозина пациенту. Кроме того, настоящее изобретение относится к способу снижения риска госпитализации по любой причине у пациента с хронической сердечной недостаточностью, включающий введение эмпаглифлозина пациенту. В соответствии с вариантом осуществления настоящего изобретения, риск госпитализации по любой причине представляет собой риск первой госпитализации по любой причине. В соответствии с другим вариантом осуществления настоящего изобретения, риск госпитализации по любой причине представляет собой риск повторной госпитализации по любой причине. Настоящее изобретение также относится к способу снижения риска впервые развившейся фибрилляции предсердий у пациента с хронической сердечной недостаточностью, который включает введение эмпаглифлозина пациенту.

Настоящее изобретение также относится к способу предотвращения, защиты от или замедления

возникновения хронической сердечной недостаточности у пациента, который в этом нуждается, включающий введение эмпаглифлозина пациенту. В соответствии с вариантом осуществления настоящего изобретения, обеспечивается способ предотвращения ухудшения хронической сердечной недостаточности у пациента с хронической сердечной недостаточностью NYHA класса I до хронической сердечной недостаточности NYHA класс II, III или IV.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения, предотвращения, защиты от или замедления возникновения острой сердечной недостаточности у пациента, который в этом нуждается, включающий введение эмпаглифлозина пациенту, в особенности, где пациент представляет собой пациента с хронической сердечной недостаточностью.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения, предотвращения, защиты от, снижения риска или замедления возникновения острой декомпенсированной сердечной недостаточности (ADHF) у пациента с хронической сердечной недостаточностью, который в этом нуждается, включающий введение эмпаглифлозина пациенту.

В способах в соответствии с настоящим изобретением риск определенного события, заболевания или нарушения уменьшается по сравнению с пациентом, которому вводили плацебо по стандартам лечения фоновой терапии. В одном варианте осуществления, риск уменьшается на 15% или больше. В одном варианте осуществления, риск уменьшается на 16% или больше, на 17% или больше, на 18% или больше, на 19% или больше, на 20% или больше, на 25% или больше или на 30% или больше.

В соответствии с одним вариантом осуществления настоящего изобретения, пациент представляет собой пациента с хронической сердечной недостаточностью в соответствии с NYHA классом II, III или IV.

В соответствии с одним аспектом этого варианта осуществления, настоящего изобретения, пациент представляет собой пациента с хронической сердечной недостаточностью в соответствии с NYHA классом II или III.

В соответствии с другим вариантом осуществления настоящего изобретения, пациент представляет собой пациента с хронической сердечной недостаточностью в соответствии с NYHA классом I.

В соответствии с одним вариантом осуществления настоящего изобретения, пациент представляет собой пациента с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса (HFpEF). Например, пациент с сохраненной фракцией выброса проявляет LVEF больше, чем 40% или даже больше, чем 50%. В соответствии с разновидностью этого варианта осуществления пациент с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса (HFpEF) проявляет LVEF равное или больше, чем 50%. В соответствии с другой разновидностью этого варианта осуществления, пациент проявляет LVEF в интервале от 40% до 49%, также называемой хронической сердечной недостаточности с уменьшенной фракцией выброса среднего масштаба (HFmrEF).

В соответствии с другим вариантом осуществления настоящего изобретения, пациент представляет собой пациента с хронической сердечной недостаточностью и уменьшенная фракция выброса (HFrEF). Например, пациент с уменьшенной фракцией выброса проявляет LVEF меньше или равное 40%, в особенности меньше чем 40%.

Следовательно, в соответствии с вариантом осуществления настоящего изобретения, изобретение обеспечивает способ лечения хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (HFpEF) у пациента, который в этом нуждается, включающий введение эмпаглифлозина пациенту, например, у пациента с хронической сердечной недостаточностью в соответствии с NYHA классом I, II, III или IV. В соответствии с одним аспектом этого варианта осуществления, степень хронической сердечной недостаточности у пациента с хронической сердечной недостаточностью в соответствии с NYHA классом II, III или IV улучшается в соответствии с NYHA классификацией. Пациент в соответствии с этим вариантом осуществления представляет собой, например, пациента без диабета, пациента с преддиабетом или пациента с сахарным диабетом 2 типа, в особенности пациента без диабета.

В соответствии с другим вариантом осуществления, настоящее изобретение обеспечивает способ лечения хронической сердечной недостаточности с уменьшенной фракцией выброса (HFrEF) у пациента, который в этом нуждается, включающий введение эмпаглифлозина пациенту, например, у пациента с хронической сердечной недостаточностью в соответствии с NYHA классом I, II, III или IV. В соответствии с одним аспектом этого варианта осуществления, степень хронической сердечной недостаточности у пациента с хронической сердечной недостаточностью в соответствии с NYHA классом II, III или IV улучшается в соответствии с NYHA классификацией. Пациент в соответствии с этим вариантом осуществления представляет собой, например, пациента без диабета, пациента с преддиабетом или пациента с сахарным диабетом 2 типа, в особенности пациента без диабета.

В соответствии с вариантом осуществления, настоящее изобретение обеспечивает способ снижения риска смерти по причине сердечно-сосудистой патологии у пациента с хронической сердечной недостаточностью, например, в соответствии с NYHA классом II, III или IV, с сохраненной фракцией выброса (HFpEF), включающий введение эмпаглифлозина пациенту. В соответствии с одним аспектом этого варианта осуществления, пациент имеет хроническую сердечную недостаточность в соответствии с NYHA классом I. Пациент в соответствии с этим вариантом осуществления представляет собой, например, пациента без диабета, пациента с преддиабетом или пациента с сахарным диабетом 2 типа, в особенности

В соответствии с вариантом осуществления, настоящее изобретение обеспечивает способ снижения риска впервые развившейся фибрилляции предсердий у пациента с хронической сердечной недостаточностью, например, в соответствии с NYHA классом II, III или IV, с сохраненной фракцией выброса (HFrEF), включающий введение эмпаглифлозина пациенту. Например, пациент имеет хроническую сердечную недостаточность в соответствии с NYHA классом I. Пациент в соответствии с этим вариантом осуществления представляет собой, например, пациента без диабета, пациента с преддиабетом или пациента с сахарным диабетом 2 типа, в особенности пациента без диабета.

В соответствии с вариантом осуществления, настоящее изобретение обеспечивает способ улучшения качества жизни, обусловленного состоянием здоровья, и/или функциональной возможности, в особенности способность переносить физическую нагрузку, у пациента с хронической сердечной недостаточностью, например, в соответствии с NYHA классом II, III или IV, с сохраненной фракцией выброса (HFrEF), включающий введение эмпаглифлозина пациенту. Например, пациент имеет хроническую сердечную недостаточность в соответствии с NYHA классом I. В соответствии с одним аспектом этого варианта осуществления, качество жизни, обусловленное состоянием здоровья, определяется с помощью опросника, такого как, например, KCCQ или KCCQ-12. В соответствии с другим аспектом этого варианта осуществления, качество жизни, обусловленное состоянием здоровья, или способность переносить физическую нагрузку определяется с помощью теста с ходьбой, например, 6-минутного теста с ходьбой, или с помощью максимального поглощения кислорода ($VO_2\max$). Пациент в соответствии с этим вариантом осуществления представляет собой, например, пациента без диабета, пациента с преддиабетом или пациента с сахарным диабетом 2 типа, в особенности пациента без диабета.

В соответствии с вариантом осуществления, настоящее изобретение обеспечивает способ улучшения качества жизни, обусловленного состоянием здоровья, и/или функциональной возможности, в особенности способность переносить физическую нагрузку у пациента с хронической сердечной недостаточностью, например, в соответствии с NYHA классом II, III или IV, с уменьшенной фракцией выброса (HFrEF), включающий введение эмпаглифлозина пациенту. Например, пациент имеет хроническую сердечную недостаточность в соответствии с NYHA классом I. В соответствии с одним аспектом этого варианта осуществления, качество жизни, обусловленное состоянием здоровья, определяют с помощью опросника, такого как, например, KCCQ или KCCQ-12. В соответствии с другим аспектом этого варианта осуществления, качество жизни, обусловленное состоянием здоровья, или способность переносить физическую нагрузку определяется с помощью теста с ходьбой, например, 6-ти минутного теста с ходьбой, или с помощью максимального поглощения кислорода ($VO_2\max$). Пациент в соответствии с этим вариантом осуществления представляет собой, например, пациента без диабета, пациента с преддиабетом или пациента с сахарным диабетом 2 типа, в особенности пациента без диабета.

В соответствии с вариантом осуществления, настоящее изобретение обеспечивает способ лечения, предотвращения, защиты от, снижения риска или замедления возникновения острой декомпенсированной сердечной недостаточности (ADHF) у пациента с хронической сердечной недостаточностью, напри-

В соответствии с вариантом осуществления, настоящее изобретение обеспечивает способ снижения риска любой смерти по причине сердечнососудистой патологии (включая летальный инсульт, летальный инфаркт миокарда и внезапная смерть), нелетального инфаркта миокарда (исключая бессимптомный инфаркт миокарда), нелетального инсульта (так называемое 3-точечное MACE) у пациента с хронической сердечной недостаточностью, например, в соответствии с NYHA классом II, III или IV, с сохраненной фракцией выброса (HFrEF), включающий введение эмпаглифлозина пациенту. В соответствии с одним аспектом этого варианта осуществления, пациент имеет хроническую сердечную недостаточность в соответствии с NYHA классом I. Пациент в соответствии с этим вариантом осуществления представляет собой, например, пациента без диабета, пациента с преддиабетом или пациента с сахарным диабетом 2 типа, в особенности пациента без диабета.

В соответствии с вариантом осуществления, настоящее изобретение обеспечивает способ снижения риска любой смерти по причине сердечнососудистой патологии (включая летальный инсульт, летальный инфаркт миокарда и внезапная смерть), нелетального инфаркта миокарда (исключая бессимптомный инфаркт миокарда), нелетального инсульта (так называемое 3-точечное MACE) у пациента с хронической сердечной недостаточностью, например, в соответствии с NYHA классом II, III или IV, с уменьшенной фракцией выброса (HFrEF), включающий введение эмпаглифлозина пациенту. В соответствии с одним аспектом этого варианта осуществления, пациент имеет хроническую сердечную недостаточность в соответствии с NYHA классом I.

В соответствии с вариантом осуществления, настоящее изобретение обеспечивает способ предотвращения, замедления или обращения прогрессирования макроальбинурии у пациента с хронической сердечной недостаточностью, например, в соответствии с NYHA классом II, III или IV, с сохраненной фракцией выброса (HFpEF), включающий введение эмпагlifлозина пациенту. Например, пациент имеет хроническую сердечную недостаточность в соответствии с NYHA классом I. В соответствии с одним аспектом этого варианта осуществления, прогрессирование с микроальбинурии до макроальбинурии предотвращается, замедляется или регрессирует. Пациент в соответствии с этим вариантом осуществления представляет собой, например, пациента без диабета, пациента с преддиабетом или пациента с сахарным диабетом 2 типа, в особенности пациента без диабета.

В соответствии с вариантом осуществления, настоящее изобретение обеспечивает способ улучшения функции почек или защиты почек у пациента с хронической сердечной недостаточностью, например, в соответствии с NYHA классом II, III или IV, с сохраненной фракцией выброса (HFpEF), включающий

введение эмпаглифлозина пациенту. Например, пациент имеет хроническую сердечную недостаточность в соответствии с NYHA классом I. В соответствии с одним аспектом этого варианта осуществления, пациент имеет незначительную, умеренную или тяжелую почечную недостаточность. Пациент в соответствии с этим вариантом осуществления представляет собой, например, пациента без диабета, пациента с преддиабетом или пациента с сахарным диабетом 2 типа, в особенности пациента без диабета. В соответствии с одним аспектом этого варианта осуществления, улучшение функции почек или защиты почек представляет собой замедление снижения eGFR, например, представляет собой замедление прогрессирующего снижения eGFR или замедление природного прогрессирующего снижения eGFR. В соответствии с другим аспектом этого варианта осуществления, улучшение функции почек или защиты почек диагностируют согласно улучшению eGFR.

В соответствии с вариантом осуществления, настоящее изобретение обеспечивает способ улучшения функции почек или защиты почек у пациента с хронической сердечной недостаточностью, например, в соответствии с NYHA классом II, III или IV, с уменьшенной фракцией выброса (HFrEF), включающий введение эмпаглифлозина пациенту. Например, пациент имеет хроническую сердечную недостаточность в соответствии с NYHA классом I. В соответствии с одним аспектом этого варианта осуществления, пациент имеет незначительную, умеренную или тяжелую почечную недостаточность. Пациент в соответствии с этим вариантом осуществления представляет собой, например, пациента без диабета, пациента с преддиабетом или пациента с сахарным диабетом 2 типа, в особенности пациента без диабета. В соответствии с одним аспектом этого варианта осуществления, улучшение функции почек или защиты почек представляет собой замедление снижения eGFR, например, представляет собой замедление прогрессирующего снижения eGFR или замедление природного прогрессирующего снижения eGFR. В соответствии с одним аспектом этого варианта осуществления, улучшение функции почек или защиты почек диагностируют согласно улучшению eGFR.

В соответствии с вариантом осуществления, настоящее изобретение обеспечивает способ лечения, предотвращения, защиты от, уменьшения риска, замедления возникновения и/или замедления прогрессирования хронической почечной недостаточности у пациента с диагностированной хронической сердечной недостаточностью, включающий введение эмпаглифлозина пациенту. В особенности этот вариант осуществления относится к способу лечения и/или замедления прогрессирования хронической почечной недостаточности у пациента с диагностированной хронической сердечной недостаточностью, включающий введение эмпаглифлозина пациенту. В соответствии с другим аспектом этого варианта осуществления, пациент представляет собой пациента с хронической почечной недостаточностью на стадии 2. В соответствии с одним аспектом этого варианта осуществления, пациент представляет собой пациента с хронической почечной недостаточностью на стадии 3, включая стадии 3a и/или 3b. В соответствии с другим аспектом этого варианта осуществления, пациент представляет собой пациента с хронической почечной недостаточностью на стадии 4. В соответствии с одним аспектом этого варианта осуществления, пациент представляет собой пациента с хронической почечной недостаточностью на стадии 3, включая стадию 3a и/или 3b, или стадии 4 и с хронической сердечной недостаточностью, например, в соответствии с NYHA классом I, II, III или IV, с сохраненной фракцией выброса (HFpEF). В соответствии с другим аспектом этого варианта осуществления, пациент представляет собой пациента с хронической почечной недостаточностью на стадии 2. В соответствии с другим аспектом этого варианта осуществления, пациент представляет собой пациента с хронической почечной недостаточностью на стадии 3, включая стадию 3a и/или 3b, или стадии 4 и с хронической сердечной недостаточностью, например, в соответствии с NYHA классом I, II, III или IV, с уменьшенной фракцией выброса (HFrEF). Пациент в соответствии с этим вариантом осуществления, включая различные аспекты этого варианта осуществления, представляет собой, например, пациента без диабета, пациента с преддиабетом или пациента с сахарным диабетом 2 типа, в особенности пациента без диабета.

В соответствии с другим вариантом осуществления, настоящее изобретение обеспечивает способ лечения, предотвращения, защиты от, уменьшения риска, замедления возникновения и/или замедления прогрессирования хронической почечной недостаточности у пациента с недиагностированной хронической сердечной недостаточностью, включающий введение эмпаглифлозина пациенту, где пациент представляет собой пациента без диабета. В особенности этот вариант осуществления относится к способу лечения и/или замедления прогрессирования хронической почечной недостаточности у пациента. В соответствии с одним аспектом этого варианта осуществления, пациент представляет собой пациента с хронической почечной недостаточностью на стадии 3, включая стадии 3a и/или 3b. В соответствии с другим аспектом этого варианта осуществления, пациент представляет собой пациента с хронической почечной недостаточностью на стадии 4.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ лечения, предотвращения, защиты от или замедления возникновения:

впервые развившейся альбуминурии,
прогрессирование с состоянием без альбуминурии до микро- или макроальбуминурии,
удвоение уровня креатинина в сыворотке, что сопровождается eGFR (на основании формулы модификации диеты при заболеваниях почек (MDRD)) ≤ 45 мл/мин/1,73 м²,

продолжительное уменьшение на $\geq 30\%$, $\geq 40\%$, $\geq 50\%$ или $\geq 57\%$ eGFR (CKD-EPI), в особенности продолжительное уменьшение на $\geq 40\%$ eGFR (CKD-EPI),

продолжительное eGFR (CKD-EPI) < 15 мл/мин/1,73 м² для пациентов с исходным значением eGFR ≥ 30 мл/мин/1,73 м²,

продолжительное eGFR (CKD-EPI) < 10 мл/мин/1,73 м² для пациентов с исходным значением eGFR < 30 мл/мин/1,73 м²,

необходимость в непрерывной заместительной почечной терапии,

необходимость в хроническом диализном лечении,

необходимость получения почечного трансплантата,

смерть вследствие почечного заболевания, или

комплекс продолжительного уменьшения на $\geq 40\%$ eGFR (CKD-EPI) или

продолжительного eGFR (CKD-EPI) < 15 мл/мин/1,73 м² для пациентов с исходным значением eGFR > 30 мл/мин/1,73 м², и

продолжительного eGFR (CKD-EPI) < 10 мл/мин/1,73 м² для пациентов с исходным значением eGFR < 30 мл/мин/1,73 м², или

комплекс продолжительного уменьшения на $\geq 40\%$ eGFR (CKD-EPI) или

продолжительного eGFR (CKD-EPI) < 15 мл/мин/1,73 м² для пациентов с исходным значением eGFR > 30 мл/мин/1,73 м²,

продолжительного eGFR (CKD-EPI) < 10 мл/мин/1,73 м² для пациентов с исходным значением eGFR < 30 мл/мин/1,73 м²,

необходимости в хроническом диализном лечении и

необходимости получения почечного трансплантата

у пациента с диагностированной хронической сердечной недостаточностью, где указанный способ включает введение эмпаглифлозина пациенту. В соответствии с одним аспектом этого варианта осуществления, пациент представляет собой пациента с хронической сердечной недостаточностью, например, в соответствии с NYHA классом I, II, III или IV, с сохраненной фракцией выброса (HFrEF). В соответствии с другим аспектом этого варианта осуществления, пациент представляет собой пациента с хронической сердечной недостаточностью, например, в соответствии с NYHA классом I, II, III или IV, с уменьшенной фракцией выброса (HFrEF). Пациент в соответствии с этим вариантом осуществления, включая различные аспекты этого варианта осуществления, представляет собой, например, пациента без диабета, пациента с преддиабетом или пациента с сахарным диабетом 2 типа, в особенности пациента без диабета.

В способах в соответствии с настоящим изобретением эмпаглифлозин необязательно вводят в комбинации с одним или несколькими другими терапевтическими веществами пациенту.

В соответствии с одним вариантом осуществления способов, как описано в настоящей заявке ранее и в дальнейшем, пациент представляет собой пациента с повышенным BNP или повышенным NT-proBNP в плазме. Например, пациент имеет повышенное BNP, равное или больше чем 75 пг/мл (NT-proBNP ≥ 300 пг/мл) или равное или больше чем 100 пг/мл (NT-proBNP ≥ 400 пг/мл) или равное или больше чем 150 пг/мл (NT-proBNP ≥ 600 пг/мл) или равное или больше чем 225 пг/мл (NT-proBNP ≥ 900 пг/мл).

В соответствии с другим вариантом осуществления способов, как описано в настоящей заявке ранее и в дальнейшем, пациент представляет собой пациента, который был госпитализирован в связи с сердечной недостаточностью в течение последних 9 месяцев, в особенности госпитализирован в связи с сердечной недостаточностью в течение последних 9 месяцев и имеет повышенное BNP или NT-proBNP.

В соответствии с вариантом осуществления способов, как описано в настоящей заявке ранее и в дальнейшем, пациент представляет собой пациента с уменьшенной фракцией выброса (HFrEF) и фракцией выброса EF $\geq 36\%$ до $\geq 40\%$ и повышенным NT-proBNP ≥ 2500 пг/мл для пациентов без фибрилляции предсердий или ≥ 5000 пг/мл для пациентов с фибрилляцией предсердий.

В соответствии с вариантом осуществления способов, как описано в настоящей заявке ранее и в дальнейшем, пациент представляет собой пациента с уменьшенной фракцией выброса (HFrEF) и фракцией выброса EF $\geq 31\%$ до $\leq 35\%$ и повышенным NT-proBNP ≥ 1000 пг/мл для пациентов без фибрилляции предсердий, или ≥ 2000 пг/мл для пациентов с фибрилляцией предсердий.

В соответствии с вариантом осуществления способов, как описано в настоящей заявке ранее и в дальнейшем, пациент представляет собой пациента с уменьшенной фракцией выброса (HFrEF) и фракцией выброса EF $\leq 30\%$ и повышенным NT-proBNP ≥ 600 пг/мл для пациентов без фибрилляции предсердий, или ≥ 1200 пг/мл для пациентов с фибрилляцией предсердий.

В соответствии с одним вариантом осуществления способов, как описано в настоящей заявке ранее и в дальнейшем, пациент представляет собой пациента с нормальной функцией почек или с легкой почечной недостаточностью или с умеренной почечной или тяжелой почечной недостаточностью. В соответствии с этим вариантом осуществления пациент имеет eGFR, равное или больше чем 20 мл/мин/1,73 м².

В соответствии с одним вариантом осуществления способов, как описано в настоящей заявке ранее и в дальнейшем, пациент представляет собой пациента с нормальной функцией почек или с легкой почечной недостаточностью или с умеренной почечной недостаточностью. В соответствии с этим вариан-

том осуществления пациент имеет eGFR, равное или больше чем 30 мл/мин/1,73 м².

В соответствии с другим вариантом осуществления способов, как описано в настоящей заявке ранее и в дальнейшем, пациент представляет собой пациента с нормальной функцией почек или с легкой почечной недостаточностью или с умеренной почечной недостаточностью А (CKD 3A). В соответствии с этим вариантом осуществления пациент имеет eGFR, равное или больше чем 45 мл/мин/1,73 м².

В соответствии с другим вариантом осуществления способов, как описано в настоящей заявке ранее и в дальнейшем, пациент представляет собой пациента с нормальной функцией почек или с легкой почечной недостаточностью. В соответствии с этим вариантом осуществления пациент имеет eGFR, равное или больше чем 60 мл/мин/1,73 м².

В соответствии с другим вариантом осуществления способов, как описано в настоящей заявке ранее и в дальнейшем, пациент представляет собой пациента с умеренной почечной недостаточностью А (CKD 3A). В соответствии с этим вариантом осуществления пациент имеет eGFR, равное или больше чем 45 и ниже чем 60 мл/мин/1,73 м².

В соответствии с другим вариантом осуществления способов, как описано в настоящей заявке ранее и в дальнейшем, пациент представляет собой пациента с умеренной почечной недостаточностью В (CKD 3B). В соответствии с этим вариантом осуществления пациент имеет eGFR, равное или больше чем 30 и ниже чем 45 мл/мин/1,73 м².

В соответствии с вариантом осуществления способов, как описано в настоящей заявке ранее и в дальнейшем, пациент представляет собой пациента без диабета, пациента с преддиабетом, пациента с сахарным диабетом 2 типа или пациента с сахарным диабетом 1 типа.

В соответствии с другим вариантом осуществления способов, как описано в настоящей заявке ранее и в дальнейшем, пациент представляет собой пациента без диабета, пациента с преддиабетом или пациента с сахарным диабетом 2 типа.

В соответствии с другим вариантом осуществления способов, как описано в настоящей заявке ранее и в дальнейшем, пациент представляет собой пациента с преддиабетом. В соответствии с одним аспектом этого варианта осуществления, пациент имеет HbA1c больше или равное 5,7% и меньше чем 6,5%.

В соответствии с другим вариантом осуществления способов, как описано в настоящей заявке ранее и в дальнейшем, пациент представляет собой пациента с преддиабетом или пациент без диабета. В соответствии с одним аспектом этого варианта осуществления, пациент имеет HbA1c меньше чем 6,5%.

В соответствии с другим вариантом осуществления способов, как описано в настоящей заявке ранее и в дальнейшем, пациент представляет собой пациента без диабета. В соответствии с одним аспектом этого варианта осуществления, пациент имеет HbA1c меньше чем 5,7%.

В соответствии с другим аспектом, пациент без диабета не проявляет нарушенной толерантности к глюкозе (IGT), то есть пациент проявляет нормальную толерантность к глюкозе. Например, уровень глюкозы через 2 ч после приема пищи или концентрация глюкозы в плазме (PG) составляет меньше чем 140 мг/дл (7,78 ммоль/л).

В соответствии с другим аспектом, пациент без диабета не проявляет нарушенной гликемии натощак в крови (IFG), то есть пациент проявляет нормальное содержание глюкозы в крови натощак. Например, содержание глюкозы в плазме крови натощак (FPG) составляет меньше чем 100 мг/дл, то есть меньше чем 5,6 ммоль/л.

В особенности пациент без диабета не проявляет нарушенной гликемии натощак в крови (IFG) и не проявляет нарушенной толерантности к глюкозе (IGT), то есть пациент проявляет нормальную толерантность к глюкозе и а нормальная толерантность к глюкозе. Например, содержание глюкозы в плазме крови натощак (FPG) составляет меньше чем 100 мг/дл, то есть меньше чем 5,6 ммоль/л, и уровень глюкозы через 2 ч после приема пищи или концентрация глюкозы в плазме (PG) составляет меньше чем 140 мг/дл (7,78 ммоль/л).

В соответствии с вариантом осуществления способов, как описано в настоящей заявке, ранее и в дальнейшем эмпаглифлозин вводят в дозе в интервале от 1 до 25 мг в сутки, например в дозе 1 мг, 2,5 мг, 5 мг, 7,5 мг, 10 мг или 25 мг в сутки пациенту. Введение эмпаглифлозина может осуществляться один или два раза в сутки, наиболее предпочтительно один раз в сутки. Например, доза для введения один раз в сутки составляет 10 мг или 25 мг. Предпочтительным путем введения является пероральное введение.

В соответствии с предпочтительным аспектом настоящего изобретения, эмпаглифлозин вводят в дозе 10 мг в сутки пациенту.

В соответствии с другим предпочтительным аспектом настоящего изобретения, эмпаглифлозин вводят в дозе 25 мг в сутки пациенту.

Предпочтительно эмпаглифлозин вводят перорально пациенту один раз в сутки.

В одном варианте осуществления пациенты в контексте настоящего изобретения могут включать пациентов с хронической сердечной недостаточностью, которые ранее не подвергались лечению с применением лекарственного средства для лечения хронической сердечной недостаточности (пациенты, которые не принимали ранее лекарственного средства от сердечной недостаточности). Таким образом, в варианте осуществления, терапии, описанные в настоящей заявке, могут использоваться для пациентов, которые не принимали ранее лекарственного средства от сердечной недостаточности.

В другом варианте осуществления, пациенты в контексте настоящего изобретения могут включать пациентов с хронической сердечной недостаточностью и с преддиабетом или с сахарным диабетом 2 типа (T2DM), которые ранее не получали лечения с применением противодиабетического средства (пациенты, которые не принимали ранее T2DM лекарственного средства). Таким образом, в варианте осуществления, терапии, описанные в настоящей заявке, могут использоваться для пациентов, которые не принимали ранее T2DM лекарственного средства.

Кроме того, способы в соответствии с настоящим изобретением особенно пригодны для лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью и с инсулиновой зависимостью, то есть пациентов, которых лечат или в других случаях будут лечить или нуждаются в лечении инсулином или производным инсулина или заместителем инсулина или препаратом, содержащим инсулин или его производное или заместитель. Эти пациенты включают пациентов с диабетом 2 типа и пациентов с диабетом 1 типа.

Кроме того, может быть обнаружено, что введение фармацевтической композиции в соответствии с настоящим изобретением приводит к отсутствию риска или к низкому риску гипогликемии. Следовательно, лечение или профилактика в соответствии с настоящим изобретением также благоприятно может быть возможно у тех пациентов, которые проявляют или имеют повышенный риск гипогликемии.

Путем введения эмпаглифлозина избыточная глюкоза в крови экскретируется через мочу пациента на основании SGLT2 ингибирующей активности, таким образом, что можно не получить прибавки в весе или даже уменьшить вес тела пациента. Следовательно, способы в соответствии с настоящим изобретением благоприятно пригодны у тех пациентов с хронической сердечной недостаточностью, у которых было диагностировано одно или несколько состояний, выбранных из группы, включающей избыточный вес и ожирение, в особенности, ожирение I класса, ожирение II класса, ожирение III класса, висцеральное ожирение и абдоминальное ожирение. Дополнительно, способ в соответствии с настоящим изобретением благоприятно пригоден для тех пациентов, которым противопоказано увеличение веса.

Если настоящее изобретение относится к пациентам, нуждающимся в лечении или предотвращении, то оно относится главным образом к лечению и предотвращению у людей, но фармацевтическая композиция также может использоваться, соответственно, в ветеринарной медицине на млекопитающих. В объеме настоящего изобретения взрослые пациенты предпочтительно представляют собой людей в возрасте 18 лет или старше. Также в объеме настоящего изобретения, пациенты представляют собой подростков, то есть людей в возрасте от 10 до 17 лет, предпочтительно в возрасте от 13 до 17 лет.

В соответствии с вариантом осуществления настоящего изобретения, эмпаглифлозин вводят в комбинации с одним или несколькими другими терапевтическими веществами пациенту. Комбинированное введение может быть одновременным, раздельным или последовательным.

В одном аспекте этого варианта осуществления настоящего изобретения одно или несколько других терапевтических веществ выбирают из активных веществ, которые показаны для лечения хронической сердечной недостаточности, противодиабетических веществ, активных веществ, которые снижают уровень общего холестерина, холестерина ЛПНП, холестерина не-ЛПВП и/или ЛП(а) в крови, активных веществ, которые повышают уровень холестерина ЛПВП в крови, активных веществ, которые снижают кровяное давление, активных веществ, которые показаны для лечения атеросклероза или ожирения, антитромбоцитарных средств, противосвертывающих средств, и средств, защищающих эндотелий сосудов.

В одном варианте осуществления, активные вещества, которые показаны для лечения хронической сердечной недостаточности, выбирают из блокаторов рецепторов ангиотензина (ARB), ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ACE), ингибиторов рецепторов ангиотензина-неприлизина (ARNi), бета-блокаторов, антагонистов альдостерона (MRA), дигоксина, ивабрадина и диуретиков.

В одном варианте осуществления, противодиабетические вещества выбирают из метформина, сульфонилмочевин, натеглинида, репаглинида, PPAR-гамма агонистов, ингибиторов альфа-глюкозидазы, инсулина и аналогов инсулина, GLP-1 и GLP-1 аналогов и DPP-4 ингибиторов.

В одном варианте осуществления пациент получает стандартное лечение, которое включает лекарственное средство и/или устройства, показанные для пациентов с сердечной недостаточностью, такой как хроническая или острая сердечная недостаточность. В одном аспекте пациент, в особенности с диагностированной HFrEF, имеет или получает устройство, выбранное из группы ICD (имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор) и CRT (ресинхронизирующая сердечная терапия), такая как CRT-P (CRT пейсмекер) и CRT-D (CRT комбинация пейсмекера и дефибриллятора).

В одном варианте осуществления пациент получает стандартное лекарственное средство, предназначенное для пациентов с хронической сердечной недостаточностью. В одном аспекте этого варианта осуществления эмпаглифлозин вводят пациенту в комбинации с одним или несколькими активными веществами, которые показаны для лечения хронической сердечной недостаточности. Например, эмпаглифлозин вводят в комбинации с одним или несколькими активными веществами, выбранными из группы, включающей блокаторы рецепторов ангиотензина (ARB), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ACE), бета-блокаторы, антагонисты альдостерона, диуретики, ингибитор рецепторов ангиотензина-неприлизина (ARNi), антагонисты минералокортикоидных рецепторов и ивабрадин. В соответствии с этим аспектом варианта осуществления, пациент представляет собой, например, пациента без диабета или пациента с преддиабетом.

В одном аспекте этого варианта осуществления, количество, дозировка и/или режим указанных лекарственных средств для лечения хронической сердечной недостаточности уменьшают в указанного пациента, и в то же время продолжают введение эмпаглифлозина. Например, можно уменьшить дозу одного или нескольких диуретиков, вводимых пациенту, и в то же время продолжают введение эмпаглифлозина.

Примерами блокаторов рецепторов ангиотензина II (ARB) являются телмисартан, кандесартан, валсартан, лосартан, ирбесартан, олмесартан, азилсартан и эпросартан; дозировка(и) некоторых из этих лекарственных средств являются такими, например, как указано ниже:

Кандесартан (Атаканд), 4 мг, 8 мг, 16 мг, или 32 мг цилексетила кандесартана;

Эпросартан (Теветен), 400 мг или 600 мг;

Ирбесартан (Авапро), 75 мг, 150 мг, или 300 мг ирбесартана;

Лосартан (Козаар), 25 мг, 50 мг или 100 мг лосартана калия;

Телмисартан (Микардис), 40 мг или 80 мг;

Телмисартан (Микардис НСТ), 40 мг/12,5 мг, 80 мг/12,5 мг, и 80 мг/25 мг каждого из телмисартана и гидрохлортиазида;

Телмисартан/амлодипин (Твинста), 40 мг/5 мг, 40 мг/10 мг, 80 мг/5 мг и 80 мг/ 10 мг каждого из телмисартана и амлодипина;

Валсартан (Диован), 40 мг, 80 мг, 160 мг или 320 мг валсартана.

Примерами ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АСЕ) являются бенazeприл, каптоприл, рамиприл, лизиноприл, Моэксиприл, цилазаприл, хинаприл, каптоприл, эналаприл, бенazeприл, периндоприл, фозиноприл и трандолаприл; дозировка (и) некоторых из этих лекарственных средств являются такими, например, как указано ниже:

Бенazeприл (Лотензин), 5 мг, 10 мг, 20 мг и 40 мг для перорального введения;

Каптоприл (Капотен), 12,5 мг, 25 мг, 50 мг и 100 мг в виде таблеток с насечкой для перорального введения;

Эналаприл (Вазотек), 2,5 мг, 5 мг, 10 мг и 20 мг таблетки для перорального введения;

Фозиноприл (Моноприл), для перорального введения в виде 10 мг, 20 мг и 40 мг таблеток;

Лизиноприл (Принивил, Зестрил), 5 мг, 10 мг и 20 мг таблетки для перорального введения;

Моэксиприл (Униваск), 7,5 мг и 15 мг для перорального введения;

Периндоприл (Ацеон), 2 мг, 4 мг и 8 мг дозировки для перорального введения;

Хинаприл (Аккуприл), 5 мг, 10 мг, 20 мг или 40 мг хинаприла для перорального введения;

Рамиприл (Алтаце), 1,25 мг, 2,5 мг, 5 мг, 10 мг;

Трандолаприл (Мавик), 1 мг, 2 мг, или 4 мг трандолаприла для перорального введения.

Примерами бета-блокаторов являются ацебутолол, атенолол, бетаксолол, бисопролол, целипролол, метопролол, небиволол, пропранолол, тимолол и карведилол; дозировка (и) некоторых из этих лекарственных средств являются такими, например, как указано ниже:

Ацебутолол (Сектрал), 200 или 400 мг ацебутолола в виде гидрохлоридной соли;

Атенолол (Тенормин), 25, 50 и 100 мг таблетки для перорального введения;

Бетаксолол (Керлон), 10-мг и 20-мг таблетки для перорального введения;

Бисопролол/гидрохлортиазид (Зиак), 2,5/6 мг, 5/6,25 мг, 10/6,25 мг;

Бисопролол (Зебета), 5 и 10 мг таблетки для перорального введения;

Метопролол (Лопрессол, Топрол XL), 50- и 100-мг таблетки для перорального введения и в ампулах объемом 5 мл для внутривенного введения;

Пропранолол (Индерал), 10 мг, 20 мг, 40 мг, 60 мг, и 80 мг таблетки для перорального введения;

Тимолол (Блокадрен), 5 мг, 10 мг или 20 мг тимолол малеата для перорального введения.

Примерами антагонистов альдостерона являются спиронолактон, эплеренон, канренон и финерон; дозировка (и) некоторых из этих лекарственных средств являются такими, например, как указано ниже:

спиронолактон (например, Альдактон), 25 или 50 мг один раз в сутки или через день;

эплеренон (например, Инспра), 25 или 50 мг один раз в сутки.

Примерами диуретиков являются буметанид, гидрохлортиазид, хлорталидон, хлортиазид, гидрохлортиазид, ксипамид, индапамид, фуросемид, пиретанид, торасемид, спиронолактон, эплеренон, амилорид и триамтерен; например, эти лекарственные средства представляют собой тиазидные диуретики, например, хлорталидон, НСТ, петлевые диуретики, например, фуросемид, торасемид или калийсберегающие диуретики, например, эплеренон, или их комбинацию; дозировка (и) некоторых из этих лекарственных средств являются такими, например, как указано ниже:

Амилорид (Мидамор), 5 мг безводного амилорид HCl;

Буметанид (Бумекс), доступный в виде таблеток с насечкой, 0,5 мг (светло-зеленые), 1 мг (желтые) и 2 мг (персиковые) для перорального введения;

Хлортиазид (Диурил);

Хлорталидон (Гигротон);

Фуросемид (Лазикс);

Гидро-хлортиазид (Эзидрикс, Гилродурил);

Индапамид (Лозол) и Спиронолактон (Альдактон);

ции в соответствии с настоящим изобретением могут охватывать одновременное, последовательное или раздельное введение активных компонентов или ингредиентов.

В настоящем контексте, "комбинация" или "комбинированный" в объеме настоящего изобретения может включать, но не ограничиваясь только ими, фиксированные и нефиксированные (например, свободные) формы (включая наборы) и применения, такие как, например, одновременное, последовательное или раздельное применение компонентов или ингредиентов.

Комбинированное введение согласно настоящему изобретению можно осуществлять путем введения активных компонентов или ингредиентов совместно, таких как, например, путем их одновременного введения в одной единственной или в двух раздельных препаратах или дозированных формах. Альтернативно, введение можно осуществлять путем введения активных компонентов или ингредиентов последовательно, таких как, например, последовательно в двух раздельных препаратах или дозированных формах.

Для комбинированной терапии согласно настоящему изобретению, активные компоненты или ингредиенты можно вводить раздельно (что предполагает, что они приготовлены раздельно) или приготовленных вместе (что предполагает, что они приготовлены в одном и том же препарате или в одной и той же дозированной форме). Следовательно, введение одного элемента комбинации согласно настоящему изобретению можно осуществлять перед, одновременно с, или после введения другого элемента комбинации.

Если специально не указано иначе, комбинированная терапия может относиться к терапии первой линии, второй линии или третьей линии, или исходной или дополнительной комбинированной терапии или заместительной терапии.

Способы в соответствии с настоящим изобретением особенно пригодны для долговременного лечения или профилактики заболеваний и/или состояний, как описано в настоящей заявке ранее и в дальнейшем. Термин "долговременный", как используется в настоящей заявке ранее и в дальнейшем, указывает на лечение или введение пациенту в течение периода времени больше чем 12 недель, предпочтительно больше чем 25 недель, еще более предпочтительно больше чем 1 год.

Фармацевтическая композиция, содержащая эмпаглифлозин, в соответствии с изобретением, может быть приготовлена в виде препарата для перорального или парентерального (включая внутримышечное, подкожное и внутривенное) введение в жидкой или твердой форме или в форме, подходящей для введения путем ингаляции или вдухания. Предпочтительным является пероральное введение. Фармацевтическая композиция может быть приготовлена в форме таблеток, гранул, мелких гранул, порошков, капсул, каплет, мягких капсул, пилюль, пероральных растворов, сиропов, сухих сиропов, жевательных таблеток, пастилок, шипучих таблеток, капель, суспензий, быстрорастворимых таблеток, пероральных быстро диспергирующихся таблеток, и др. Фармацевтическая композиция и дозированные формы предпочтительно содержат один или несколько фармацевтически приемлемых носителей, который должны быть "приемлемы" в значении совместимости с другими ингредиентами препарата и не вредными для его реципиента. Примеры фармацевтически приемлемых носителей известны специалисту в данной области техники.

Фармацевтические композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением проявляют благоприятные эффекты для лечения и предотвращения тех заболеваний и состояний, которые описаны в настоящей заявке ранее. Благоприятные эффекты могут наблюдаться, например, по отношению к эффективности, эффективной дозы, частоте дозирования, фармакодинамическим свойствам, фармакокинетическим свойствам, меньшим побочным действиям, удобствам, комфортности и т.д.

Способы приготовления эмпаглифлозина известны специалисту в данной области техники. Благоприятно, соединения в соответствии с настоящим изобретением могут быть приготовлены, используя способы синтеза, как описано в литературе, включая патентные заявки, процитированные в данной заявке ранее. Предпочтительные способы приготовления описаны в WO 2006/120208 и WO 2007/031548. По отношению к эмпаглифлозину благоприятная кристаллическая форма описана в международной патентной заявке WO 2006/117359, которая таким образом полностью включена в настоящую заявку в качестве ссылки.

Дальнейшие варианты осуществления, характерные особенности и преимущества настоящего изобретения могут становиться очевидными из последующих примеров. Последующие примеры могут служить для иллюстрации, в качестве примера, принципов изобретения, не ограничивая его.

Примеры

Пример 1. Лечение пациентов с хронической сердечной недостаточностью и HfrEF.

Перспективное влияние на смертность по причине сердечно-сосудистой патологии или госпитализацию в связи с сердечной недостаточностью и другие параметры лечение с применением эмпаглифлозина в релевантной популяции пациентов с хронической сердечной недостаточностью и уменьшенной фракцией выброса исследовали следующим образом.

Пациенты с хронической сердечной недостаточностью и симптомами в соответствии с NYHA II, III или IV и уменьшенной фракцией выброса (LVEF меньше, чем или равная 40%) и повышенным BNP (или повышенным NT-proBNP), например, как описано ниже, лечили в течение длительного времени (например, в течение времени в интервале приблизительно от 20 до 38 месяцев для каждого пациента) с применением эмпаглифлозина (необязательно в комбинации с одним или несколькими другими активными

веществами, например, такими как те, которые описаны в настоящей заявке) и сравнивали с пациентами, которые получали лечение с применением плацебо по стандартам лечения фоновой терапии.

Эмпаглифлозин вводят перорально один раз в сутки (например, 10 мг/сутки). Пациенты включают пациентов без диабета, пациентов с преддиабетом и пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Преддиабет диагностируется, если HbA1c больше или равно 5,7% и меньше, чем 6,5%. Индивидиум представляет собой пациента без диабета, если HbA1c составляет меньше, чем 5,7%. Пациенты имеют LVEF меньше, чем или равное 40%.

Пациенты с повышенным BNP (или повышенным NT-proBNP) определяются как такие, которые имеют один из следующих показателей:

повышенное BNP ≥ 150 пг/мл, или NT-proBNP ≥ 600 пг/мл; или

если пациенты были госпитализированы в связи с сердечной недостаточностью в течение последних 9 месяцев, повышенное BNP ≥ 100 пг/мл, или NT-proBNP ≥ 400 пг/мл.

Пациенты с уменьшенной фракцией выброса могут быть включены в соответствии с по меньшей мере одним из следующих проявлений сердечной недостаточности.

Если фракция выброса EF равна $\geq 36\%$ до $\leq 40\%$, то повышенное NT-proBNP будет составлять ≥ 2500 пг/мл для пациентов без фибрилляции предсердий, или ≥ 5000 пг/мл для пациентов с фибрилляцией предсердий.

Если фракция выброса EF равна $\geq 31\%$ до $\leq 35\%$, то повышенное NT-proBNP будет составлять ≥ 1000 пг/мл для пациентов без фибрилляции предсердий, или ≥ 2000 пг/мл для пациентов с фибрилляцией предсердий.

Если фракция выброса EF равна $\leq 30\%$, то повышенное NT-proBNP будет составлять ≥ 600 пг/мл для пациентов без фибрилляции предсердий, или ≥ 1200 пг/мл для пациентов с фибрилляцией предсердий.

Исследование определяется на основе наступления событий и все рандомизированные пациенты оставались в исследовании до тех пор, пока не было достигнуто определенное число пациентов с явлениями, соответствующими первичной конечной точке. За количеством оформленных подтвержденных явлений, соответствующих первичной конечной точке, будут непрерывно наблюдать во время проведения исследования.

Пациенты с сердечно-сосудистыми факторами риска лечили в соответствии со стандартами лечения, которые включают, например, лечение с применением терапевтических средств, выбранных из диуретиков, ARNi, ACEi, ARB, статинов, аспирина, бета-блокаторов, антагониста минералокортикоидов или ивабрадина, с устройством для сердечной терапии или без него, включая ICD, CRT-D или CRT-P.

Пациенты в исследовании соответствуют следующим критериям.

Возраст старше 18 лет.

Диагностированная сердечная недостаточность (HF). Определением HF для включения в исследование является фракция выброса левого желудочка (LVEF) (идеально полученная с помощью эхокардиографии, хотя приемлемые также радионуклидная вентрикулография и ангиография) меньше, чем или равная 40 % (на считанное показание). Значение фракции выброса предпочитают получать в течение 6 месяцев перед рандомизацией и после любого инфаркта миокарда (MI) или другого события, которое будет оказывать влияние на фракцию выброса.

Симптом(ы) сердечной недостаточности (HF) (NYHA класс II-IV).

По меньшей мере один из следующих параметров: повышенное NT-proBNP ≥ 600 пг/мл и/или, если пациент был госпитализирован в связи с сердечной недостаточностью в течение последних 9 месяцев повышенное NT-proBNP ≥ 400 пг/мл.

Фоновая терапия в связи с сердечной недостаточностью, при необходимости.

Противодиабетическая фоновая терапия, при необходимости.

Индекс массы тела (BMI) < 45 кг/м².

eGFR ≥ 20 мл/мин/1,73 м² или eGFR ≥ 30 мл/мин/1,73 м².

Время до смерти по причине сердечно-сосудистой патологии или госпитализации в связи с сердечной недостаточностью определяли у пациентов с сердечной недостаточностью с уменьшенной фракцией выброса (в соответствии с критериями, описанных в ранее настоящей заявке), леченных с применением эмпаглифлозина (например, 10 мг один раз в сутки) к группе с плацебо.

Определяли один или несколько из следующих критериев.

Время до первой госпитализации в связи с сердечной недостаточностью.

eGFR (CKD-EPI) уклон изменений относительно исходных значений.

Время до первого проявления продолжительного уменьшения на $\geq 40\%$ eGFR (CKD-EPI).

Время до первого проявления продолжительного eGFR (CKD-EPI) < 15 мл/мин/1,73 м² для пациентов с исходным значением eGFR ≥ 30 мл/мин/1,73 м².

Время до первого проявления продолжительного eGFR (CKD-EPI) < 10 мл/мин/1,73 м² для пациентов с исходным значением eGFR < 30 мл/мин/1,73 м².

Совокупное время до первого проявления продолжительного уменьшения на $\geq 40\%$ eGFR (CKD-EPI) или

продолжительного eGFR (CKD-EPI) <15 мл/мин/1,73 м² для пациентов с исходным значением eGFR ≥ 30 мл/мин/1,73 м², продолжительного eGFR (CKD-EPI) <10 мл/мин/1,73 м² для пациентов с исходным значением eGFR <30 мл/мин/1,73 м².

Совокупное время до первого проявления продолжительного уменьшения на $\geq 40\%$ eGFR (CKD-EPI) или

продолжительного eGFR (CKD-EPI) <15 мл/мин/1,73 м² для пациентов с исходным значением eGFR ≥ 30 мл/мин/1,73 м², и продолжительного eGFR (CKD-EPI) <10 мл/мин/1,73 м² для пациентов с исходным значением eGFR <30 мл/мин/1,73 м², или необходимости в хроническом диализном лечении или необходимости получения почечного трансплантата- время до смерти по причине сердечно-сосудистой патологии;

время до смерти по любой причине;

качество жизни, обусловленное состоянием здоровья, (например, как определено с помощью KCCQ или KCCQ-12);

время до впервые развившегося сахарного диабета 2 типа у пациентов без диабета;

время до повторной госпитализации в связи с сердечной недостаточностью;

изменение NYHA классификации;

время до госпитализации по любой причине, включая первую и/или рецидивирующую;

время до впервые развившейся фибрилляции предсердий;

время до нелетального или летального инфаркта миокарда;

время до нелетального или летального инсульта;

время до составной смерти по причине сердечно-сосудистой патологии или инфаркта миокарда;

время до составной смерти по причине сердечно-сосудистой патологии или инсульта;

время до любой смерти по причине сердечно-сосудистой патологии (включая летальный инсульт, летальный инфаркт миокарда и внезапная смерть), нелетальный инфаркт миокарда, нелетальный инсульт (так называемое 3-точечное MACE);

изменение eGFR;

прогрессирование до макроальбуминурии (определенное как соотношение альбумин/креатинин (ACR) ≥ 300 мг/г);

время до необходимости в хроническом диализном лечении;

время до необходимости получения почечного трансплантата;

совокупность из eGFR уменьшения, заместительной почечной терапии или почечной смерти;

совокупность из eGFR уменьшения, заместительной почечной терапии, почечной смерти или смерти по причине сердечно-сосудистой патологии;

совокупность из eGFR уменьшения, заместительной почечной терапии, почечной смерти или смерти по любой причине.

Пример 2. Лечение пациентов с хронической сердечной недостаточностью и HfrEF.

Перспективное влияние на смертность по причине сердечно-сосудистой патологии или госпитализацию в связи с сердечной недостаточностью и другие параметры лечения с применением эмпаглифлозина в релевантной популяции пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса исследовали следующим образом.

Пациенты с хронической сердечной недостаточностью и симптомами в соответствии с NYHA II, III или IV и сохраненной фракцией выброса (LVEF больше, чем 40% или больше, чем 50%) лечили в течение длительного времени (например, в течение времени в интервале приблизительно от 20 до 38 месяцев для каждого пациента) с применением эмпаглифлозина (необязательно в комбинации с одним или несколькими другими активными веществами, например, такими как те, которые описаны в настоящей заявке) и сравнивали с пациентами, которые получали лечение с применением плацебо по стандартам лечения фоновой терапии.

Эмпаглифлозин вводят перорально один раз в сутки (например, 10 мг/сутки). Пациенты включают пациентов без диабета, пациентов с преддиабетом и пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Преддиабет диагностируется, если HbA1c больше или равно 5,7% и меньше, чем 6,5%. Индивидуум представляет собой пациента без диабета, если HbA1c составляет меньше, чем 5,7%. Пациенты имеют LVEF больше, чем 40%, в особенности больше, чем 50%.

Пациенты включают индивидуумов, которые госпитализированы в связи с сердечной недостаточностью в течение последних 9 месяцев и/или имеют повышенное BNP ≥ 75 пг/мл, или NT-proBNP ≥ 300 пг/мл (для пациентов без фибрилляции предсердий (AF)) или повышенное BNP >225 пг/мл или NT-proBNP >900 пг/мл (для пациентов с фибрилляцией предсердий (AF)).

Исследование определяется на основе наступления событий и все рандомизированные пациенты оставались в исследовании до тех пор, пока не было достигнуто определенное число пациентов с явлениями, соответствующими первичной конечной точке. За количеством оформленных подтвержденных явлений, соответствующих первичной конечной точке, будут непрерывно наблюдать во время проведения исследования.

Пациенты с сердечно-сосудистыми факторами риска лечили в соответствии со стандартами лечения, которые включают симптоматическое лечение и лечение сердечно-сосудистых факторов риска, включая гипертонию, сахарный диабет, и дислипидемию.

Пациенты в исследовании соответствуют следующим критериям.

Возраст старше 18 лет.

Диагностированная сердечная недостаточность (HF). Определением HF для включения в исследование является фракция выброса левого желудочка (LVEF) (идеально полученная с помощью эхокардиографии, хотя приемлемы радионуклидная вентрикулография и ангиография) $>40\%$ (на считанное показание). Значение фракции выброса предпочтительно получают в течение 6 месяцев перед рандомизацией и после любого инфаркта миокарда (MI) или другого события, которое будет оказывать влияние на фракцию выброса.

Симптом(ы) сердечной недостаточности (HF) (NYHA класс II-IV).

Структурное заболевание сердца (расширение левого предсердия или гипертрофия левого желудочка), задокументированное эхокардиограммой.

По меньшей мере один из следующих параметров: госпитализация в связи с сердечной недостаточностью в течение последних 9 месяцев и/или повышенное NT-proBNP (>300 пг/мл для пациентов без фибрилляции предсердий (AF) или >900 пг/мл для пациентов с фибрилляцией предсердий (AF)).

Фоновая терапия в связи с сердечной недостаточностью, при необходимости.

Противодиабетическая фоновая терапия, при необходимости.

Индекс массы тела (BMI) <45 кг/м².

eGFR ≥ 20 мл/мин/1,73 м² или eGFR ≥ 30 мл/мин/1,73 м².

Время до смерти по причине сердечно-сосудистой патологии или госпитализации в связи с сердечной недостаточностью определяли у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (в соответствии с критериями, описанных в ранее настоящей заявке), леченных с применением эмпаглифлозина (например, 10 мг один раз в сутки) к группе с плацебо.

Определяли один или несколько из следующих критериев.

Время до первой госпитализации в связи с сердечной недостаточностью.

eGFR (CKD-EPI) уклон изменений относительно исходных значений.

Время до первого проявления продолжительного уменьшения на $\geq 40\%$ eGFR (CKD-EPI).

Время до первого проявления продолжительного eGFR (CKD-EPI) <15 мл/мин/1,73 м² для пациентов с исходным значением eGFR ≥ 30 мл/мин/1,73 м².

Время до первого проявления продолжительного eGFR (CKD-EPI) <10 мл/мин/1,73 м² для пациентов с исходным значением eGFR <30 мл/мин/1,73 м².

Совокупное время до первого проявления продолжительного уменьшения на $\geq 40\%$ eGFR (CKD-EPI) или

продолжительное eGFR (CKD-EPI) <15 мл/мин/1,73 м² для пациентов с исходным значением eGFR ≥ 30 мл/мин/1,73 м², продолжительное eGFR (CKD-EPI) <10 мл/мин/1,73 м² для пациентов с исходным значением eGFR <30 мл/мин/1,73 м².

Совокупное время до первого проявления продолжительного уменьшения на $\geq 40\%$ eGFR (CKD-EPI) или

продолжительное eGFR (CKD-EPI) <15 мл/мин/1,73 м² для пациентов с исходным значением eGFR ≥ 30 мл/мин/1,73 м², продолжительное eGFR (CKD-EPI) <10 мл/мин/1,73 м² для пациентов с исходным значением eGFR <30 мл/мин/1,73 м², или необходимость в хроническом диализном лечении или необходимость получения почечного трансплантата.

Время до смерти по причине сердечно-сосудистой патологии;

время до смерти по любой причине;

качество жизни, обусловленное состоянием здоровья, (например, как определено с помощью KCCQ или KCCQ-12);

время до впервые развившегося сахарного диабета 2 типа у пациентов без диабета;

время до повторной госпитализации в связи с сердечной недостаточностью;

изменение NYHA классификации;

время до госпитализации по любой причине, включая первую и/или рецидивирующую;

время до впервые развившейся фибрилляции предсердий;

время до нелетального или летального инфаркта миокарда;

время до нелетального или летального инсульта;

время до любой смерти по причине сердечно-сосудистой патологии (включая летальный инсульт, летальный инфаркт миокарда и внезапная смерть);

нелетальный инфаркт миокарда (исключая бессимптомный инфаркт миокарда), нелетальный инсульт (так называемое 3-точечное MACE);

изменение eGFR;

прогрессирование до макроальбуминурии (определенное как соотношение альбумин/креатинин

(ACR) ≥ 300 мг/г);

время до необходимости в хроническом диализном лечении;

время до необходимости получения почечного трансплантата;

совокупность из eGFR уменьшения, заместительной почечной терапии или почечной смерти;

совокупность из eGFR уменьшения, заместительной почечной терапии, почечной смерти или смерти по причине сердечно-сосудистой патологии;

совокупность из eGFR уменьшения, заместительной почечной терапии, почечной смерти или смерти по любой причине.

Качество жизни, обусловленное состоянием здоровья, может быть определено в соответствии с KCCQ или KCCQ-12. KCCQ-12 представляет собой утвержденную укороченную версию исходного KCCQ с 23 пунктами (Опросник кардиомиопатии Канзас-Сити). Этот опросник для самостоятельного заполнения создан для оценки физических ограничений, симптомов (частота, тяжесть и изменения в динамике), социальные ограничения, самоэффективность, и качество жизни у пациентов с HF.

Пример 3. Лечение пациентов, нуждающихся в посторонней помощи, с хронической сердечной недостаточностью и HfrEF.

Влияние лечения с применением эмпаглифлозина на функциональную возможность и другие параметры в релевантной популяции пациентов с хронической сердечной недостаточностью и уменьшенную фракцию выброса и немоцностью исследовали следующим образом.

Пациенты с хронической сердечной недостаточностью и симптомами в соответствии с NYHA II, III или IV и уменьшенной фракцией выброса (LVEF меньше, чем или равная 40%) и повышенным BNP (или повышенным NT-proBNP), например, как описано ниже, и с немоцностью лечили в течение периода времени (например, приблизительно в течение 12 недель для каждого пациента) с применением эмпаглифлозина (необязательно в комбинации с одним или несколькими другими активными веществами, например, такими как те, которые описаны в настоящей заявке) и сравнивали с пациентами, которые получали лечение с применением плацебо по стандартам лечения фоновой терапии.

Эмпаглифлозин вводят перорально один раз в сутки (например, 10 мг/сутки). Пациенты включают пациентов без диабета, пациентов с преддиабетом и пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Преддиабет диагностируется, если HbA1c больше или равно 5,7% и меньше, чем 6,5%. Индивидуум представляет собой пациента без диабета, если HbA1c составляет меньше, чем 5,7%. Пациенты имеют LVEF меньше, чем или равное 40%.

Пациенты с повышенным BNP (или повышенным NT-proBNP) определяются как такие, которые имеют один из следующих показателей:

повышенное BNP ≥ 150 пг/мл, или NT-proBNP ≥ 600 пг/мл; или

если пациенты были госпитализированы в связи с сердечной недостаточностью в течение последних 9 месяцев, повышенное BNP ≥ 100 пг/мл, или NT-proBNP ≥ 400 пг/мл.

Пациенты с уменьшенной фракцией выброса могут быть включены в соответствии с по меньшей мере одним из следующих проявлений сердечной недостаточности.

Если фракция выброса EF равна $\geq 36\%$ до $\leq 40\%$, то повышенное NT-proBNP будет составлять ≥ 2500 пг/мл для пациентов без фибрилляции предсердий, или ≥ 5000 пг/мл для пациентов с фибрилляцией предсердий.

Если фракция выброса EF равна $\geq 31\%$ до $\leq 35\%$, то повышенное NT-proBNP будет составлять ≥ 1000 пг/мл для пациентов без фибрилляции предсердий, или ≥ 2000 пг/мл для пациентов с фибрилляцией предсердий.

Если фракция выброса EF равна $\leq 30\%$, то повышенное NT-proBNP будет составлять ≥ 600 пг/мл для пациентов без фибрилляции предсердий, или ≥ 1200 пг/мл для пациентов с фибрилляцией предсердий.

Пациента с немоцностью включали в исследование, если, например, в течение 6-минутного теста с ходьбой пациент проходил расстояние менее 350 м.

После окончания периода исследования для каждого пациента исследовали функциональную возможность, в особенности, способность переносить физическую нагрузку, например, 6-минутный тест с ходьбой, и дополнительные клинические параметры, например, как указано ниже.

Пациенты с сердечно-сосудистыми факторами риска лечили в соответствии со стандартами лечения, которые включают, например, лечение с применением терапевтических средств, выбранных из диуретиков, ARNi, ACEi, ARB, статинов, аспирин, бета-блокаторов, антагониста минералокортикоидов или ивабрадина, с устройством для сердечной терапии или без него, включая ICD, CRT-D или CRT-P.

Пациенты в исследовании соответствуют следующим критериям.

Возраст старше 18 лет.

Диагностированная сердечная недостаточность (HF). Определением HF для включения в исследование является фракция выброса левого желудочка (LVEF) (идеально полученная с помощью эхокардиографии, хотя приемлемы радионуклидная вентрикулография и ангиография) меньше, чем или равная 40 % (на считанное показание). Значение фракции выброса предпочтительно получают в течение 6 месяцев перед рандомизацией и после любого инфаркта миокарда (MI) или другого события, которое будет ока-

зывать влияние на фракцию выброса.

Симптом(ы) сердечной недостаточности (HF) (NYHA класс II-IV).

По меньшей мере один из следующих параметров: повышенное NT-proBNP ≥ 600 пг/мл и/или, если пациент был госпитализирован в связи с сердечной недостаточностью в течение последних 9 месяцев повышенное NT-proBNP ≥ 400 пг/мл.

Немощность, например, определенная с помощью 6-минутного теста с ходьбой, при котором пациент проходил расстояние менее 350 м.

Фоновая терапия в связи с сердечной недостаточностью, при необходимости.

Противодиабетическая фоновая терапия, при необходимости.

Индекс массы тела (BMI) < 45 кг/м².

eGFR ≥ 20 мл/мин/1,73 м² или eGFR ≥ 30 мл/мин/1,73 м².

После окончания определенного периода времени, например, 12 недель, функциональную возможность, в особенности, способность переносить физическую нагрузку, например, 6-ти минутный тест с ходьбой, определяли у пациентов с сердечной недостаточностью с уменьшенной фракцией выброса (в соответствии с критериями, описанных в ранее настоящей заявке), леченных с применением эмпаглифлозина (например, 10 мг один раз в сутки) или с плацебо.

Определяли один или несколько из следующих критериев:

изменение NYHA классификации;

качество жизни, обусловленное состоянием здоровья, (например, как определено с помощью KCCQ или KCCQ-12, MLHFQ, показатель усталости, показатель депрессии, показатель тревожности, показатель совокупной оценки);

изменение по сравнению с исходными биомаркерами, например, NT-proBNP;

время до первой госпитализации в связи с сердечной недостаточностью;

время до повторной госпитализации в связи с сердечной недостаточностью.

Пример 4. Лечение пациентов, нуждающихся в посторонней помощи с хронической сердечной недостаточностью и HFrEF.

Влияние лечения с применением эмпаглифлозина на функциональную возможность и другие параметры в релевантной популяции пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса и немощностью исследовали следующим образом.

Пациенты с хронической сердечной недостаточностью и симптомами в соответствии с NYHA II, III или IV и сохраненной фракцией выброса (LVEF больше, чем 40% или больше, чем 50%) и с немощностью лечили в течение периода времени (например, приблизительно в течение 12 недель для каждого пациента) с применением эмпаглифлозина (необязательно в комбинации с одним или несколькими другими активными веществами, например, такими как те, которые описаны в настоящей заявке) и сравнивали с пациентами, которые получали лечение с применением плацебо по стандартам лечения фоновой терапии.

Эмпаглифлозин вводят перорально один раз в сутки (например, 10 мг/сутки). Пациенты включают пациентов без диабета, пациентов с преддиабетом и пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Преддиабет диагностируется, если HbA1c больше или равно 5,7% и меньше, чем 6,5%. Индивидуум представляет собой пациента без диабета, если HbA1c составляет меньше, чем 5,7%. Пациенты имеют LVEF больше, чем 40%, в особенности больше, чем 50%.

Пациенты включают индивидуумов, которые госпитализированы в связи с сердечной недостаточностью в течение последних 9 месяцев и/или имеют повышенное BNP ≥ 75 пг/мл, или NT-proBNP ≥ 300 пг/мл (для пациентов без фибрилляции предсердий (AF)) или повышенное BNP > 225 пг/мл, или NT-proBNP > 900 пг/мл (для пациентов с фибрилляцией предсердий (AF)).

Пациента с немощностью включали в исследование, если, например, в течение 6-ти минутного теста с ходьбой пациент проходил расстояние менее 350 м.

После окончания периода исследования для каждого пациента исследовали функциональную возможность, в особенности, способность переносить физическую нагрузку, например, 6-ти минутный тест с ходьбой, и дополнительные клинические параметры, например, как указано ниже.

Пациенты с сердечно-сосудистыми факторами риска лечили в соответствии со стандартами лечения, которые включают, симптоматическое лечение, и лечение сердечно-сосудистых факторов риска включая гипертонию, сахарный диабет, и дислипидемию.

Пациенты в исследовании соответствуют следующим критериям.

Возраст старше 18 лет

Диагностированная сердечная недостаточность (HF). Определением HF для включения в исследование является фракция выброса левого желудочка (LVEF) (идеально полученная с помощью эхокардиографии, хотя приемлемы радионуклидная вентрикулография и ангиография) $> 40\%$ (на считанное показание). Значение фракции выброса предпочтительно получают в течение 6 месяцев перед рандомизацией и после любого инфаркта миокарда (MI) или другого события, которое будет оказывать влияние на фракцию выброса.

Симптом(ы) сердечной недостаточности (HF) (NYHA класс II-IV

Структурное заболевание сердца (расширение левого предсердия или гипертрофия левого желудочка) задокументированное эхокардиограммой.

По меньшей мере один из следующих параметров: госпитализация в связи с сердечной недостаточностью в течение последних 9 месяцев и/или повышенное NT-proBNP (>300 пг/мл для пациентов без фибрилляции предсердий (AF) или >900 пг/мл для пациентов с фибрилляцией предсердий (AF)).

Немощность, например, определенная с помощью 6-ти минутного теста с ходьбой, при котором пациент проходил расстояние менее 350 м.

Фоновая терапия в связи с сердечной недостаточностью, при необходимости.

Противодиабетическая фоновая терапия, при необходимости.

Индекс массы тела (BMI) <45 кг/м².

eGFR ≥ 20 мл/мин/1,73 м² или eGFR ≥ 30 мл/мин/1,73 м².

После окончания определенного периода времени, например, 12 недель, функциональная возможность, в особенности, способность переносить физическую нагрузку, например, 6-ти минутный тест с ходьбой, определяли у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (в соответствии с критериями, описанных в ранее настоящей заявке), леченных с применением эмпаглифлозина (например, 10 мг один раз в сутки) или с плацебо.

Определяли один или несколько из следующих критериев:

изменение NYHA классификации;

качество жизни, обусловленное состоянием здоровья, (например, как определено с помощью KCCQ или KCCQ-12, MLHFQ, показатель усталости, показатель депрессии, показатель тревожности, показатель совокупной оценки);

изменение по сравнению с исходными биомаркерами, например, NT-proBNP;

время до первой госпитализации в связи с сердечной недостаточностью;

время до повторной госпитализации в связи с сердечной недостаточностью.

Пример фармацевтической композиции и дозированной формы.

Последующий пример твердых фармацевтических композиций и дозированных форм для перорального введения служит в качестве более полной иллюстрации настоящего изобретения, не ограничивая его объема конкретным примером. Дальнейшие примеры композиций и дозированных форм для перорального введения, описаны в WO 2010/092126. Термин "активное вещество" обозначает эмпаглифлозин в соответствии с настоящим изобретением, в особенности его кристаллическую форму, как описано в WO 2006/117359 и WO 2011/039107.

Таблетки, содержащие 2,5 мг, 5 мг, 10 мг или 25 мг активного вещества эмпаглифлозина. Количество ингредиентов представлено в мг на таблетку, покрытую пленочной оболочкой.

Активное вещество	2,5 мг/ на таблетку	5 мг/ на таблетку	10 мг/ на таблетку	25 мг/ на таблетку
Влажная грануляция				
эмпаглифлозин	2,5000	5,000	10,00	25,00
Моногидрат лактозы	40,6250	81,250	162,50	113,00
Микрокристаллическая целлюлоза	12,5000	25,000	50,00	40,00
Гидроксипропилцеллюлоза	1,8750	3,750	7,50	6,00
Кроскармеллоза натрия	1,2500	2,500	5,00	4,00
Очищенная вода	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
Сухие добавки				
Микрокристаллическая целлюлоза	3,1250	6,250	12,50	10,00
Коллоидный диоксид кремния	0,3125	0,625	1,25	1,00
Стеарат магния	0,3125	0,625	1,25	1,00
Общее ядро	62,5000	125,000	250,00	200,00
Пленочное покрытие				
Система пленочного покрытия	2,5000	4,000	7,00	6,00
Очищенная вода	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
Всего	65,000	129,000	257,00	206,00

Подробности относительно приготовления таблеток, активного фармацевтического компонента, наполнителей и системы пленочного покрытия описаны в WO 2010/092126, в особенности, в примерах 5 и 6, которая таким образом полностью включена в настоящую заявку в качестве ссылки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение эмпаглифлозина в способе лечения хронической сердечной недостаточности для снижения риска смерти по причине сердечно-сосудистой патологии или для снижения риска госпитализации в связи с сердечной недостаточностью у пациента без диабета с хронической сердечной недостаточностью, включающем введение в дозе 10 мг в сутки эмпаглифлозина пациенту.

2. Применение по п.1, в котором риск госпитализации в связи с сердечной недостаточностью представляет собой риск первой госпитализации в связи с сердечной недостаточностью.

3. Применение по п.1 или 2, в котором пациент представляет собой пациента с хронической сердечной недостаточностью в соответствии с NYHA классом II, III или IV.

4. Применение по п.1, 2 или 3, в котором пациент представляет собой пациента с хронической сердечной недостаточностью и уменьшенной фракцией выброса.

5. Применение по п.4, в котором пациент с уменьшенной фракцией выброса проявляет фракцию выброса левого желудочка (LVEF) меньше или равную 40%.

6. Применение по п.1, 2 или 3, в котором пациент представляет собой пациента с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса.

7. Применение по п.6, в котором пациент с сохраненной фракцией выброса проявляет фракцию выброса левого желудочка (LVEF) больше чем 40%.

8. Применение по п.6, в котором пациент с сохраненной фракцией выброса проявляет фракцию выброса левого желудочка (LVEF) больше чем 50%.

9. Применение по одному или нескольким из предыдущих пунктов, в котором пациент представляет собой пациента с повышенным значением натрийуретического пептида В-типа (BNP) или повышенным значением в плазме N-концевого прогормонального натрийуретического пептида головного мозга (NT-proBNP).

10. Применение по п.9, в котором пациент имеет повышенное BNP, равное или больше чем 75 пг/мл или NT-proBNP ≥ 300 пг/мл.

11. Применение по п.9, в котором пациент представляет собой пациента с уменьшенной фракцией выброса (HFrEF) и фракцией выброса EF $\geq 36\%$ до $\leq 40\%$ и повышенным NT-proBNP ≥ 2500 пг/мл для пациентов без фибрилляции предсердий, или ≥ 5000 пг/мл для пациентов с фибрилляцией предсердий, или пациент представляет собой пациента с уменьшенной фракцией выброса (HFrEF) и фракцией выброса EF $\geq 31\%$ до $\leq 35\%$ и повышенным NT-proBNP ≥ 1000 пг/мл для пациентов без фибрилляции предсердий, или ≥ 2000 пг/мл для пациентов с фибрилляцией предсердий, или

пациент представляет собой пациента с уменьшенной фракцией выброса (HFrEF) и фракцией выброса EF $\leq 30\%$ и повышенным NT-proBNP ≥ 600 пг/мл для пациентов без фибрилляции предсердий, или ≥ 1200 пг/мл для пациентов с фибрилляцией предсердий.

12. Применение по одному или нескольким пп.1-11, в котором пациент представляет собой пациента с преддиабетом, сахарным диабетом 1 типа или сахарным диабетом 2 типа.

13. Применение по одному или нескольким пп.1-11, в котором пациент представляет собой пациента без диабета.

14. Применение по одному или нескольким пп.1-13, где пациент имеет eGFR, равное или больше чем 20 мл/мин/1,73 м², или eGFR, равное или больше чем 30 мл/мин/1,73 м².

15. Применение по одному или нескольким из предыдущих пунктов, в котором смертность по любой причине или риск госпитализации по любой причине снижены.

16. Применение по одному или нескольким из предыдущих пунктов, в котором возникновение: впервые развившейся альбуминурии, прогрессирования с состояния без альбуминурии до микро- или макроальбуминурии, удвоения уровня креатинина в сыворотке, что сопровождается eGFR (на основании формулы модификации диеты при заболеваниях почек (MDRD)) ≤ 45 мл/мин/1,73 м²,

продолжительного уменьшения на $\geq 30\%$, $\geq 40\%$, $\geq 50\%$ или $\geq 57\%$ eGFR (CKD-EPI), в особенности продолжительного уменьшения на $\geq 40\%$ eGFR (CKD-EPI),

продолжительного eGFR (CKD-EPI) < 15 мл/мин/1,73 м² для пациентов с исходным значением eGFR ≥ 30 мл/мин/1,73 м²,

продолжительного eGFR (CKD-EPI) < 10 мл/мин/1,73 м для пациентов с исходным значением eGFR < 30 мл/мин/1,73 м²,

необходимости в непрерывной заместительной почечной терапии,

необходимости в хроническом диализном лечении,

необходимости получения почечного трансплантата,

смерти вследствие почечного заболевания, или

комплекса продолжительного уменьшения на $\geq 40\%$ eGFR (CKD-EPI) или

продолжительного eGFR (CKD-EPI) < 15 мл/мин/1,73 м² для пациентов с исходным значением

eGFR ≥ 30 мл/мин/1,73 м², и
 продолжительного eGFR (CKD-EPI) < 10 мл/мин/1,73 м² для пациентов с исходным значением
 eGFR < 30 мл/мин/1,73 м², или
 комплекса продолжительного уменьшения на $\geq 40\%$ eGFR (CKD-EPI) или
 продолжительного eGFR (CKD-EPI) < 15 мл/мин/1,73 м² для пациентов с исходным значением
 eGFR ≥ 30 мл/мин/1,73 м²,
 продолжительного eGFR (CKD-EPI) < 10 мл/мин/1,73 м² для пациентов с исходным значением
 eGFR < 30 мл/мин/1,73 м²,
 необходимости в хроническом диализном лечении,
 необходимости получения почечного трансплантата
 предотвращается, защищается от или замедляется.

17. Применение по одному или нескольким пп.1-16, в котором эмпаглифлозин вводят в комбинации с одним или несколькими другими терапевтическими веществами пациенту.

18. Применение по п.17, в котором одно или несколько других терапевтических веществ выбирают из группы, включающей активные вещества, которые показаны для лечения хронической сердечной недостаточности, противодиабетические вещества, активные вещества, которые снижают уровень общего холестерина, холестерина ЛПНП, холестерина не-ЛПВП и/или ЛП(а) в крови, активные вещества, которые повышают уровень холестерина ЛПВП в крови, активные вещества, которые снижают кровяное давление, активные вещества, которые показаны для лечения атеросклероза или ожирения, антитромбоцитарные средства, противосвертывающие средства и средства, защищающие эндотелий сосудов.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

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