

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202190229** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2021.05.26

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

(22) Дата подачи заявки
2019.07.16

(54) **БЕЗОПАСНАЯ ДЛЯ СЕРДЦА АНТИДИАБЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ**

(31) 18184034.9; 18187272.2; 18197472.6;
18202843.1; 19157007.6; 19157226.2;
19177388.6

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

(32) 2018.07.17; 2018.08.03; 2018.09.28;
2018.10.26; 2019.02.13; 2019.02.14;
2019.05.29

(72) Изобретатель:
Йохансен Одд-Эрик (DE)

(33) EP

(74) Представитель:

(86) PCT/EP2019/069131

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

(87) WO 2020/016232 2020.01.23

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

202190229
A1

202190229

A1

БЕЗОПАСНАЯ ДЛЯ СЕРДЦА АНТИДИАБЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

5 Область изобретения

Настоящее изобретение касается определенного ингибитора DPP-4, предпочтительно линаглиптин (необязательно в комбинации с одним или несколькими другими действующими агентами) для применения в безопасном для сердечно-сосудистой системы антидиабетическом лечении (в особенности в течение длительного периода) пациентов с диабетом (предпочтительно диабетом 2 типа) (в особенности с диабетом 2 типа на ранней стадии), включая пациентов (людей) с повышенным сердечно-сосудистым риском или диагностированными осложнениями.

Уровень техники

15 Сердечно-сосудистое заболевание (ССЗ) является широко известным осложнением сахарного диабета 2 типа (T2DM), и существует клиническая потребность в способах глюкозопонижающей терапии, которые не приводят к дальнейшему повышению риска сердечно-сосудистых заболеваний в этой популяции.

20 Люди с диабетом 2 типа подвержены повышенному риску сердечно-сосудистого заболевания, и, несмотря на достигнутый в последнее время прогресс в разработке способов лечения, сердечно-сосудистые заболевания остаются главной причиной смертности в этой популяции.

До сих пор неизвестно, как соотносятся между собой конкретные агенты в отношении долговременного сердечно-сосудистого (CV) эффекта, поскольку лишь в немногих долговременных прямых сравнительных исследованиях сравнивали воздействие различных препаратов для лечения диабета на сердечно-сосудистые исходы или суррогатные маркеры сердечно-сосудистых событий, и большинство из них были относительно краткосрочными с недостаточной статистической мощностью.

30 Кроме того, хотя с 2007 г. новые глюкозопонижающие препараты, согласно требованию Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA), должны демонстрировать сердечно-сосудистую безопасность до или после одобрения со стороны надзорного органа,

большинство из этих исследований сердечно-сосудистых исходов проводят в плацебо-контролируемом режиме без активных препаратов в качестве контроля. Таким образом, они не позволяют оценить сравнительную эффективность.

5 Ныне действующие практические наставления рекомендуют метформин в качестве терапии первой линии для лечения субъектов с T2DM и предлагают несколько вариантов лечения в качестве терапии второй линии, если гликемический контроль не достигается в течение 3 месяцев с начала применения метформина. И сульфомочевины (SU), и ингибиторы DPP-4 могут применяться в качестве терапии второй линии (или первой линии в случаях, если метформин неприемлем или недопустим). Сульфонилмочевины были первыми доступными принимаемыми перорально глюкозопонижающими препаратами и находятся в клиническом применении с конца 1950-х годов. Низкая стоимость и известность сульфонилмочевин в клинической практике – эти факторы, возможно, лежат в основе их непрерывного применения в качестве терапии 10 первой линии или дополнительной терапии при T2DM. Однако сердечно-сосудистая безопасность широко применяемых сульфомочевин остается неопределенной.

Глимепирид представляет собой сульфомочевину второго поколения, которая имеет определенные преимущества перед другими сульфомочевинами и часто рекомендуется в качестве предпочтительной терапии второй линии. 20

Сравнение глимепирида с другими средствами терапии первой или второй линии, такими как ингибитор DPP-4, в частности, линаглиптин, при T2DM может представлять большой интерес с точки зрения применяемой в настоящее время клинической практики.

25 Соответственно, задача состоит в исследовании долговременного влияния на сердечно-сосудистую (CV) заболеваемость и смертность лечения с применением линаглиптина (5 мг) по сравнению с глимепиридом (от 1 до 4 мг) у пациентов с диабетом 2 типа (T2DM) при повышенном или высоком сердечно-сосудистом риске и применении стандартного лечения, а также в подтверждении 30 сердечно-сосудистой безопасности линаглиптина по сравнению с глимепиридом для таких пациентов.

Сообщалось об исследованиях по оценке сердечно-сосудистых исходов (CVOT) для трех ингибиторов DPP-4, утвержденных для клинического применения в Европейском Союзе: саксаглиптина, алоглиптина и ситаглиптина,

каждое с плацебо-контролем. Безопасность была равномерно продемонстрирована по всему классу атеросклеротических сердечно-сосудистых исходов, с нейтральным влиянием на исходы при тяжелых неблагоприятных сердечно-сосудистых явлениях (ТНССЯ) для всех трех препаратов. Однако
5 безопасность по классу риска сердечной недостаточности была неопределенной, со значительным повышением 27 % для саксаглиптина, что дало дополнительный повод для предположений, что некоторые антидиабетические средства, стимулирующие сигнал инсулина, могут повышать риск сердечной недостаточности. Предполагалось, что не связанные с инсулином механизмы
10 дополнительно повышают риск сердечной недостаточности при применении ингибиторов DPP-4.

Кроме того, долговременная почечная функция имеет особенное клиническое значение для лечения с применением ингибиторов DPP-4, которые, за исключением линаглиптина, выводятся почками, что требует корректировки
15 дозы при снижении почечной функции; однако получаемые по результатам CVOT с исследованием ингибитора DPP-4 сведения, подтверждающие почечные исходы, на данный момент являются неполными и противоречивыми в пределах класса. Ограничение предыдущих CVOT с применением саксаглиптина, алоглиптина и ситаглиптина состояло в том, что лишь у меньшинства пациентов
20 в когортах исследования была сниженная почечная функция на исходном уровне (расчетная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) <60 мл/мин/1,73 м²). Еще меньше пациентов имели сильно сниженную почечную функцию (pСКФ <30 мл/мин/1,73 м²) или макроальбуминурию. Действительно, хотя по оценкам ~50 % пациентов с T2D страдают от ХБП, ни одно из предыдущих CVOT специально
25 не включало эту популяцию, а в некоторых случаях пациенты со сниженной почечной функцией активно исключались. Таким образом, несмотря на то, что ХБП является одним из наиболее распространенных сопутствующих заболеваний при T2D, доступно очень мало информации о долгосрочном клиническом профиле безопасности ингибиторов DPP-4 в этой важной, но
30 недостаточно исследованной и клинически проблемной популяции пациентов с почечной нагрузкой и с высоким кардиоренальным риском.

В анализах результатов по безопасности, стратифицированных по исходному почечному риску, занижается повышенная заболеваемость среди пациентов с ХБП, сопутствующей T2D. Риск сердечной недостаточности у этих

пациентов может вызывать особую обеспокоенность из-за одновременной заболеваемости между сердечной недостаточностью и ХБП, которая вызывается разными типами кардиоренального взаимодействия, включая гемодинамические и нейрогормональные механизмы. Соответственно, нарушение функции почек у пациентов с T2D является главным прогностическим фактором чрезмерной смертности и неблагоприятных исходов, включая сердечно-сосудистую смерть и другие сердечно-сосудистые явления, и T2D является наиболее распространенной причиной терминальной стадии хронической почечной недостаточности. Поскольку почечная функция естественно снижается с возрастом, а диабет является пожизненным заболеванием, даже пациенты без выраженной ХБП подвержены риску развития сопутствующих заболеваний в будущем, и активно рекомендуется отбор на наличие ХБП у пациентов с T2D.

Таким образом, существует потребность в клинических исследованиях по долговременному профилю безопасности (сердечно-сосудистой и почечной) ингибитора DPP-4 в широком круге пациентов с диабетом 2 типа, включая пациентов с диабетом 2 типа на ранней стадии при повышенном риске сердечно-сосудистых заболеваний (например, в сравнении с активным препаратом в качестве контроля), а также включая недостаточно представленных до нынешнего времени пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых или сердечных заболеваний и/или хронической болезнью почек (ХБП), например, с диагностированным сердечно-сосудистым заболеванием и/или болезнью почек (например, по сравнению с плацебо / стандартом лечения).

Краткое описание изобретения

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

Линаглиптин (5 мг в день, в качестве монотерапии или дополнительной терапии) показывает долгосрочную клиническую сердечно-сосудистую безопасность, а также определенные преимущества (например, устойчивость лечения) в Исследовании сердечно-сосудистой безопасности (оценка сердечно-

сосудистой безопасности в сравнении с глимепиридом у пациентов с диабетом 2 типа при повышенном или высоком сердечно-сосудистом риске или диагностированном сердечно-сосудистом заболевании).

5 В исследование были включены взрослые субъекты с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний или диагностированным сердечно-сосудистым заболеванием, имеющие диабет 2 типа на ранней стадии, например, со средней продолжительностью болезни 6,2 года, которые либо вообще не получали лечения, либо получали 1-2 глюкозопонижающих средства (например, метформин).

10 Эти субъекты отражает пациентов, которых врачи обычно наблюдают в их повседневной практике.

15 В этом исследовании оценивали безопасность линаглиптина на протяжении самого длительного периода из когда-либо изучавшихся в исследовании ингибитора DPP-4 по оценке сердечно-сосудистых исходов, со средней продолжительностью и периодом последующего наблюдения более 6 лет.

20 В Исследовании сердечно-сосудистой безопасности оценивали сердечно-сосудистую безопасность и долгосрочное влияние на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность при лечении с применением линаглиптина (5 мг в день) в сравнении с глимепиридом (от 1 до 4 мг) – и то, другое в качестве монотерапии или дополнительной терапии у субъектов с диабетом 2 типа при повышенном или высоком риске сердечно-сосудистых заболеваний и получении стандартного лечения (например, в дополнение к стабильному фоновому глюкозопонижающему медикаментозному лечению и стандарту лечения сердечно-сосудистых заболеваний).

25 Стандартное лечение включает применение как глюкозопонижающих средств (включая метформин и/или ингибиторы альфа-глюкозидазы), так и сердечно-сосудистых препаратов (включая противогипертензивные и липид-понижающие препараты).

30 Пациенты в этом Исследовании сердечно-сосудистой безопасности (оценка сердечно-сосудистой безопасности линаглиптина в сравнении с глимепиридом у пациентов с диабетом 2 типа при повышенном или высоком сердечно-сосудистом риске или диагностированном сердечно-сосудистом заболевании) в процессе лечения получали 5 мг линаглиптина раз в день в течение периода

средней продолжительностью 5,86 года и проходили наблюдение в среднем в течение 6,25 года.

5 Вместе с другим (плацебо-контролируемым) Исследованием сердечно-сосудистых (безопасность) и почечных исходов (оценка сердечно-сосудистой безопасности и почечного микрососудистого исхода у пациентов с диабетом 2 типа при высоком или очень высоком риске заболевания сердца и/или почек), настоящее (с активным препаратом в качестве контроля) Исследование сердечно-сосудистой безопасности демонстрирует долговременный общий
10 профиль безопасности линаглиптина у широкого круга взрослых субъектов с диабетом 2 типа, включая пациентов с повышенным или высоким сердечно-сосудистым риском (определенными факторами риска) или диагностированными осложнениями (например, атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием), а также пациентов с высоким или очень высоким (сосудистым, например, кардиоренальным) риском, в частности, заболевания сердца и/или
15 почек (например, с высоким или очень высоким риском сердечно-сосудистых и/или почечных осложнений или явлений).

Краткое описание фигур

Фигура 1 (Время до первого возникновения ЗР-ТНССЯ в Исследовании сердечно-сосудистой безопасности) показывает время до первого возникновения
20 трехточечного (ЗР) ТНССЯ (ЗР-ТНССЯ, тяжелое неблагоприятное сердечно-сосудистое явление, определяемое как сердечно-сосудистая смерть или несмертельный инфаркт миокарда (МИ) или несмертельный инсульт) в этом Исследовании сердечно-сосудистой безопасности.

Фигура 2 (Время до первого возникновения ЗР-ТНССЯ в Исследовании
25 сердечно-сосудистых и почечных микрососудистых исходов) показывает время до первого возникновения трехточечного (ЗР) ТНССЯ (ЗР-ТНССЯ, тяжелое неблагоприятное сердечно-сосудистое явление, определяемое как сердечно-сосудистая смерть или несмертельный инфаркт миокарда (МИ) или несмертельный инсульт) в этом Исследовании сердечно-сосудистых
30 (безопасность) и почечных (микрососудистых) исходов.

Подробное описание изобретения

Более подробно были получены следующие результаты:

Исследование сердечно-сосудистой безопасности

5 Влияние линаглиптина на сердечно-сосудистый риск у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 типа на ранней стадии и повышенным риском для сердечно-сосудистой системы или диагностированными осложнениями оценивали в этом Исследовании сердечно-сосудистой безопасности, многоцентровом международном рандомизированном двойном слепом исследовании в параллельных группах. В исследовании сравнивали риск возникновения тяжелого неблагоприятного сердечно-сосудистого явления (ТНССЯ) между линаглиптином и глимепиридом, когда их добавляли к стандарту лечения (включая фоновую терапию с применением метформина) на основе региональных стандартов для HbA1c и сердечно-сосудистых факторов риска. Исследование управлялось событиями, и за пациентами вели наблюдение до накопления по меньшей мере 631 первичного события исхода.

15 Всего 6033 пациента получали лечение (линаглиптин 5 мг = 3023; глимепирид от 1 мг до 4 мг = 3010) и проходили последующее наблюдение в среднем в течение 6,25 года (среднее время лечения 5,9 года). Приблизительно 73 % исследуемой популяции составляли представители европеоидной расы, 18 % составляли представители монголоидной расы, и 5 % составляли представители экваториальной расы. Средний возраст составлял 64 года, и 60 % были мужчинами.

25 На исходном уровне характеристики заболевания были сбалансированы. Средний показатель HbA1c составлял 7,15 %, и средняя продолжительность сахарного диабета 2 типа у участников составляла приблизительно 7,6 года; кроме того, 20 % составляли курящие на то время. Общая популяция включала 2030 (34 %) пациентов в возрасте ≥ 70 лет, 2089 (35 %) пациентов с сердечно-сосудистым заболеванием и 1130 (19 %) пациентов с почечной недостаточностью с рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м² на исходном уровне. В целом предыдущее применение антидиабетических препаратов было сбалансировано по экспериментальным группам (метформин 83 % продолжали в качестве фоновой терапии, сульфомочевину 28 % прекращали перед рандомизацией), пациенты, принимавшие инсулин, исключались. Применение медикаментозных средств для снижения сердечно-сосудистого риска также было

сбалансированным (аспирин 47 %, статины 65 %, ингибиторы АПФ или БРА 74 %, бета-блокаторы 39 % и блокаторы кальциевых каналов 30 %).

Первичной конечной точкой в этом Исследовании сердечно-сосудистой безопасности было время до первого возникновения трехточечного (ЗР) ТНССЯ.

5 Тяжелое неблагоприятное сердечно-сосудистое явление определяли как сердечно-сосудистую смерть или несмертельный инфаркт миокарда (МИ) или несмертельный инсульт. План статистического анализа испытывали на не
10 меньшую эффективность для случаев ЗР ТНССЯ. Ключевая вторичная конечная точка оценивала совокупный показатель устойчивости лечения, определяемой как пропорция пациентов, проходящих исследуемое лечение, у которых сохранялся гликемический контроль ($HbA1c \leq 7,0$ %) без потребности в
15 дополнительной антидиабетической лекарственной терапии (резервной терапии), без каких бы то ни было умеренных (клинически проявляющихся через показатель глюкозы <70 мг/дл) или тяжелых (требующих врачебной помощи) гипогликемических явлений и без >2 % набора лишнего веса относительно
исходного значения.

Результаты первичной конечной точки этого Исследования сердечно-сосудистой безопасности показаны в Таблице 1 и на Фигуре 1. Линаглиптин, применяемый в дополнение к стандарту лечения, не повышал риск тяжелых
20 неблагоприятных сердечно-сосудистых явлений в сравнении с глимепиридом. Частота случаев ЗР ТНССЯ в двух получавших лечение группах была подобной; линаглиптин (20,7 ТНССЯ на 1000 пациенто-лет) и глимепирид (21,2 ТНССЯ на 1000 пациенто-лет). Оценочное отношение рисков ТНССЯ, связанных с линаглиптином, относительно глимепирида составляло 0,98 (95 % CI; 0,84, 1,14).
25 Верхняя граница этого доверительного интервала (CI) 1,14, с исключением предварительно установленного предела риска, превышающего 1,3. Результаты были сопоставимы для пациентов, проходящих лечение с применением или без применения метформина.

Таблица 1 Тяжелые неблагоприятные сердечно-сосудистые явления (ТНССЯ) и Дополнительные подтвержденные конечные точки сердечно-сосудистых заболеваний и смертности по экспериментальным группам в Исследовании сердечно-сосудистой безопасности

	Линаглиптин 5 мг n=3023		Глимепирид (от 1 мг до 4 мг) n=3010		Отношение рисков (95% CI)
	Количество субъектов (%)	Коэффициент частоты заболеваний на 1000 ПЛ*	Количество субъектов (%)	Коэффициент частоты заболеваний на 1000 ПЛ*	
Первичная CV составная конечная точка (CV смерть, несмертельный MI, несмертельный инсульт)	356 (11,8)	20,7	362 (12,0)	21,2	0,98 (0,84, 1,14)**
Вторичная CV составная конечная точка (CV смерть, несмертельный MI, несмертельный инсульт и госпитализация с нестабильной стенокардией)	398 (13,2)	23,4	401 (13,3)	23,7	0,99 (0,86, 1,14)

5

* ПЛ=пациенто-лет

** Испытание на не меньшую эффективность для демонстрации того, что верхняя граница 95 % CI для отношения рисков меньше, чем 1,3

10 Жизненный статус был получен для 99,3 % субъектов в исследовании. Во время Исследования сердечно-сосудистой безопасности всего было зафиксировано 644 смертных случая (Таблица 2). Из этих смертных случаев 52 % были признаны случаями сердечно-сосудистой смерти. По риску смерти по любой причине статистических различий между группами не было (HR: 0,91; 95 % CI: 0,78, 1,06).

Таблица 2 Основные дополнительные подтвержденные конечные точки сердечно-сосудистых заболеваний и смертности по экспериментальным группам в Исследовании сердечно-сосудистой безопасности

	Линаглиптин 5 мг n=3023		Глимепирид (от 1 мг до 4 мг) n=3010		Отношение рисков (95% CI)
	Количество субъектов (%)	Коэффициент частоты заболеваний на 1000 ПЛ*	Количество субъектов (%)	Коэффициент частоты заболеваний на 1000 ПЛ*	
Смертность по любой причине	308 (10,2)	16,8	336 (11,2)	18,4	0,91 (0,78,1,06)
CV смерть	169 (5,6)	9,2	168 (5,6)	9,2	1,00 (0,81, 1,24)
Госпитализация с сердечной недостаточностью (ГСН)	112 (3,7)	6,4	92 (3,1)	5,3	1,21 (0,92, 1,59)
ГСН или сердечно-сосудистая смерть	236 (7,8)	13,4	234 (7,8)	13,4	1,00 (0,84, 1,20)

5 Результаты вторичной конечной точки Исследования сердечно-сосудистой безопасности показаны в Таблице 3. После начального периода титрования (16 недель) у значительно большего количества пациентов, проходивших лечение с применением линаглиптина, достигался устойчивый гликемический контроль (HbA1c $\leq 7,0$ %) без умеренной или тяжелой гипогликемии или существенного набора лишнего веса >2 % относительно исходного значения по сравнению с пациентами, проходившими лечение с применением глимепирида, без потребности в дополнительной антидиабетической лекарственной терапии.

10

Таблица 3 Ключевые вторичные составные исходы* по экспериментальным группам в Исследовании сердечно-сосудистой безопасности

	Линаглиптин 5 мг n=3014	Глимепирид (от 1 мг до 4 мг) n=3000	Отношение рисков*** (95 % CI)
	Количество субъектов (%)	Количество субъектов (%)	
Вторичный составной исход *	481 (16,0)	305 (10,2)	1,68 (1,43, 1,96)
Пациенты с поддерживаемым гликемическим контролем (HbA1c ≤ 7.0 %)	648 (21,5)	554 (18,5)	
– любые умеренные / тяжелые гипогликемические явления**	163 (5,6)	791 (27,5)	
– ≤ 2 % набор лишнего веса	775 (25,7)	699 (23,3)	

15

* Вторичный составной исход, определяемый как совокупный показатель устойчивости лечения, определяемой как пропорция пациентов, проходящих исследуемое лечение, которые к заключительному визиту сохраняют гликемический контроль ($HbA1c \leq 7,0$ %) от окончания периода стабилизации (окончание титрования исследуемого медикамента после 16 недель) до завершающего визита исследования без потребности в дополнительном антидиабетическом медикаментозном лечении (резервной терапии), и пациентов без каких бы то ни было умеренных / тяжелых гипогликемических явлений и без >2 % набор лишнего веса.

10 ** Умеренные / тяжелые гипогликемические явления, определяемые как:

- Умеренное гипогликемическое явление: задокументированная симптоматическая гипогликемия с концентрацией глюкозы в плазме ≤ 70 мг/дл. Явление в сочетании с типичными симптомами гипогликемии, но без необходимости во внешней помощи

15 - Тяжелое гипогликемическое явление: задокументированное гипогликемическое явление, требующее помощи другого лица для активного введения углевода, глюкагона, или других реанимационных действий, потребность во внешней помощи

20 *** Отношение рисков и доверительный интервал на основе логистической регрессии с переменной для лечения.

25 В течение всего периода лечения (среднее время лечения 5,9 года) показатель умеренной или тяжелой гипогликемии составлял 6,5 % для лечения с применением линаглиптина против 30,9 % для глимепирида, случаи тяжелой гипогликемии (требующей врачебной помощи) составляли 0,3 % для лечения с применением линаглиптина против 2,2 % для глимепирида.

Соответственно:

30 Настоящее изобретение касается линаглиптина, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими действующими агентами, для применения в лечении пациентов с диабетом (предпочтительно диабетом 2 типа), причем линаглиптин влияет на лечение без повышения риска 3-точечных тяжелых неблагоприятных сердечно-сосудистых явлений (ЗР-ТНССЯ) в сравнении с глимепиридом, причем 3-точечные тяжелые неблагоприятные сердечно-сосудистые явления (ЗР-ТНССЯ) включают сердечно-сосудистую смерть, несмертельный инфаркт миокарда (МИ) и/или несмертельный инсульт.

Настоящее изобретение касается линаглиптина, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими действующими агентами, для применения в лечении пациентов с диабетом (предпочтительно диабетом 2 типа), причем линаглиптин влияет на лечение устойчивее по сравнению с глимепиридом, например, характеризующемся тем, что показатель достигших устойчивости респондентов значительно выше для комбинированных конечных точек пациентов, принимающих исследуемый препарат в конце исследования, с $HbA1c \leq 7,0$ %, без резервной терапии, без >2 % набора лишнего веса и с наличием или отсутствием умеренных / тяжелых гипогликемических явлений.

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

Настоящее изобретение касается линаглиптина, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими действующими агентами, для применения в лечении пациентов с диабетом (предпочтительно диабетом 2 типа), причем линаглиптин влияет на лечение без повышения риска 4-точечных тяжелых неблагоприятных сердечно-сосудистых явлений (4Р-ТНССЯ) в сравнении с глимепиридом, причем 4-точечные тяжелые неблагоприятные сердечно-сосудистые явления (4Р-ТНССЯ) включают сердечно-сосудистую смерть, несмертельный инфаркт миокарда (MI), несмертельный инсульт и/или госпитализацию с нестабильной стенокардией.

Настоящее изобретение касается линаглиптина, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими действующими агентами, для применения в лечении пациента с диабетом (предпочтительно диабетом 2 типа), причем линаглиптин влияет (например, через 6,25 года) на лечение следующим образом:

I) без повышения риска (одного или нескольких) трехточечных тяжелых неблагоприятных сердечно-сосудистых явлений (3Р-ТНССЯ) по сравнению с пациентом, получавшим лечение с применением глимепирида, причем одно или несколько трехточечных тяжелых неблагоприятных сердечно-сосудистых явлений (3Р-ТНССЯ) выбраны из группы, к которой относятся сердечно-

сосудистая смерть, несмертельный инфаркт миокарда (MI) и несмертельный инсульт,

5 II) без повышения риска (одного или нескольких) четырехточечных тяжелых неблагоприятных сердечно-сосудистых явлений (4P-ТНССЯ) по сравнению с пациентом, получавшим лечение с применением глимепирида, причем одно или несколько трехточечных тяжелых неблагоприятных сердечно-сосудистых явлений (3P-ТНССЯ) выбраны из группы, к которой относятся сердечно-сосудистая смерть, несмертельный инфаркт миокарда (MI), несмертельный инсульт и госпитализация с нестабильной стенокардией,

10 III) без повышения риска смерти по любой причине по сравнению с пациентом, получавшим лечение с применением глимепирида,

15 IV) с обеспечиваемым в результате значительным увеличением количества пациентов, достигших устойчивого гликемического контроля ($HbA1c \leq 7\%$) без умеренной или тяжелой гипогликемии и/или существенный набор лишнего веса $> 2\%$ относительно исходного значения по сравнению с пациентом, получавшим лечение с применением глимепирида, без потребности в дополнительной антидиабетической лекарственной терапии,

и/или

20 V) без повышения риска сердечно-сосудистой смерти или госпитализации с сердечной недостаточностью по сравнению с пациентом, получавшим лечение с применением глимепирида.

25 К пациентам в соответствии с настоящим изобретением относятся пациенты с T2DM и недостаточным гликемическим контролем, либо ввиду того, что не получали медикаментозного лечения, либо несмотря на моно- или двойную терапию с применением метформина и/или ингибитора альфа-гликозидазы, либо несмотря на лечение сульфонилмочевинной / меглитинидом в рамках моно- или двойной терапии с применением метформина или ингибитора альфа-гликозидазы (например, $HbA1c$ от 6,5 до $\leq 8,5\%$, если не получали медикаментозного лечения или получали моно- / двойную терапию с применением метформина и/или ингибитора альфа-гликозидазы; от 6,5 до $\leq 7,5\%$, если получали лечение с применением сульфонилмочевинной / меглитинида в рамках моно- или двойной терапии с применением метформина или ингибитора альфа-гликозидазы).

30

Пациенты (в особенности с T2DM) в соответствии с настоящим изобретением, которые подвержены повышенному или высокому сердечно-сосудистому риску, или с диагностированными осложнениями, могут иметь один или несколько из следующих факторов:

- 5 - ранее диагностированное сердечно-сосудистое заболевание (например, выбранное из следующих: инфаркт миокарда, заболевание коронарной артерии, чрескожное коронарное вмешательство, аортокоронарное шунтирование, ишемический или геморрагический инсульт, застойная сердечная недостаточность, окклюзионное заболевание периферических артерий),
- 10 - сосудистое ишемическое поражение органов (например, выбранное из: (умеренного) нарушения функции почек, (микро- или макро)альбуминурии, ретинопатии),
- возраст ≥ 70 лет, и/или
 - два или более сердечно-сосудистых факторов риска (например,
- 15 выбранные из: гипертонии, курения, дислипидемии, продолжительности T2DM > 10 лет).

В одном варианте осуществления пациент с диабетом имеет один или несколько из следующих А), Б), В) и Г):

20 А) перенесенное или существующее сосудистое заболевание, например, выбранное из группы, к которой относятся инфаркт миокарда, заболевание коронарной артерии, чрескожное коронарное вмешательство, аортокоронарное шунтирование, ишемический или геморрагический инсульт, застойная сердечная недостаточность и окклюзионное заболевание периферических артерий,

25 Б) сосудистое диабетическое ишемическое поражение органов, например, выбранное из группы, к которой относятся (умеренное) нарушение функции почек, (микро- или макро)альбуминурия и ретинопатия,

В) пожилой возраст (например, ≥ 70 лет) и

Г) по меньшей мере два сердечно-сосудистых фактора риска, выбранных из

30 - застарелого сахарного диабета 2 типа (например, продолжительностью > 10 лет),

- гипертония,
- ежедневное курение сигарет на текущий момент,
- дислипидемия.

Длительность лечения с применением линаглиптина (предпочтительно 5 мг в день, вводимого перорально, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими активными веществами, например, такими, как описывается авторами) с точки зрения настоящего изобретения может охватывать продолжительный период, например, по меньшей мере 1 - 9 лет, предпочтительно по меньшей мере приблизительно 5 - 7 лет. В одном варианте осуществления средняя длительность лечения составляет по меньшей мере приблизительно 5,86 года. В одном варианте осуществления пациенты проходят наблюдение в течение по меньшей мере 6,25 года.

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

Подробное описание изобретения

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

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

Другие (независимые или зависимые) аспекты:

Исследование сердечно-сосудистых (безопасность) и почечных микрососудистых исходов

Влияние линаглиптина на сердечно-сосудистый риск у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 типа и с повышенным или высоким или очень высоким сердечно-сосудистым риском, который подтверждался анамнезом диагностированного макрососудистого или почечного заболевания, оценивали в исследовании сердечно-сосудистых и почечных микрососудистых исходов – многоцентровом международном рандомизированном двойном слепом исследовании в параллельных группах. В исследовании сравнивали риск возникновения тяжелого неблагоприятного сердечно-сосудистого явления (ТНССЯ) между линаглиптином и плацебо, когда их добавляли и применяли

параллельно со стандартами лечения диабета, и другие сердечно-сосудистые факторы риска. Исследование управлялось событиями, и за пациентами вели наблюдение до накопления по меньшей мере 611 первичных событий исхода.

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

10 Средний показатель HbA1c на исходном уровне составлял 8,0 %, и средняя продолжительность сахарного диабета 2 типа у участников составляла приблизительно 15 лет, причем 10 % были постоянными курильщиками. Общая популяция включала 1211 (17,4 %) пациентов в возрасте ≥ 75 лет и 4348 (62,3 %) пациентов с почечной недостаточностью. Приблизительно 19 % популяции
15 имели рСКФ от ≥ 45 до < 60 мл/мин/1,73 м², 28 % популяции имели рСКФ от ≥ 30 до < 45 мл/мин/1,73 м² и 15 % имели рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м². В целом применение медикаментозных средств от диабета было сбалансированным по экспериментальным группам (метформин 54 %, сульфамочевина 32 % и инсулин 57 %). Применение медикаментозных средств для снижения сердечно-
20 сосудистого риска также было сбалансированным (аспирин 62 %, статины 72 %, ингибиторы АПФ или БРА 81 %, бета-блокаторы 60 % и блокаторы кальциевых канальцев 41 %).

Первичная конечная точка в Исследовании сердечно-сосудистых и почечных микрососудистых исходов было время до первого возникновения
25 трехточечного (ЗР) ТНССЯ. Тяжелое неблагоприятное сердечно-сосудистое явление определяли как сердечно-сосудистую смерть или несмертельный инфаркт миокарда (MI) или несмертельный инсульт. План статистического анализа испытывали на не меньшую эффективность для случаев (ЗР) ТНССЯ. Вторичной конечной точкой была составная почечная конечная точка,
30 определяемая как почечная смерть или почечное заболевание устойчивой конечной стадии или устойчивое снижение на 40 % или более показателя рСКФ.

Результаты первичной конечной точки Исследования сердечно-сосудистых и почечных микрососудистых исходов показаны ниже в Таблице 4 и на Фигуре 2. Частота случаев (ЗР) ТНССЯ в двух получавших лечение группах была

подобной; плацебо (56,3 ТНССЯ на 1000 пациенто-лет) и линаглиптин (57,7 ТНССЯ на 1000 пациенто-лет). Оценочное отношение рисков ТНССЯ, связанных с линаглиптином, относительно плацебо составляло 1,02 (95 % CI; 0,89, 1,17). Верхняя граница этого доверительного интервала равнялась 1,17, с исключением

5 предварительно установленного предела риска, превышающего 1,3.

Таблица 4 Тяжелые неблагоприятные сердечно-сосудистые явления (ТНССЯ) по экспериментальным группам в Исследовании сердечно-сосудистых и почечных микрососудистых исходов

	TRADJENTA 5 мг n = 3494		Плацебо n = 3485		Отношение рисков (95% CI)
	Количество субъектов (%)	Коэффициент частоты заболеваний на 1000 ПЛ*	Количество субъектов (%)	Коэффициент частоты заболеваний на 1000 ПЛ*	
Конечная точка, состоящая из первого явления CV смерти, несмертельного MI или несмертельного инсульта (ТНССЯ)	434 (12,4)	57,7	420 (12,1)	56,3	1,02 (0,89, 1,17)

10 * ПЛ=пациенто-лет

В Исследовании сердечно-сосудистых и почечных микрососудистых исходов, отсутствовало повышение риска госпитализации с сердечной недостаточностью, что стало дополнительным подтвержденным явлением. Оценочное отношение рисков госпитализации с сердечной недостаточностью,

15 связанных с линаглиптином, относительно плацебо составляло 0,90 (95 % CI; 0,74, 1,08). В исследовании 209 (6,0 %) пациентов, получавших линаглиптин, и 226 (6,5 %) пациентов, получавших плацебо, были госпитализированы с сердечной недостаточностью.

Жизненный статус был получен для 99,7 % субъектов в исследовании. Во

20 время Исследования сердечно-сосудистых и почечных микрососудистых исходов всего было зафиксировано 740 смертей (Таблица 5). Из этих смертных случаев 70 % были признаны случаями сердечно-сосудистой смерти. По риску смерти по любой причине статистических различий между группами не было (HR: 0,98; 95 % CI: 0,84, 1,13).

Таблица 5 Смертность по экспериментальным группам в Исследовании сердечно-сосудистых и почечных микрососудистых исходов

	TRADJENTA 5 мг n = 3494		Плацебо n = 3485		Отношение рисков (95% CI)
	Количество субъектов (%)	Коэффициент частоты заболеваний на 1000 ПЛ*	Количество субъектов (%)	Коэффициент частоты заболеваний на 1000 ПЛ*	
Смертность по любой причине	367 (10,5%)	46,9	373 (10,7%)	48,0	0,98 (0,84, 1,13)
CV смерть	255 (7,3%)	32,6	264 (7,6%)	34,0	0,96 (0,81, 1,14)

5 Частота случаев составной почечной конечной точки в двух получавших лечение группах была подобной (Таблица 6); плацебо (46,6 составной почечной конечной точки на 1000 пациенто-лет) и линаглиптин (48,9 составной почечной конечной точки на 1000 пациенто-лет). Оценочное отношение рисков составной почечной конечной точки, связанных с линаглиптином, относительно плацебо составляло 1,04 (95 % CI; 0,89, 1,22).

10 Таблица 6 Явления почечного исхода по экспериментальным группам в Исследовании сердечно-сосудистых и почечных микрососудистых исходов

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

* ПЛ=пациенто-лет

15 В анализах на прогрессирование альбуминурии (изменение от нормоальбуминурии до микро- или макроальбуминурии, или от

микроальбуминурия до макроальбуминурии) наблюдали отношение рисков 0,86 (95 % CI 0,78, 0,95) между группами линаглиптина и плацебо.

5 Микрососудистый конечный результат определяли как составное явление почечной смерти, устойчивой ТХПН, устойчивого снижения на ≥ 50 % рСКФ, прогрессирующее альбуминурии, применение фотокоагуляции сетчатки или интравитреальных инъекций в рамках терапии с применением ингибитора ФРЭС при диабетической ретинопатии или кровоизлияние в стекловидное тело или связанную с диабетом слепоту. Оценочное отношение рисков по времени до первого возникновения для составного микрососудистого конечного результата 10 составляло 0,86 (95 % CI 0,78, 0,95) между группами линаглиптина и плацебо; главным образом под воздействием прогрессирования альбуминурии.

Кроме того, существует более подробная информация в отношении Исследования сердечно-сосудистых и почечных микрососудистых исходов:

15 Около трех четвертей пациентов в Исследовании сердечно-сосудистых и почечных микрососудистых исходов имели диагностированную ХБП на исходном уровне, определяемую по сниженной почечной функции (рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м²) и/или макроальбуминурии (соотношение альбумин / креатинин в моче >300 мг/г).

20 KDIGO классифицирует почечный прогноз (неблагоприятных почечных явлений) в соответствии с низким, умеренным, высоким и очень высоким риском на основе комбинации альбуминурии и почечного риска. В соответствии с этим согласованным на международном уровне стандартом, 44 % пациентов в Исследовании сердечно-сосудистых и почечных микрососудистых исходов имели очень высокий риск на исходном уровне, а еще 27 % пациентов имели 25 высокий риск, и только 7 % имели низкий риск.

Ограничение исследований по оценке сердечно-сосудистых исходов (CVOT) при применении ингибитора дипептидилпептидазы-4 (DPP-4), проводившихся до Исследования сердечно-сосудистых и почечных микрососудистых исходов состоит в том, что лишь малая часть пациентов в 30 когортах исследования имела сниженную почечную функцию на исходном уровне (расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) <60 мл/мин/1,73 м²). Еще меньше пациентов имели сильно сниженную почечную функцию (рСКФ <30 мл/мин/1,73 м²) или макроальбуминурию (соотношение альбумин / креатинин в моче >300 мг/г). В отличие от предыдущих исследований, 62 % и 15

% пациентов в Исследовании сердечно-сосудистых и почечных микрососудистых исходов имели сниженную или сильно сниженную почечную функцию на исходном уровне, и распространенность макроальбуминурии составляла 39 % по сравнению с 10 % пациентов с макроальбуминурией на исходном уровне в CVOT для саксаглиптина. Распространенность макроальбуминурии в CVOT для саксаглиптина была обусловлена ограниченным количеством пациентов, по которым были доступны данные; в CVOT для алоглиптина о распространенности макроальбуминурии не сообщалось.

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

Люди с диабетом 2 типа (T2D) с сопутствующей хронической болезнью почек (ХБП) и сердечно-сосудистым (CV) заболеванием подвержены повышенному риску рецидивов сердечно-сосудистых явлений и гипогликемия. Лечение этих субъектов клинически проблематично при недостаточном количестве научных экспериментальных доказательств безопасности и эффективности глюкозопонижающих медикаментов, в частности в категориях СКФ G3b (рСКФ 30-44 мл/мин/1,73 м²), G4 (рСКФ < 30) и G5 (рСКФ < 15). Авторы проанализировали исходные характеристики и влияние на сердечно-сосудистые и почечные исходы применения ингибитора DPP-4 линаглиптин (LINA) по сравнению с плацебо (PBO) по всем категориям СКФ в Исследовании сердечно-сосудистых и почечных микрососудистых исходов. Люди с T2D и i) UACR >30 мг/г с сопутствующим сердечно-сосудистым заболеванием, или ii) рСКФ <45 мл/мин/1,73 м² независимо от UACR, или рСКФ ≥45 - 75мл/мин/1,73 м² и UACR > 200 мг/г, были рандомизированно включены в группу, получавшую LINA 5 мг или плацебо (PBO) раз в день в двойном слепом режиме. Первичным исходом было первое возникновение сердечно-сосудистой смерти, несмертельный инфаркт миокарда или несмертельный инсульт (ЗР-ТНССЯ), с подтвержденным вторичным составным исходом ESKD, почечной смерти или

устойчивого снижения ≥ 40 % рСКФ относительно исходного значения. Другие подтвержденные исходы включали госпитализацию с сердечной недостаточностью (ГСН) и компоненты ЗР-ТНССЯ. Также оценивали влияние подгруппы по всем категориям СКФ ($G \leq 2$, G3a, G3b и $G \geq 4$). Из 6979 участников 15,2 % относились к категории СКФ $G \geq 4$, 27,8 % G3b, 19,3 % G3a и 37,7 % $G \leq 2$ на исходном уровне. Участники $G \geq 4$ (средн. \pm SD рСКФ 23,4 \pm 4,2 мл/мин/1,73 м²) или G3b (рСКФ 37,2 \pm 4,1) по сравнению с G3a (рСКФ 51,4 \pm 4,4) и $G \leq 2$ (рСКФ 81,6 \pm 16,7) имели больше альбуминурии, большую продолжительность T2D и чаще получали лечение инсулином, но реже сульфомочевинами и метформинном. В среднем в течение 2,2 года LINA не влиял на риск ЗР-ТНССЯ (HR 1,02 [95 % CI, 0,89, 1,17]), вторичного почечного составного исхода (1,04 [0,89, 1,22]), гСН (0,90 [0,74, 1,08]) или сердечно-сосудистой смертности (0,96 [0,81, 1,14]).

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

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

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

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

Неблагоприятные явления (НЯ) возрастали со снижением функции почек, но пропорция с ≥ 1 НЯ или ≥ 1 серьезных НЯ была уравновешена между LINA и РВО по всем категориям СКФ. Было существенное снижение HbA1c, но без

повышенного риска гипогликемии для LINA по сравнению с PBO, по всем категориям СКФ.

5 Среди взрослых субъектов с T2DM и высоким сердечно-сосудистым и почечным риском применение линаглиптина по сравнению с плацебо, оба в дополнение к обычному лечению, в среднем в течение 2,2 года давало не меньший риск составного сердечно-сосудистого исхода без влияния на вторичный почечный исход.

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

15 Эти результаты, полученные в большом международном Исследовании сердечно-сосудистых (безопасность) и почечных микрососудистых исходов у пациентов с T2D и сопутствующим сердечно-сосудистым и почечным заболеванием подтверждают безопасность и переносимость LINA в качестве терапии при T2D, которая может применяться в широком диапазоне болезней почек, включая клинически проблемных пациентов (с высоким кардиоренальным риском), в отношении которых нет достаточного количества научных экспериментальных доказательств безопасности и эффективности глюкозопонижающих медикаментов, в частности, в категориях СКФ G3b (pСКФ 30-44 мл/мин/1,73 м²), G4 (pСКФ < 30) и G5 (pСКФ < 15).

20 В еще одном контексте этого Исследования сердечно-сосудистой безопасности) и почечных микрососудистых исходов можно сослаться на источники EP 18184034.9, EP 18187272.2, EP 18197472.6 и EP 18202843.1, содержание которых включено в данное описание путем ссылки и составляет его часть.

Конкретные аспекты:

30 X1. Соответственно, в еще одном аспекте (аспект X1) настоящее изобретение касается линаглиптина, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими действующими агентами, для применения в лечении диабета 2 типа, в особенности в течение длительного периода, причем вышеупомянутое лечение характеризуется сердечно-сосудистой и почечной безопасностью (например, как раскрывается авторами), в том числе для подверженных риску пациентов (таких, как, например, описываемые авторами),

например, с наличием или риском атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания, сердечной недостаточности и/или хронической болезни почек.

5 X2. Линаглиптин, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими действующими агентами, для применения в соответствии с настоящим изобретением (например, в аспекте X1), причем к пациентам относятся пациенты с сахарным диабетом 2 типа на ранней стадии и повышенным риском для сердечно-сосудистой системы или диагностированными осложнениями (такими, как, например, описываемые авторами).

10 X3. Линаглиптин, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими действующими агентами, для применения в соответствии с настоящим изобретением (например, в аспекте X1), причем к пациентам относятся пациенты с повышенным или высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний, который подтверждался анамнезом ранее диагностированного макрососудистого и/или почечного заболевания (таких, как, например, описываемые авторами).

15 X4. Линаглиптин, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими действующими агентами, для применения в соответствии с настоящим изобретением (например, в аспекте X1 или X2), причем линаглиптин влияет на лечение, как описывается авторами, например, следующим образом:

20 I) без повышения риска трехточечных тяжелых неблагоприятных сердечно-сосудистых явлений (3P-ТНССЯ) по сравнению с пациентами, получающими глимепирид, причем трехточечные тяжелые неблагоприятные сердечно-сосудистые явления (3P-ТНССЯ) включают сердечно-сосудистую смерть, несмертельный инфаркт миокарда (MI) и/или несмертельный инсульт,

25 II) с обеспечиваемым в результате значительным увеличением количества пациентов, достигших устойчивого гликемического контроля ($HbA1c < 7\%$) без умеренной или тяжелой гипогликемии и/или существенный набор лишнего веса $> 2\%$ относительно исходного значения по сравнению с пациентами, получающими глимепирид, без потребности в дополнительной антидиабетической лекарственной терапии,

30 III) без повышения риска смерти по любой причине по сравнению с пациентами, получающими глимепирид,

IV) без повышения риска четырехточечных тяжелых неблагоприятных сердечно-сосудистых явлений (4P-ТНССЯ) по сравнению с пациентами, получающими глимепирид, причем четырехточечные тяжелые неблагоприятные

сердечно-сосудистые явления (4Р-ТНССЯ) включают сердечно-сосудистую смерть, несмертельный инфаркт миокарда (МІ), несмертельный инсульт и/или госпитализацию с нестабильной стенокардией.

5 X5. Линаглиптин для применения в соответствии с настоящим изобретением (например, в аспекте X1 или X3), причем линаглиптин влияет на лечение, как описывается авторами, например, следующим образом:

10 I) без повышения риска трехточечных тяжелых неблагоприятных сердечно-сосудистых явлений (3Р-ТНССЯ) по сравнению с пациентами, получающими плацебо, причем трехточечные тяжелые неблагоприятные сердечно-сосудистые явления (3Р-ТНССЯ) включают сердечно-сосудистую смерть, несмертельный инфаркт миокарда (МІ) и/или несмертельный инсульт,

II) без повышения риска госпитализации с сердечной недостаточностью по сравнению с пациентами, получающими плацебо,

15 III) без повышения риска основных явлений почечного исхода по сравнению с пациентами, получающими плацебо, причем основные явления почечного исхода включают почечную смерть, почечное заболевание устойчивой конечной стадии (ТХПН) и/или устойчивое снижение на 40 % или более расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ),

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

25 V) с предотвращением, задержкой возникновения или снижением риска микрососудистых почечных и/или ретинальных осложнений по сравнению с пациентами, получающими плацебо, причем микрососудистые почечные и/или ретинальные осложнения включают почечную смерть, устойчивую ТХПН, устойчивое снижение на ≥ 50 % рСКФ, прогрессирование альбуминурии, применение фотокоагуляции сетчатки, применение интравитреальных инъекций
30 в рамках терапии с применением ингибитора ФРЭС при диабетической ретинопатии, кровоизлияние в стекловидное тело и/или связанную с диабетом слепоту.

X6. Линаглиптин, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими действующими агентами, для применения в соответствии с настоящим

изобретением (например, в аспекте X1, X2 или X4), причем пациент подвергается лечению в течение по меньшей мере 5,9 года и/или последующему наблюдению в течение по меньшей мере 6,25 года.

5 X7. Линаглиптин, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими действующими агентами, для применения в соответствии с настоящим изобретением (например, в аспекте X1, X3 или X5), причем пациент подвергается лечению в течение по меньшей мере 1,8 года или по меньшей мере 1,9 года и/или проходит последующее наблюдение в течение по меньшей мере 2,2 года.

10 X8. Линаглиптин, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими действующими агентами, для применения в соответствии с настоящим изобретением (например, в аспекте X1, X2, X4 или X6), причем пациент имеет один или несколько из следующих факторов А), Б), В) и Г):

15 А) перенесенное или существующее сосудистое заболевание, например, выбранное из группы, к которой относятся инфаркт миокарда, заболевание коронарной артерии, чрескожное коронарное вмешательство, аортокоронарное шунтирование, ишемический или геморрагический инсульт, застойная сердечная недостаточность и окклюзионное заболевание периферических артерий,

20 Б) сосудистое диабетическое ишемическое поражение органов, например, выбранное из группы, к которой относятся (умеренное) нарушение функции почек, (микро- или макро)альбуминурия и ретинопатия,

В) пожилой возраст (например, ≥ 70 лет) и

Г) по меньшей мере два сердечно-сосудистых фактора риска, выбранных из
25 лет),

- гипертония,

- ежедневное курение сигарет на текущий момент,

- дислипидемия.

30 X9. Линаглиптин, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими действующими агентами, для применения в соответствии с настоящим изобретением (например, в аспекте X1, X3, X5 или X7), причем пациент имеет:

(i) альбуминурию (микро или макро) (например, соотношение альбумин / креатинин в моче (UACR) ≥ 30 мг/г креатинина или ≥ 30 мг/л (миллиграммов

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

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

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

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

и/или

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

- нарушение функции почек (например, как определяется формулой МДБП с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (рСКФ) 15-45 мл/мин/1,73 м² с любым соотношением альбумин / креатинин в моче (UACR) или

- 20 • нарушение функции почек (например, как определяется формулой МДБП с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (рСКФ) ≥ 45 -75 мл/мин/1,73 м² с соотношением альбумин / креатинин в моче (UACR) > 200 мг/г креатинина или > 200 мг/л (миллиграммов альбумина на литр мочи) или > 200 мкг/мин (микрограммов альбумина в минуту) или > 200 мг/24 ч (миллиграммов альбумина за 24 часа).

- 25 Другие варианты осуществления:

В одном варианте осуществления к пациентам с диабетом в контексте данного описания могут относиться пациенты, которые ранее не получали лечения с применением антидиабетического препарата (не получавшие медикаментозного лечения пациенты). Таким образом, в одном варианте осуществления описываемые авторами средства лечения могут применяться для не получавших медикаментозного лечения пациентов. В некоторых вариантах осуществления средств лечения согласно этому изобретению ингибитор DPP-4 (предпочтительно линаглиптин) могут применяться отдельно или в комбинации с одним или несколькими другими антидиабетическими препаратами для таких

30

пациентов. В другом варианте осуществления к пациентам с диабетом в контексте этого изобретения могут относиться пациенты, ранее получавшие традиционную антидиабетическую фоновую терапию, такие, как, например, пациенты с запущенной или поздней стадией сахарного диабета 2 типа (включая 5 пациентов, для которых традиционная антидиабетическая терапия оказалась безуспешной), такие, как, например, пациенты с недостаточным гликемическим контролем по одному, двум и более традиционным пероральным и/или не предназначенным для перорального введения антидиабетическим препаратам, как определено в данном описании, такие, как, например, пациенты с 10 недостаточным гликемическим контролем, несмотря на (моно-)терапию с применением метформина, тиазолидиндиона (в частности, пиоглитазона), сульфонилмочевины, меглитинида, GLP-1 или аналога GLP-1, инсулина или аналога инсулина или ингибитора α -глюкозидазы, или несмотря на двойную комбинированную терапию с применением метформина / сульфонилмочевины, 15 метформина / тиазолидиндиона (в частности, пиоглитазона), сульфонилмочевины / ингибитора α -глюкозидазы, пиоглитазона / сульфонилмочевины, метформина / инсулина, пиоглитазона / инсулина или сульфонилмочевины / инсулина. Таким образом, в одном варианте осуществления описываемые авторами средства лечения могут применяться для 20 пациентов, уже подвергавшихся терапии, например, с применением традиционного перорального и/или не предназначенного для перорального введения антидиабетического моно- или двойного или тройного комбинированного препарата, как упоминается авторами. В некоторых вариантах осуществления средств терапии согласно этому изобретению для 25 таких пациентов ингибитор DPP-4 (предпочтительно линаглиптин) применяют на фоне или в дополнение к существующему или текущему традиционному пероральному и/или не предназначенному для перорального введения антидиабетическому моно- или двойному или тройному комбинированному препарату, которым ранее лечили таких пациентов, или к которому они 30 привычны.

Например, пациент с диабетом (в частности, пациент с диабетом 2 типа, с недостаточным гликемическим контролем) в контексте данного описания может быть не получавшим лечения или ранее получавшим лечение с применением одного или нескольких (например, одного или двух) традиционных

антидиабетических средств, выбранных из метформина, тиазолидиндионов (в частности, пиоглитазона), сульфонилмочевин, меглитинидов, ингибиторов α -глюкозидазы (например, акарбозы, воглибозы) и инсулина или аналогов инсулина, например, ранее получавшим лечение или привычным к следующему

5 лечению:
монотерапии с применением метформина, ингибитора α -глюкозидазы, сульфонилмочевины или меглитинида, или двойной комбинированной терапии, включающей метформин плюс ингибитор α -глюкозидазы, метформин плюс сульфонилмочевина, метформин плюс меглитинид, ингибитор α -глюкозидазы
10 плюс сульфонилмочевина или ингибитор α -глюкозидазы плюс меглитинид.

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

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

30 в качестве дополнительной терапии к метформину, к ингибитору α -глюкозидазы, к сульфонилмочевине или к меглитиниду;

или в качестве дополнительной терапии к метформину плюс ингибитору α -глюкозидазы, к метформину плюс сульфонилмочевине, к метформину плюс

меглитиниду, к ингибитору α -глюкозидазы плюс сульфонилмочевине или к ингибитору α -глюкозидазы плюс меглитиниду;

5 или в качестве дополнительной терапии к инсулину, с применением или без применения метформина, тиазолидиндиона (в частности, пиоглитазона), сульфонилмочевины, меглитинида или ингибитора α -глюкозидазы (например, акарбозы, воглибозы).

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

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

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

обезвоживание,

нестабильная или острая застойная сердечная недостаточность,

20 острый или хронический метаболический ацидоз и

наследственная непереносимость галактозы;

и

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

тошнота,

рвота,

30 диарея,

газ в кишечнике и

сильный дискомфорт в животе.

В еще одном варианте осуществления к пациентам с диабетом в контексте данного описания могут относиться, помимо прочих, пациенты с диабетом, для

которых нормальная терапия с применением метформина является неприемлемой, например, пациенты с диабетом, требующие терапии с применением сниженной дозы метформина из-за сниженной переносимости, непереносимости или противопоказания против метформина или из-за (слегка) нарушенной / сниженной функции почек (включая пожилых пациентов, например, $\geq 60 - 65$ лет).

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

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

В еще одном варианте осуществления к пациентам с почечным заболеванием, почечной дисфункцией или почечной недостаточностью могут относиться пациенты с хронической почечной недостаточностью или нарушением, которые могут быть разделены (если не обнаруживается иным образом) согласно скорости клубочковой фильтрации (СКФ, мл/мин/1,73 м²) на

5 стадий заболевания: стадию 1, характеризующуюся нормальной СКФ ≥ 90 (необязательно плюс либо стойкая альбуминурия (например, $UACR \geq 30$ мг/г), либо известное структурное или наследственное почечное заболевание); стадию 2, характеризующуюся легким снижением СКФ (СКФ 60-89), указывающим на легкую почечную недостаточность; стадию 3, характеризующуюся умеренным снижением СКФ (СКФ 30-59), указывающим на умеренную почечную недостаточность [или более подробно: стадию 3a, характеризующуюся легким-умеренным снижением СКФ (СКФ 45-59), указывающим на легкую-умеренную почечную недостаточность, стадию 3b, характеризующуюся умеренным-тяжелым снижением СКФ (СКФ 30-44), указывающим на умеренную-тяжелую почечную недостаточность]; стадию 4, характеризующуюся сильным снижением СКФ (СКФ 15-29), указывающим на тяжелую почечную недостаточность; и терминальную стадию 5, характеризующуюся необходимостью диализа или СКФ < 15 , указывающим на устойчивое нарушение функции почек (терминальная стадия хронической почечной недостаточности, ТХПН).

Хроническая болезнь почек и ее стадии (ХБП 1-5) обычно могут быть соответственно охарактеризованы и классифицированы, например, на основе наличия повреждения почки (альбуминурия) или нарушенной расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ < 60 [мл/мин/1,73 м²], с повреждением почки или без него).

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

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

В еще одном варианте осуществления к пациентам с диабетом могут относиться пациенты (предпочтительно пациенты с диабетом, в частности, пациенты с диабетом 2 типа), имеющие в анамнезе микро- (почечное) и/или макро- (сердечно-сосудистое) заболевание и/или медикаментозное лечение, такое, как ХБП / диабетическая нефропатия, почечная недостаточность и/или (микро- или макро)альбуминурия, и/или макрососудистое заболевание (например, заболевание коронарной артерии, заболевание периферических артерий, цереброваскулярное заболевание, гипертония), и/или микрососудистое заболевание (например, диабетическая нефропатия, нейропатия, ретинопатия), и/или проходящие медикаментозное лечение с применением ацетилсалициловой кислоты, гипотензивных и/или липид-понижающих лекарственных средств, например, получающие терапию (предыдущую или текущую) с применением ацетилсалициловой кислоты, ингибитора АПФ, БРА, бета-блокатора, антагониста кальция или диуретика, или их комбинации, и/или получающие терапию (предыдущую или текущую) с применением фибрата, ниацина или статины или их комбинации.

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

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

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

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

компонентов или ингредиентов, например, последовательно двумя отдельными композициями или дозированными формами.

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

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

15 Если не указывается иное, монотерапия может означать терапию первой линии (например, терапию для пациентов с недостаточным гликемическим контролем только через диету и физические упражнения, например, не получавших медикаментозного лечения пациентов, как правило, пациентов вскоре после диагностирования и/или тех, которые ранее не подвергались лечению антидиабетическим средством, и/или пациентов, не подлежащих терапии с применением метформина таких, как, например, пациенты, для 20 которых терапия с применением метформина противопоказана, например, из-за почечной недостаточности, или не подходящих, например, из-за непереносимости).

25 Если не указывается иное, дополнительная комбинированная терапия может означать терапию второй линии или третьей линии (например, терапию для пациентов с недостаточным гликемическим контролем, несмотря на терапию (диета и физические упражнения плюс) с применением одного или двух традиционных антидиабетических средств, как правило, для пациентов, ранее подвергавшихся лечению с применением одного или двух антидиабетических средств, таких, как, например, пациенты с такой существующей 30 антидиабетической фоновой терапией).

Если не указывается иное, начальная комбинированная терапия может означать терапию первой линии (например, терапию для пациентов с недостаточным гликемическим контролем только через диету и физические упражнения, например, не получавших медикаментозного лечения пациентов,

как правило, пациентов вскоре после диагностирования и/или тех, которые ранее не подвергались лечению антидиабетическим средством).

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

Вышеупомянутые ингибиторы DPP-4 – помимо их применения в монотерапии – также могут применяться в сочетании с одним или несколькими другими активными веществами, при помощи которых могут быть получены улучшенные результаты лечения. Такое комбинированное лечение может обеспечиваться как свободная комбинация веществ или в форме фиксированной комбинации, например, в таблетках или капсулах. Лекарственные формы из необходимых для этого компонентов комбинации могут быть приобретены через торговую сеть в виде фармацевтических композиций или могут быть рецептированы специалистами в данной области с применением традиционных способов. Активные вещества, которые могут быть приобретены через торговую сеть в виде фармацевтических композиций, описываются в многочисленных источниках существующего уровня техники, например в ежегодно публикуемом списке лекарств, "Rote Liste ®" федеральной ассоциации фармацевтической промышленности, или в ежегодно обновляемой сводной информации от производителей о рецептурных препаратах, известной как "Настольный справочник врача".

Примерами компонентов антидиабетической комбинации могут быть метформин; сульфонилмочевины, такие, как глибенкламид, толбутамид, глимепирид, глипизид, гликвидон, глиборнурид и гликлазид; натеглинид; репаглинид; митиглинид; тиазолидиндионы, такие, как росиглитазон и пиоглитазон; блокаторы альфа-глюкозидазы, такие, как акарбоза, воглибоза и

миглитол; инсулин и аналоги инсулина, такие, как человеческий инсулин, лизпро-инсулин, инсулин глизилин, рДНК-инсулинаспарт, Инсулин НПХ, инсулин детемир, инсулин деглудек, инсулин трегопил, инсулин цинк суспензия и инсулин гларгин; амилин и аналоги амилина (например, прамлинтид или давалинтид); GLP-1 и аналоги GLP-1, такие, как Exendin-4, например, эксенатид, эксенатид LAR, лираглутид, таспоглутид, ликсисенатид (AVE-0010), LY-2428757 (пегилированный вариант GLP-1), дулаглутид (LY-2189265), семаглутид или албиглутид; и/или ингибиторы SGLT2, такие, как, например, дапаглифлозин, серглифлозин (KGT-1251), атиглифлозин, канаглифлозин, ипраглифлозин, лузеоглифлозин или тофоглифлозин.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

20 Несульфонилмочевинный стимулятор секреции инсулина натеглинид обычно вводят в дозах от 60 до 120 мг во время еды (до 360 мг/день, типичные дозы составляют 60 и 120 мг); репаглинид обычно вводят в дозах от 0,5 до 4 мг во время еды (до 16 мг/день, типичные дозы составляют 0,5, 1 и 2 мг). Двойная комбинация репаглинида / метформина доступна в дозах 1/500 и 2/850 мг.

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

30 Примерами компонентов комбинации, снижающих уровень липидов в крови, могут быть ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, такие, как симвастатин, аторвастатин, ловастатин, флувастатин, правастатин, питавастатин и розувастатин; фибраты, такие, как безафибрат, фенофибрат, клофибрат, гемфиброзил, этофибрат и этофиллинклофибрат; никотиновая кислота и ее производные, такие, как аципимокс; агонисты PPAR-альфа; агонисты PPAR-дельта; агонисты PPAR-альфа/дельта; ингибиторы ацилкофермент А : холестеринацилтрансферазы (АСАТ; ЕС 2.3.1.26), такие, как авазимиб;

ингибиторы резорбции холестерина, такие, как; вещества, которые связываются с желчной кислотой, такие как холестирамин, колестипол и колесевелам; ингибиторы транспорта желчных кислот, активные вещества, модулирующие ЛПВП, такие, как D4F, обратный D4F, модулирующие LXR активные вещества и модулирующие FXR активные вещества; ингибиторы CETP, такие, как торсетрапиб, JTT-705 (далцетрапиб) или соединение 12, описанное в документе WO 2007/005572 (анацетрапиб); модуляторы рецепторов ЛПНП; ингибиторы МТР (например, ломитапид); и антисмысловая РНК ApoB 100.

5
10 Доза аторвастатина обычно составляет от 1 мг до 40 мг или от 10 мг до 80 мг раз в день.

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

15
20 Доза телмисартана обычно составляет от 20 мг до 320 мг или от 40 мг до 160 мг в день.

25
30 Примерами компонентов комбинации, которые повышают уровень ЛПВП в крови, могут быть ингибиторы белка-переносчика эфиров холестерина (CETP); ингибиторы эндотелиальной липазы; регуляторы ABC1; антагонисты LXR-альфа; агонисты LXR-бета; агонисты PPAR-дельта; регуляторы LXR-альфа/бета и вещества, которые повышают экспрессию и/или концентрацию в плазме апополипротеина А-I.

Примерами компонентов комбинации для лечения ожирения могут быть сибутрамин, тетрагидролипостатин (орлистат), ализим, дексфенфлурамин, аксокин, антагонисты каннабиноидных рецепторов 1, такие, как антагонист CB1 римонобант, антагонисты рецептора MCH-1; агонисты рецептора MC4;

Антагонисты NPY5 и NPY2 (например, велнеперит); агонисты бета-3-AR,, такие, как SB-418790 и AD-9677; агонисты рецептора 5HT2c, такие, как APD 356 (лоркасерин); ингибиторы миостатина; Асрр30 и адипонектин; ингибиторы стериол-кофермент А-десатуразы (SCD1); ингибиторы синтазы жирных кислот (FAS); Агонисты рецептора ССК; модуляторы рецепторов грелина; Руу 3-36; антагонисты орексиновых рецепторов и тезофензин; а также двойные комбинации бупропион / налтрексон, бупропион / зонизамид, топирамат / фентермин и прамлинтид / метрелептин.

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

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

Инкретины:

20 Глюкагоноподобный пептид (GLP)-1

Глюкозозависимый инсулиноотропный пептид (GIP)

Нейроактивные:

Вещество Р

Нейропептид Y (NPY)

25 Пептид YY

Энергетический гомеостаз:

GLP-2

Пролактин

Пептид, активирующий аденилатциклазу гипофиза (PACAP)

30 Другие гормоны:

PACAP 27

Альфа-цепь хорионического гонадотропина человека

Фактор, высвобождающий гормон роста (GHRF)

Альфа-цепь лютеинизирующего гормона

Инсулиноподобный фактор роста (IGF-1)

CCL8 / эотаксин

CCL22 / макрофагальный хемокин

CXCL9 / монокин, индуцируемый интерфероном-гамма

5 Хемокины:

CXCL10 / индуцируемый интерфероном-гамма белок 10

CXCL11 / индуцируемый интерфероном хемоаттрактант Т-клеток альфа

CCL3L1 / 1-альфа изоформа воспалительного белка макрофагов

LD78-бета

10 CXCL12 / стромальный фактор 1 альфа и бета

Другие:

Энкефалины, гастрин-высвобождающий пептид, вазостатин-1,
пептид гистидинметионин, тиреотропин альфа

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

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

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

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

например, дабигатран), или ингибитор Фактора Ха (такой, как, например, ривароксабан или аписабан или эдоксабан или отамиксабан).

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

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

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

15 ПРИМЕРЫ

Для более полного понимания этого изобретения авторами приводятся примеры. Другие варианты осуществления, особенности, эффекты, свойства или аспекты настоящего изобретения могут стать очевидными по ознакомлении с примерами. Примеры предназначены для пояснения принципов изобретения, не ограничивая его.

20 Исследование по оценке сердечно-сосудистых исходов линаглиптина в сравнении с глимепиридом при диабете 2 типа -

оценка долгосрочного сердечно-сосудистого влияния линаглиптина в сравнении с сульфонилмочевинной глимепиридом у субъектов с диабетом 2 типа на ранней стадии и повышенным сердечно-сосудистым риском или диагностированными осложнениями.

Лечение пациентов с сахарным диабетом 2 типа при повышенном или высоком сердечно-сосудистом риске

30 Долгосрочное влияние на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность и соответствующие параметры эффективности (например, HbA1c, глюкоза в плазме натощак, устойчивость лечения) лечения с применением линаглиптина в соответствующей популяции пациентов с сахарным диабетом 2 типа исследуют следующим образом:

Пациентов с диабетом 2 типа с недостаточным гликемическим контролем (ранее не получавших лечения или в данный момент получающих лечение (моно- или двойную терапию) с применением, например, метформина и/или ингибитора альфа-гликозидазы (например, имеющий HbA1c 6,5 - 8,5 %), или в данный момент получающих лечение (моно- или двойную терапию) с применением, например, сульфонилмочевины или меглитинида, с применением или без применения метформина или ингибитора альфа-гликозидазы (например, имеющий HbA1c 6,5 - 7,5 %)) и повышенный или высокий риск сердечно-сосудистых явлений, например, определяемых как один или несколько факторов риска А), Б), В) и Г), указанных ниже, рандомизированно распределяют по группам* и подвергают лечению в течение длительного периода (например, до 432 недель) с применением линаглиптина (5 мг, раз в день, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими активными веществами, например, в дополнение к существующей антидиабетической фоновой терапии) и сравнивают с пациентами, получающими сульфонилмочевину глимепирид (1 - 4 мг в день).

* После рандомизации, если пациент получает сульфонилмочевину или меглитинид, эту стимулирующую секрецию терапию прекращают и заменяют исследуемыми препаратами. Для пациентов, не получающих стимулятор секреции, исследуемые препараты добавляют к существующему режиму.

Критерии эффективности для оценки

Первичная конечная точка

Время до первого возникновения любого из следующих подтвержденных компонентов первичной составной конечной точки:

Сердечно-сосудистая смерть (включая смертельный инсульт и смертельный инфаркт миокарда), несмертельный инсульт или несмертельный инфаркт миокарда (за исключением бессимптомного инфаркта миокарда) (также указывается как "время до первых 3-точечных тяжелых неблагоприятных сердечно-сосудистых явлений [3Р-ТНССЯ]").

Ключевые вторичные конечные точки

1) Время до первого возникновения любого из следующих подтвержденных компонентов составной конечной точки:

Сердечно-сосудистая смерть (включая смертельный инсульт и смертельный инфаркт миокарда), несмертельный инсульт, несмертельный инфаркт миокарда

(за исключением бессимптомного инфаркта миокарда) или госпитализация с нестабильной стенокардией (также указывается как "время до первого 4Р-ТНССЯ").

5 2) Составная конечная точка устойчивости лечения: пропорция пациентов, получающих исследуемый препарат в конце исследования, у которых сохраняется гликемический контроль при завершающем визите ($HbA1c \leq 7,0\%$), без потребности в резервной терапии (между окончанием титрования во время визита 6 и завершающим визитом), без $>2\%$ набора лишнего веса (между визитом 6 и завершающим визитом) и без умеренных / тяжелых гипогликемических явлений (между визитом 6 и завершающим визитом).

10 3) Составная конечная точка устойчивости лечения: пропорция пациентов, получающих исследуемый препарат в конце исследования, у которых сохраняется гликемический контроль при завершающем визите ($HbA1c \leq 7,0\%$), без потребности в резервной терапии (между визитом 6 и завершающим визитом) и без $>2\%$ набора лишнего веса (между визитом 6 и завершающим визитом).

Вторичные конечные точки

Вторичные сердечно-сосудистые конечные точки:

20 Возникновение по меньшей мере одного из следующих подтвержденных компонентов: сердечно-сосудистой смерти (включая смертельный инсульт и смертельный инфаркт миокарда), несмертельного инфаркта миокарда (за исключением бессимптомного инфаркта миокарда) и несмертельного инсульта (также указывается как "возникновение 3Р-ТНССЯ").

25 Возникновение по меньшей мере одного из следующих подтвержденных компонентов: сердечно-сосудистой смерти (включая смертельный инсульт и смертельный инфаркт миокарда), несмертельного инфаркта миокарда (за исключением бессимптомного инфаркта миокарда), несмертельного инсульта и госпитализации с нестабильной стенокардией (также указывается как "возникновение 4Р-ТНССЯ").

30 Возникновение и время до первого возникновения любого из следующих компонентов составной конечной точки всех подтвержденных явлений: сердечно-сосудистой смерти (включая смертельный инсульт и смертельный инфаркт миокарда), несмертельного инфаркта миокарда, несмертельного инсульта, госпитализации с нестабильной стенокардией, преходящего

ишемического нарушения (ТИА), госпитализации с сердечной недостаточностью, госпитализации для выполнения процедур аортокоронарного шунтирования (АКШ, ЧКА).

Вторичные связанные с диабетом конечные точки

5 Изменение к завершающему визиту относительно исходного значения в следующих лабораторных параметрах: HbA1c, глюкоза в плазме натощак (ГПН), общий холестерин, холестерин липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), холестерин липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), триглицериды, креатинин, расчетная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ, формула
10 МДБП), концентрация альбумина в моче.

Любой переход категории альбуминурии на основе соотношения альбумин / креатинин в моче (UACR).

Факторы риска А), Б), В) и Г) сердечно-сосудистых явлений:

15 А) Перенесенное (сердечно)сосудистое заболевание (например, возраст 40 - 85 лет):

- инфаркт миокарда (например, ≥ 6 недель),

- заболевание коронарной артерии (например, ≥ 50 % сужение диаметра просвета левой магистральной коронарной артерии или в по меньшей мере двух магистральных коронарных артерий согласно ангиограмме),

20 - чрескожное коронарное вмешательство (например, ≥ 6 недель),

- аортокоронарное шунтирование (например, ≥ 4 лет или с рецидивирующей стенокардией после хирургической операции),

- ишемический или геморрагический инсульт (например, ≥ 3 месяцев),

25 - окклюзионное заболевание периферических артерий (например, перенесенное шунтирование конечности или чрескожная транслюминальная ангиопластика; ранее проводившаяся ампутация конечности или ступни из-за сосудистой недостаточности, обнаруженный ангиографически или при помощи ультразвука значительный стеноз сосудов (> 50 %) магистральных артерий конечностей (общая подвздошная артерия, внутренняя подвздошная артерия,
30 внешняя подвздошная артерия, бедренная артерия, подколенная артерия), перемежающаяся хромота в анамнезе, с отношением кровяного давления, измеренного на щиколотке : руке $< 0,90$ по меньшей мере на одной стороне),

В) Сосудистое диабетическое ишемическое поражение органов (например, возраст 40 - 85 лет):

- нарушение функции почек (например, умеренное нарушение функции почек, определяемое по формуле МДБП, с рСКФФ 30-59 мл/мин/1,73 м²),

- микро- или макроальбуминурия (например, микроальбуминурия или соотношение альбумин:креатинин в разовой случайной пробе мочи \geq 30 мкг/мг),

- ретинопатия (например, пролиферативная ретинопатия или ретинальная неоваскуляризация или перенесенная терапия с лазерной коагуляцией сетчатки),

С) Пожилой возраст (например, возраст \geq 70 лет),

Д) По меньшей мере два из следующих сердечно-сосудистых факторов риска (например, возраст 40 - 85 лет):

- застарелый сахарный диабет 2 типа (например, продолжительностью $>$ 10 лет),

- гипертония (например, систолическое кровяное давление $>$ 140 мм рт.ст. или по меньшей мере один текущий курс лечения по снижению кровяного давления, например, \leq 6 месяцев),

- ежедневное курение сигарет на текущий момент,

- (атерогенная) дислипидемия или высокий уровень холестерина ЛПНП в крови (например, холестерин ЛПНП \geq 135 мг/дл) или по меньшей мере один текущий курс лечения от нарушения уровня липидов (например, \leq 6 месяцев).

Результаты

Краткие выводы

Участвующие в исследовании пациенты и соблюдение протокола исследования:

Распределение

Всего было рандомизировано 6077 пациентов, и 6068 из них проходили лечение. Данные о пациентах одного центра исключались из баз данных анализов; таким образом, в эксперименте принимали участие 6033 пациента. В целом частота случаев преждевременного прекращения испытания была низкой и сбалансированной между двумя группами (линаглиптин: 4,1 %, глимепирид: 3,8 %). Менее 1 % пациентов были потеряны для последующего наблюдения жизненного статуса (линаглиптин: 0,8 %, глимепирид: 0,7 %). Показатель преждевременного прекращения исследуемого медикаментозного лечения был сравнимым между экспериментальными группами (линаглиптин: 37,3 %, глимепирид: 39,1 %), чаще всего – из-за неблагоприятных явлений (НЯ;

линаглиптин: 15,1 %, глимепирид 17,4 %) или по причине отказа пациента от продолжения приема исследуемого препарата, не связанной с НЯ (линаглиптин: 10,2 %, глимепирид: 10,9 %).

Демографическая статистика

5 Охватываемая исследованием популяция соответствовала предназначению и отвечала критериям включения, пациенты имели повышенный риск сердечно-сосудистых явлений. Демографические характеристики были надлежащим образом сбалансированы по экспериментальным группам. Основные исходные характеристики (среднее значение и стандартное отклонение [SD] или

10 пропорция пациентов) были следующими:

- Пациенты были старше 64,0 лет (9,5 года).
- 60,0 % пациентов были мужчинами, и 40,0 % были женщинами.
- Пациенты представляли преимущественно европеоидную (73,0 %) или монголоидную (17,6 %) расы; 17,1 % были латиноамериканцами.

15 • Время после диагностирования составляло 7,6 года (6,1 года).

- Пациенты имели ИМТ 30,08 кг/м² (5,1 кг/м²).
- Пациенты имели уровень HbA_{1c} 7,15 % (0,57 %).
- Пациенты имели уровень глюкозы в плазме натощак (ГПН) 140,0 мг/дл (30,5 мг/дл).

20 • Пациенты имели рСКФ (формула МДБП) 76,8 мл/мин/1,73 м² (19,8 мл/мин/1,73 м²).

- Пропорция пациентов с UACR <30 мг/г составляла 74,0 %

Воздействие

25 Среднее время исследования составляло 6,25 года в обеих экспериментальных группах, и среднее воздействие исследуемого препарата составляло 5,86 года в обеих экспериментальных группах.

Результаты эффективности

3Р-ТНССЯ и 4Р-ТНССЯ (первичные и первые ключевые вторичные конечные точки) и компоненты

30 Первичная конечная точка была соблюдена, и линаглиптин продемонстрировал не меньшую эффективность относительно глимепирида за время до 3Р-ТНССЯ, поскольку верхняя граница 95,47 % CI была ниже, чем 1,3 (одностор. $p < 0,0001$). Всего у 356 пациентов (11,8 %) было отмечено 3Р-ТНССЯ в получавшей линаглиптин группе и у 362 пациентов (12,0 %) в получавшей

глимепирид группе ($HR = 0,98$; 95,47 % CI 0,84, 1,14). Поскольку верхняя граница 95,47 % CI превышала 1,0, следующий этап иерархии тестирования, анализ первичной конечной точки на большую эффективность линаглиптина, не соблюдался (одностор. $p = 0,3813$). Пропорция пациентов с каждым типом явления, включенным в ЗР-ТНССЯ, в целом была сбалансирована между экспериментальными группами (CV смерть: линаглиптин 4,3 %, глимепирид 4,2 %; несмертельный инфаркт миокарда: 4,7 % против 4,6 %; несмертельный инсульт: 2,8 % против 3,4 %).

Поскольку иерархия тестирования не выполнялась, все дальнейшие анализы считались поисковыми.

В соответствии с первичной конечной точкой не было продемонстрировано различий между режимами лечения по времени до первого 4Р-ТНССЯ ($HR = 0,99$; 95,47 % CI 0,86, 1,14; одностор. $p = 0,4334$). Было 398 пациентов (13,2 %) с 4Р-ТНССЯ в получавшей линаглиптин группе и 401 пациент (13,3 %) в получавшей глимепирид группе. Пропорция пациентов с каждым типом явления, включенным в 4Р-ТНССЯ, в целом была сбалансирована между экспериментальными группами (сердечно-сосудистая смерть: линаглиптин 4,1 %, глимепирид 4,1 %; несмертельный инфаркт миокарда: 4,4 % против 4,3 %; несмертельный инсульт: 2,8 % против 3,3 %; госпитализация с нестабильной стенокардией: 1,9 % против 1,8 %).

В анализах чувствительности первичных и ключевых вторичных конечных точек использовали разные анализируемые популяции и применяли цензурирование, и результаты были сопоставимы с основными анализами. Подобным образом непротиворечивые результаты в целом наблюдались по всем подгруппам.

Дальнейшие анализы не показали значительных различий между режимами лечения для смертности по любой причине (линаглиптин 10,2 % пациентов, коэффициент частоты заболеваний на 1000 человеко-лет под риском 16,8; глимепирид 12,3 %, 18,4; отношение рисков 0,91, 95 % CI 0,78, 1,06, $p = 0,2263$), сердечно-сосудистая смерть (обе группы 5,6 %, 9,2; $HR = 1,00$, 95 % CI 0,81, 1,24, $p = 0,9863$) и не сердечно-сосудистая смерть (линаглиптин 4,6 % пациентов, коэффициент частоты заболеваний на 1000 человеко-лет под риском 7,6; глимепирид 5,6 %, 9,2; отношение рисков 0,82, 95 % CI 0,66, 1,03, $p = 0,0839$).

Кроме того, анализировали исходы сердечной недостаточности. Не наблюдалось значительных различий между режимами лечения только госпитализации с сердечной недостаточностью без сопутствующих конечных точек: линаглиптин 3,7 % пациентов, коэффициент частоты заболеваний на 1000 5 человеко-лет под риском 6,4; глимепирид 3,1 %, 5,3; отношение рисков 1,21, 95 % CI 0,92, 1,59, $p = 0,1761$, или при анализе в комбинации с сердечно-сосудистой 10 смертностью (обе группы 7,8 %, 13,4; HR 1,00, 95 % CI 0,84, 1,20, $p = 0,9671$). Подобным образом не наблюдалось значительных различий между режимами 15 лечения для отмечаемых исследователями неблагоприятных явлений сердечной недостаточности (линаглиптин 5,5 %, 9,5; глимепирид 5,2 %, 9,0; HR 1,06, 95 % CI 0,85, 1,32, $p = 0,5844$).

Устойчивость (вторые и третьи ключевые вторичные конечные точки) и компоненты лечения

Вторые и третьи ключевые вторичные конечные точки соответственно 15 продемонстрировали, что линаглиптин обеспечивал бóльшую устойчивость лечения по сравнению с глимепиридом; более высоким был показатель отвечавших на лечение в получавшей линаглиптин группе по сравнению с 20 получавшей глимепирид группой. По второй ключевой вторичной конечной точке 16,0 % пациентов в получавшей линаглиптин группе и 10,2 % в получавшей глимепирид группе отвечали на лечение (OR = 1,68; 95,47 % CI 1,43, 1,96; $p < 0,0001$). По третьей ключевой вторичной конечной точке 17,4 % 25 пациентов в получавшей линаглиптин группе и 14,1 % в получавшей глимепирид группе отвечали на лечение (OR = 1,29; 95,47 % CI 1,11, 1,48; $p = 0,0004$). Анализы чувствительности и подгрупп в целом соответствовали основным анализам.

Дальнейшие анализы компонентов конечных точек устойчивости лечения показали, что пропорция пациентов с умеренными / тяжелыми 30 гипогликемическими явлениями между окончанием титрования во время визита 6 и завершающим визитом была значительно ниже в получавшей линаглиптин группе по сравнению с получавшей глимепирид группой (линаглиптин: 5,6 % 35 пациентов, глимепирид: 27,5 %; отношение рисков 0,16; 95 % CI 0,13, 0,19; $p < 0,0001$).

Кроме того, хотя получавшая глимепирид группа демонстрировала начальное числовое увеличение веса, группа, получавшая линаглиптин,

демонстрировала незначительное снижение веса со временем со значительной и устойчивой разницей по сравнению с получавшей глимепирид группой (скорректированная средняя разница – 1,61 кг; 95 % CI –1,92, -1,29; $p < 0,0001$).

5 Пациенты в получавшей линаглиптин группе имели значительно меньшее время до первого приема средства резервной терапии (коэффициент частоты заболеваний на 1000 человеко-лет под риском: линаглиптин 128,6, глимепирид 115,5; $p = 0,0035$), тогда как показатели пациентов, получавших резервную терапию, были сравнимы между двумя экспериментальными группами (линаглиптин: 49,3 %, глимепирид: 47,1 %). Это соответствует большему
10 начальному снижению HbA1c в получавшей глимепирид группе в конце титрования.

На протяжении исследования различия в HbA1c между экспериментальными группами сужались, и кривые пересекались, указывая на сравнимые показатели контроля HbA1c со временем в двух экспериментальных
15 группах / более устойчивый понижающий HbA1c эффект линаглиптина по сравнению с глимепиридом со временем (см. Таблицу 7, в которой показаны изменения с исходного значения до завершающего визита).

Любое подтвержденное экспертами явление (вторичная сердечно-сосудистая конечная точка)

20 Не наблюдалось различий в возникновении и времени до любого подтвержденного явления между группой, получавшей линаглиптин, и группой, получавшей глимепирид (линаглиптин: 17,1 % пациентов, глимепирид: 17,8 %; HR 0,96; 95 % CI 0,85, 1,09).

Вторичные связанные с диабетом конечные точки

25 Изменения с исходного значения до завершающего визита в целом были сравнимы для экспериментальных групп, принимавших линаглиптин и глимепирид (Таблица 7). Хотя некоторые результаты демонстрировали статистически значимые различия между режимами лечения, они были малы и не считались клинически значимыми. Переходы категорий UACR с исходного
30 значения до завершающего визита были сравнимы между экспериментальными группами; к завершающему визиту 58,4 % пациентов в получавшей линаглиптин группе по-прежнему имели нормальный показатель UACR (< 30 мг/г), 14,1 % имели микроальбуминурию (от ≥ 30 до ≤ 300 мг/г), и 1,4 % пациентов имели макроальбуминурию (> 300 мг/г). В получавшей глимепирид группе 57,7 %

пациентов имели нормальный показатель UACR на исходном уровне и при завершающем визите, 16,0 % пациентов имели микроальбуминурию, и 1,4 % пациентов имели макроальбуминурию.

Таблица 7

Изменения связанных с диабетом вторичных конечных точек с исходного уровня до завершающего визита - TS D: HbA_{1c} и ГПН: все наблюдаемые случаи, другие параметры: наблюдаемые случаи, включая показатели после резервной терапии

	Линаглиптин		Глимепирид		Сравнение с глимепиридом		
	Исх. знач., средн. (SE)	Измен. отн. исх. скоррект.* средн. (SE)	Исх. знач., средн. (SE)	Измен. отн. исх. скоррект.* средн. (SE)	Скоррект. средн. (SE)	95 % CI	p-велич.
HbA _{1c} [%]	7,15 (0,01)	0,06 (0,02)	7,16 (0,01)	0,15 (0,02)	-0,09 (0,03)	(-0,15,-0,03)	0,0023
ГПН [мг/дл]	140,0 (0,6)	12,4 (0,9)	139,8 (0,6)	19,7 (0,9)	-73 (1,1)	(-97, -4,8)	<0,0001
Общий холестерин [мг/дл]	176,5 (0,8)	-5,4 (0,7)	176,6 (0,9)	-5,0 (0,7)	-0,4 (1,0)	(-2,4, 1,6)	0,6823
ЛНП [мг/дл]	95,3 (0,7)	-6,1 (0,6)	94,8(0,7)	-6,5 (0,6)	0,4 (0,9)	(-1,3, 2,1)	0,6400
ЛВП [мг/дл]	48,1 (0,2)	0,7 (0,2)	48,6 (0,3)	0,3 (0,2)	0,5 (0,2)	(0,0, 1,0)	0,0497
Триглицериды [мг/дл]	169,9 (2,6)	1,7 (2,2)	169,2 (3,0)	5,2 (2,2)	-3,5 (3,1)	(-9,6, 2,7)	0,2678
Креатинин [мг/дл]	0,95 (0,01)	0,08 (0,01)	0,94 (0,00)	0,09 (0,01)	-0,01 (0,01)	(-0,03, 0,01)	0,5165
рСКФ (MDRD) [мл/мин/1,73 ²]	76,5 (0,4)	-4,0 (0,3)	77,1 (0,4)	-5,0 (0,3)	1,0 (0,4)	(0,2, 1,8)	0,0124
Альбумин в моче [мг/л]	76,9 (6,5)	43,4 (5,8)	58,5(4,1)	45,2 (5,9)	-1,9 (8,3)	(-18,1, 14,4)	0,8231

* Скорректировано с учетом исходного уровня

5

Выводы:

Это исследование продемонстрировало не меньшую эффективность линаглиптина по сравнению с глимепиридом по времени до первого возникновения сердечно-сосудистой смерти, несмертельного инфаркта миокарда или несмертельного инсульта (3-точечного ТНССЯ) у пациентов с диабетом 2 типа с повышенным сердечно-сосудистым риском, получавших стандартное лечение (преимущественно фоновое лечение с применением метформина). Преимущество линаглиптина перед глимепиридом для конечной точки 3-точечного ТНССЯ не достигалось. Подобным образом не наблюдали различий между режимами лечения по времени до первого 4-точечного ТНССЯ

15

(госпитализации с нестабильной стенокардией помимо компонентов 3-точечного ТНССЯ). Не было значительных различий между режимами лечения в отношении исходов смертности по любой причине, сердечно-сосудистой смерти и сердечной недостаточности.

5 Эффект лечения с применением линаглиптина был более устойчивым по сравнению с глимепиридом; показатель достигших устойчивости респондентов был значительно больше для комбинированных конечных точек пациентов, принимавших исследуемый препарат, в конце исследования, при $HbA1c \leq 7,0\%$, без резервной терапии, без $>2\%$ набора лишнего веса и с наличием или
10 отсутствием умеренных / тяжелых гипогликемических явлений. Результаты других конечных точек устойчивости лечения подтверждали это наблюдение.

 Значительное и последовательное снижение риска гипогликемия наблюдали в получавшей линаглиптин группе по сравнению с получавшей глимепирид группой по всем анализам гипогликемии. Пациенты в получавшей линаглиптин
15 группе демонстрировали незначительное снижение веса с устойчивой и значительной разницей с течением времени по сравнению с получавшей глимепирид группой. Контроль $HbA1c$ был подобным в обеих экспериментальных группах с течением временем, если не считать временного
20 снижения уровня $HbA1c$ в получавшей глимепирид группе в течение первых недель лечения. Подобной была пропорция пациентов, получавших резервную терапию до окончания исследования; время до первого применения было разным из-за меньшего начального уровня $HbA1c$ в получавшей глимепирид группе. Анализ смертности по любой причине показал сравнимые результаты в обеих группах.

25 Профиль безопасности линаглиптина в этой исследуемой популяции соответствовал известному профилю безопасности препарата; новых сигналов по безопасности для линаглиптина выявлено не было.

 Кроме того:

 Незначительное оценочное преимущество линаглиптина наблюдали в
30 отношении не сердечно-сосудистой смерти (HR 0,82 (95 % CI, 0,66, 1,03 [p=0,08])).

Конкретные варианты осуществления

А) Исследование сердечно-сосудистой безопасности линаглиптина

Это исследование сердечно-сосудистой безопасности было рандомизированным исследованием среди 6033 пациентов с диабетом 2 типа на ранней стадии и повышенным риском для сердечно-сосудистой системы или диагностированными осложнениями, получавших лечение с применением линаглиптина, 5 мг (3023), или глимепирида, 1 - 4 мг (3010), в дополнение к стандарту лечения (включая фоновую терапию с применением метформина у 83 % пациентов), ориентированному на региональные стандарты для HbA1c и сердечно-сосудистых факторов риска. Средний возраст исследуемой популяции составлял 64 года, и среди них 2030 (34 %) составляли пациенты в возрасте ≥ 70 лет. Исследуемая популяция включала 2089 (35 %) пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и 1130 (19 %) пациентов с почечной недостаточностью с рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м² на исходном уровне. Средний показатель HbA1c на исходном уровне составлял 7,15 %.

Исследование было предназначено для того, чтобы продемонстрировать не меньшую эффективность в отношении первичной сердечно-сосудистой конечной точки, которая была составной конечной точкой, включающей первое явление сердечно-сосудистой смерти или несмертельный инфаркт миокарда (MI) или несмертельный инсульт (ЗР-ТНССЯ).

После среднего последующего наблюдения продолжительностью 6,25 года (среднее время лечения 5,86 года) линаглиптин не повышал риск тяжелых неблагоприятных сердечно-сосудистых явлений (Таблица 8) в сравнении с глимепиридом. Результаты были сопоставимы для пациентов, получавших лечение с применением или без применения метформина.

Таблица 8 Тяжелые неблагоприятные сердечно-сосудистые явления (ТНССЯ) и смертность по экспериментальным группам в исследовании сердечно-сосудистой безопасности

	Линаглиптин 5 мг		Глимепирид (1 - 4 мг)		Отношение рисков (95% CI)
	Кол-во субъектов (%)	Коэфф. частоты заболеваний на 1000 ПЛ*	Кол-во субъектов (%)	Коэфф. частоты заболеваний на 1000 ПЛ*	
Количество пациентов	3023		3010		
Первичная CV	356 (11,8)	20,7	362 (12,0)	21,2	0,98 (0,84,

	Линаглиптин 5 мг		Глимепирид (1 - 4 мг)		Отношение рисков
	Кол-во субъектов (%)	Коэфф. частоты заболеваний на 1000 ПЛ*	Кол-во субъектов (%)	Коэфф. частоты заболеваний на 1000 ПЛ*	(95% CI)
составная конечная точка (сердечно-сосудистая смерть, несмертельный МИ, несмертельный инсульт)					1,14)**

* ПЛ=пациенто-лет

** Испытание на не меньшую эффективность для демонстрации того, что верхняя граница 95 % CI для отношения рисков меньше, чем 1,3

5 Составную конечную точку устойчивости лечения, ключевую вторичную конечную точку, определяли как пропорцию пациентов, проходящих исследуемое лечение после начального периода титрования (16 недель), у которых сохранялся гликемический контроль ($HbA1c \leq 7,0\%$) при завершающем визите без потребности в дополнительной антидиабетической лекарственной

10 терапии (резервной терапии) без любых умеренных (клинически проявляющихся через показатель глюкозы ≤ 70 мг/дл) или тяжелых (требующих врачебной помощи) гипогликемических явлений и без $> 2\%$ набора лишнего веса. Больше количество пациентов, принимавших линаглиптин (481, 16,0 %) достигало этой

15 В течение всего периода лечения (среднее время лечения 5,9 года) показатель пациентов с умеренной или тяжелой гипогликемией составлял 6,5 % среди принимавших линаглиптин против 30,9 % среди принимавших глимепирид, причем гипогликемия случалась у 0,3 % пациентов, принимавших линаглиптин, против 2,2 % среди принимавших глимепирид.

20 Соответственно:

25 А1. Линаглиптин, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими действующими агентами, для применения в лечении пациента с диабетом (предпочтительно диабетом 2 типа), причем лечение вышеупомянутого пациента с применением линаглиптина не повышает риск трехточечных тяжелых неблагоприятных сердечно-сосудистых явлений (ЗР-ТНССЯ) по сравнению с пациентом, получавшим лечение с применением глимепирида, причем

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

5 А2. Линаглиптин, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими действующими агентами, для применения в соответствии с вариантом осуществления А1, причем риск является таким, как показано в Таблице 1 описания, например, характеризующийся следующим отношением рисков (HR):

Отношение рисков
(95 % CI)
0,98 (0,84, 1,14)

10 А3. Линаглиптин, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими действующими агентами, для применения в лечении пациентов с диабетом (предпочтительно диабетом 2 типа), причем в результате лечения вышеупомянутых пациентов с применением линаглиптина обеспечивается значительно большее количество пациентов, достигших устойчивого гликемического контроля (HbA1c <7 %) без умеренной или тяжелой гипогликемии и/или существенный набор лишнего веса > 2 % относительно исходного значения по сравнению с пациентами, получающими глимепирид, без потребности в дополнительной антидиабетической лекарственной терапии.

15

20 А4. Линаглиптин, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими действующими агентами, для применения в соответствии с вариантом осуществления А3, причем устойчивость лечения является такой, как показано в Таблице 3 описания, например, характеризующаяся следующим отношением рисков:

Отношение рисков
(95 % CI)
1,68 (1,43, 1,96)

25 А5. Линаглиптин, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими действующими агентами, для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления с А1 по А4 в лечении пациента с диабетом (предпочтительно диабетом 2 типа), причем линаглиптин влияет на лечение следующим образом:

30 i) без повышения риска трехточечных тяжелых неблагоприятных сердечно-сосудистых явлений (ЗР-ТНССЯ) по сравнению с пациентами, получающими

глимепирид, причем трехточечные тяжелые неблагоприятные сердечно-сосудистые явления (ЗР-ТНССЯ) включают сердечно-сосудистую смерть, несмертельный инфаркт миокарда (МИ) и/или несмертельный инсульт,

5 ii) с обеспечиваемым в результате значительным увеличением количества пациентов, достигших устойчивого гликемического контроля ($HbA1c < 7\%$) без умеренной или тяжелой гипогликемии и/или существенный набор лишнего веса $> 2\%$ относительно исходного значения по сравнению с пациентами, получающими глимепирид, без потребности в дополнительной антидиабетической лекарственной терапии.

10 А6. Линаглиптин, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими действующими агентами, для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления с А1 по А5, причем пациент подвергается лечению в течение по меньшей мере 5,86 года и/или последующему наблюдению в течение по меньшей мере 6,25 года.

15 А7. Линаглиптин, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими действующими агентами, для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления с А1 по А6, причем пациент с диабетом имел повышенный или высокий сердечно-сосудистый риск.

20 А8. Линаглиптин, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими действующими агентами, для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления с А1 по А7, причем пациент с диабетом имеет повышенный или высокий риск сердечно-сосудистых явлений, например, на основе ранее диагностированного сердечно-сосудистого заболевания (например, выбранного из следующих: инфаркт миокарда, заболевание коронарной артерии, чрескожное коронарное вмешательство, аортокоронарное шунтирование, ишемический или геморрагический инсульт, застойная сердечная недостаточность, окклюзионное заболевание периферических артерий),
25 связанное с сосудами ишемическое поражение органов (например, выбранное из группы, к которой относятся: нарушение функции почек, (микро- или макро)альбуминурия, ретинопатия), возраст ≥ 70 лет и/или два или более сердечно-сосудистых факторов риска (например, выбранных из группы, к
30 которой относятся: гипертония, курение, дислипидемия, продолжительность T2DM > 10 лет).

А9. Линаглиптин, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими действующими агентами, для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления с А1 по А8, причем пациент с диабетом имеет один или несколько из следующих А), Б), В) и Г):

- 5 А) перенесенное или существующее сосудистое заболевание, например, выбранное из группы, к которой относятся инфаркт миокарда, заболевание коронарной артерии, чрескожное коронарное вмешательство, аортокоронарное шунтирование, ишемический или геморрагический инсульт, застойная сердечная недостаточность и окклюзионное заболевание периферических артерий,
- 10 Б) сосудистое диабетическое ишемическое поражение органов, например, выбранное из группы, к которой относятся (умеренное) нарушение функции почек, (микро- или макро)альбуминурия и ретинопатия,
- В) пожилой возраст (например, ≥ 70 лет) и
- Г) по меньшей мере два сердечно-сосудистых фактора риска, выбранных из
- 15 - застарелый сахарный диабет 2 типа (например, продолжительностью > 10 лет),
- гипертония,
 - ежедневное курение сигарет на текущий момент,
 - дислипидемия.
- 20 А10. Линаглиптин, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими действующими агентами, для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления с А1 по А9, причем пациент имеет сахарный диабет 2 типа и недостаточный гликемический контроль, т. е., либо ввиду того, что не получал медикаментозного лечения, либо несмотря на моно- или двойную
- 25 терапию с применением метформина и/или ингибитора альфа-гликозидазы, либо несмотря на лечение сульфонилмочевинной / меглитинидом в рамках моно- или двойной терапии с применением метформина или ингибитора альфа-гликозидазы.
- 30 А11. Линаглиптин, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими действующими агентами, для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления с А1 по А10, причем лечение вышеупомянутого пациента с применением линаглиптина представляет собой монотерапию или дополнительную терапию.

А12. Линаглиптин, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими действующими агентами, для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления с А1 по А11, причем лечение также включает этап распознавания пациента с диабетом с сердечно-сосудистым риском (например, 5 имеющий сердечно-сосудистые факторы риска), в частности, распознавание пациента с диабетом, подверженного повышенному или высокому риску сердечно-сосудистых явлений, перед лечением с применением линаглиптина.

А13. Линаглиптин, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими действующими агентами, для применения в соответствии с вариантом 10 осуществления А12, причем риск основывается на уже существующем сердечно-сосудистом заболевании (например, выбранном из группы, к которой относятся: инфаркт миокарда, заболевание коронарной артерии, чрескожное коронарное вмешательство, аортокоронарное шунтирование, ишемический или гемorragический инсульт, застойная сердечная недостаточность, окклюзионное 15 заболевание периферических артерий), связанном с диабетом сосудистом ишемическом поражении органов (например, выбранном из группы, к которой относятся: нарушение функции почек, (микро- или макро)альбуминурия, ретинопатия), возрасте ≥ 70 лет, и/или двух или более сердечно-сосудистых факторах риска (например, выбранных из группы, к которой относятся: 20 гипертония, курение, дислипидемия, продолжительность T2DM > 10 лет), например, как определено в варианте осуществления А9.

Другие аспекты или варианты осуществления:

В) Исследование сердечно-сосудистых (безопасность) и почечных 25 микрососудистых исходов для линаглиптина

Это исследование сердечно-сосудистых и почечных микрососудистых 30 исходов представляло собой рандомизированное исследование среди 6979 пациентов с диабетом 2 типа с повышенным или высоким или даже очень высоким сердечно-сосудистым риском, который подтверждался анамнезом ранее диагностированного макрососудистого / сердечно-сосудистого или почечного заболевания, которые получали лечение с применением линаглиптина, 5 мг (3494), или плацебо (3485) в дополнение к стандарту лечения, ориентированному на региональные стандарты для HbA1c, сердечно-сосудистых факторов риска и почечных заболеваний. Исследуемая популяция включала 1211 (17,4 %) пациентов в возрасте ≥ 75 лет и 4348 (62,3 %) пациентов с почечной

недостаточностью. Приблизительно 19 % популяции имели рСКФ от ≥ 45 до < 60 мл/мин/1,73 м², 28 % популяции имели рСКФ от ≥ 30 до < 45 мл/мин/1,73 м², и 15 % имели рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м². Средний показатель HbA1c на исходном уровне составлял 8,0 %.

5 Исследование было предназначено для того, чтобы продемонстрировать не меньшую эффективность в отношении первичной сердечно-сосудистой конечной точки, которая была составной конечной точкой, включающей первое явление сердечно-сосудистой смерти или несмертельный инфаркт миокарда (МИ) или несмертельный инсульт (ЗР-ТНССЯ). Составную почечную конечную точку
10 определяли как почечную смерть или почечное заболевание устойчивой конечной стадии или устойчивое снижение на 40 % или более показателя рСКФ.

После среднего периода наблюдения 2,2 года (среднее время лечения 1,9 года) линаглиптин, добавляемый к стандарту лечения, не повышал риск тяжелых неблагоприятных сердечно-сосудистых явлений или почечных исходов (Таблица
15 9 и Фигура 2). Отсутствовал повышенный риск госпитализации с сердечной недостаточностью, которая была дополнительной подтвержденной конечной точкой, наблюдаемой в сравнении со стандартом лечения без применения линаглиптина у пациентов с диабетом 2 типа (Таблица 10).

20 Таблица 9 Тяжелые неблагоприятные сердечно-сосудистые явления (ТНССЯ) и явления почечного исхода по экспериментальным группам в исследовании сердечно-сосудистой безопасности и почечных микрососудистых исходов

	Линаглиптин 5мг		Плацебо		Отношение рисков (95% CI)
	Кол-во субъектов (%)	Коэфф. частоты заболеваний на 1000 ПЛ*	Кол-во субъектов (%)	Коэфф. частоты заболеваний на 1000 ПЛ*	
Количество пациентов	3494		3485		
Первичная CV составная конечная точка (сердечно-сосудистая смерть, несмертельный МИ, несмертельный инсульт)	434 (12,4)	57,7	420 (12,1)	56,3	1,02 (0,89, 1,17)**

	Линаглиптин 5мг		Плацебо		Отношение рисков (95% CI)
	Кол-во субъектов (%)	Коэфф. частоты заболеваний на 1000 ПЛ*	Кол-во субъектов (%)	Коэфф. частоты заболеваний на 1000 ПЛ*	
Вторичная составная почечная конечная точка (почечная смерть, ТХПН, 40 % устойчивое снижение рСКФ)	327 (9,4)	48,9	306 (8,8)	46,6	1,04 (0,89, 1,22)

* ПЛ=пациенто-лет

** Испытание на не меньшую эффективность для демонстрации того, что верхняя граница 95 % CI для отношения рисков меньше, чем 1,3

5 Таблица 10 Госпитализации с сердечной недостаточностью и смертность по экспериментальным группам в исследовании сердечно-сосудистой безопасности и почечных микрососудистых исходов

	Линаглиптин 5мг		Плацебо		Отношение рисков (95% CI)
	Кол-во субъектов (%)	Коэфф. частоты заболеваний на 1000 ПЛ*	Кол-во субъектов (%)	Коэфф. частоты заболеваний на 1000 ПЛ*	
Количество пациентов	3494		3485		
Смертность по любой причине	367 (10,5)	46,9	373 (10,7)	48,0	0,98 (0,84, 1,13)
CV смерть	255 (7,3)	32,6	264 (7,6)	34	0,96 (0,81, 1,14)
Госпитализация с сердечной недостаточностью	209 (6,0)	27,7	226 (6,5)	30,4	0,90 (0,74, 1,08)

* ПЛ=пациенто-лет

10 В анализах на прогрессирование альбуминурии (изменение от нормоальбуминурии до микро- или макроальбуминурии или от микроальбуминурии до макроальбуминурии) оценочное отношение рисков составляло 0,86 (95 % CI 0,78, 0,95) между группами линаглиптина и плацебо. Микрососудистый конечный результат определяли как составное явление

15 почечной смерти, устойчивую ТХПН, устойчивое снижение на ≥ 50 % рСКФ, прогрессирование альбуминурии, применение фотокоагуляции сетчатки или

интравитреальных инъекций в рамках терапии с применением ингибитора ФРЭС при диабетической ретинопатии или кровоизлиянии в стекловидное тело или связанную с диабетом слепоту. Оценочное отношение рисков по времени до первого возникновения для составного микрососудистого конечного результата составляло 0,86 (95 % CI 0,78, 0,95) между группами линаглиптина и плацебо, главным образом под воздействием прогрессирования альбуминурии.

Соответственно:

В1. Линаглиптин, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими действующими агентами, для применения в соответствии с одним из предыдущих (конкретных) вариантов осуществления (например, с А1 по А13) в лечении пациента с диабетом (предпочтительно диабетом 2 типа), причем лечение вышеупомянутого пациента с применением линаглиптина не повышает риск трехточечных тяжелых неблагоприятных сердечно-сосудистых явлений (ЗР-ТНССЯ) по сравнению с пациентом, получающим плацебо, причем трехточечные тяжелые неблагоприятные сердечно-сосудистые явления (ЗР-ТНССЯ) включают сердечно-сосудистую смерть, несмертельный инфаркт миокарда (МИ) и/или несмертельный инсульт.

В2. Линаглиптин, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими действующими агентами, для применения в соответствии с вариантом осуществления В1, причем риск характеризуется следующим отношением рисков (HR):

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

В3. Линаглиптин, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими действующими агентами, для применения в соответствии с любым из предыдущих варианты осуществления в лечении пациента с диабетом (предпочтительно диабетом 2 типа), причем лечение вышеупомянутого пациента с применением линаглиптина не повышает риск госпитализации с сердечной недостаточностью по сравнению с пациентом, получающим плацебо.

В4. Линаглиптин, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими действующими агентами, для применения в соответствии с вариантом осуществления В3, причем риск характеризуется отношением рисков (HR) 0,90 (95 % CI; 0,74, 1,08).

В5. Линаглиптин, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими действующими агентами, для применения в соответствии с одним из предыдущих (конкретных) варианты осуществления в лечении пациента с диабетом (предпочтительно диабетом 2 типа), причем лечение вышеупомянутого пациента с применением линаглиптина не повышает риск основных явлений почечного исхода по сравнению с пациентом, получающим плацебо, причем основные явления почечного исхода включают почечную смерть, почечное заболевание устойчивой конечной стадии (ТХПН) и/или устойчивое снижение на 40 % или более оценочной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ).

В6. Линаглиптин, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими действующими агентами, для применения в соответствии с вариантом осуществления В5, причем риск характеризуется следующим отношением рисков (HR):

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

В7. Линаглиптин, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими действующими агентами, для применения в соответствии с одним из предыдущих (конкретных) варианты осуществления в лечении пациента с диабетом (предпочтительно диабетом 2 типа), причем лечение вышеупомянутого пациента с применением линаглиптина предотвращает, задерживает возникновение или снижает риск прогрессирования альбуминурии по сравнению с пациентом, получающим плацебо, причем прогрессирование альбуминурии включает изменение от нормоальбуминурии до микро- или макроальбуминурии и/или изменение от микроальбуминурии до макроальбуминурии.

В8. Линаглиптин, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими действующими агентами, для применения в соответствии с одним из предыдущих (конкретных) варианты осуществления в лечении пациента с диабетом (предпочтительно диабетом 2 типа), причем лечение вышеупомянутого пациента с применением линаглиптина предотвращает, задерживает возникновение или снижает риск микрососудистых почечных и/или ретинальных осложнений по сравнению с пациентом, получающим плацебо, причем микрососудистые почечные и/или ретинальные осложнения включают почечную смерть, устойчивую ТХПН, устойчивое снижение на ≥ 50 % pСКФ,

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

5 В9. Линаглиптин, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими действующими агентами, для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления В1 to В8 в лечении пациента с диабетом (предпочтительно диабетом 2 типа), причем линаглиптин влияет на лечение следующим образом:

10 I) без повышения риска трехточечных тяжелых неблагоприятных сердечно-сосудистых явлений (ЗР-ТНССЯ), причем трехточечные тяжелые неблагоприятные сердечно-сосудистые явления (ЗР-ТНССЯ) включают сердечно-сосудистую смерть, несмертельный инфаркт миокарда (MI) и/или несмертельный инсульт,

15 II) без повышения риска госпитализации с сердечной недостаточностью,

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

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

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

В10. Линаглиптин, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими действующими агентами, для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления с В1 по В9, причем пациент подвергается лечению в

течение по меньшей мере 1,8 года или по меньшей мере 1,9 года и/или проходит последующее наблюдение в течение по меньшей мере 2,2 года.

5 В11. Линаглиптин, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими действующими агентами, для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления с В1 по В10, причем пациент с диабетом имеет высокий или (очень) повышенный сосудистый риск, например, высокий или очень высокий (сосудистый) риск болезни сердца и почек, в особенности высокий или очень высокий риск сердечно-сосудистых и/или почечных осложнений или явлений.

10 В12. Линаглиптин, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими действующими агентами, для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления с В1 по В11, причем пациент имеет высокий или очень высокий риск болезни сердца и почек, например, высокий риск сердечно-сосудистых и/или связанных с почками явлений, например, на основе
15 диагностированного макрососудистого заболевания и/или почечного заболевания (например, альбуминурии и/или нарушения функции почек); например, в случаях, когда у пациента с диабетом подтверждена уже имеющаяся болезнь почек или нарушенная функция почек, с макрососудистым (сердечно-сосудистым) заболеванием или без него, как определяется i) альбуминурией и
20 ранее диагностированным макрососудистым заболеванием и/или ii) нарушением функции почек с предварительно определенным соотношением альбумин / креатинин в моче (UACR).

25 В13. Линаглиптин, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими действующими агентами, для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления с В1 по В12, причем пациент с диабетом имеет:

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

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

- а) ранее диагностированный инфаркт миокарда,
- б) прогрессирующее заболевание коронарной артерии,

в) высокий риск заболевания коронарной артерии с однососудистым поражением,

г) ранее диагностированный ишемический или геморрагический инсульт,

д) наличие заболевания сонной артерии,

5 е) наличие заболевания периферических артерий;

и/или

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

10 • нарушение функции почек (например, как определяется формулой МДБП с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (рСКФ) 15-45 мл/мин/1,73 м² с любым соотношением альбумин / креатинин в моче (UACR) или

15 • нарушение функции почек (например, как определяется формулой МДБП с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (рСКФ) $\geq 45-75$ мл/мин/1,73 м² с соотношением альбумин / креатинин в моче (UACR) > 200 мг/г креатинина или > 200 мг/л (миллиграммов альбумина на литр мочи) или > 200 мкг/мин (микрограммов альбумина в минуту) или > 200 мг/24 ч (миллиграммов альбумина за 24 часа).

20 В14. Линаглиптин, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими действующими агентами, для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления с В1 по В13, причем пациент имеет сахарный диабет 2 типа и недостаточный гликемический контроль, то есть, либо ввиду того, что не получал медикаментозного лечения, либо не получал любую антидиабетическую фоновую терапию (включая например, метформин, сульфамочевину,

25 меглитинид, инсулин, ингибитор альфа-гликозидазы и/или тиазолидиндион).

В15. Линаглиптин, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими действующими агентами, для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления с В1 по В14, причем лечение вышеупомянутого пациента с применением линаглиптина представляет собой монотерапию или

30 дополнительную терапию.

В16. Линаглиптин, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими действующими агентами, для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления с В1 по В15, причем лечение также включает этап распознавания пациента с диабетом, подверженного сосудистому риску, в

частности, распознавание пациента с диабетом при высоком риске сердечно-сосудистых и/или связанных с почками явлений, перед лечением с применением линаглиптина.

5 В17. Линаглиптин, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими действующими агентами, для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления с В1 по В16, причем лечение также включает этап распознавания пациента с диабетом, подверженного риску сердечной недостаточности, перед лечением с применением линаглиптина.

10 В18. Линаглиптин, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими действующими агентами, для применения в соответствии с вариантом осуществления В16 или В17, причем риск основывается на диагностированном макрососудистом заболевании и/или почечном заболевании (например, альбуминурии и/или нарушении функции почек), например, как определяется i) альбуминурией и ранее диагностированным макрососудистым заболеванием
15 и/или ii) нарушением функции почек с предварительно определенным соотношением альбумин / креатинин в моче (UACR), например, как определено в варианте осуществления В13.

В19. Линаглиптин, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими действующими агентами, для применения в соответствии с любым из
20 вариантов осуществления с В1 по В18, причем пациент имеет альбуминурия, например, микроальбуминурию (UACR 30-300 мг/г) или макроальбуминурию (UACR >300 мг/г),

и/или

25 нарушение функции почек, например, легкую (pСКФ от ≥ 60 до < 90 мл/мин/1,73 м²), умеренную (pСКФ от ≥ 45 до < 60 мл/мин/1,73 м²), умеренную/тяжелую (pСКФ от ≥ 30 до < 45 мл/мин/1,73 м²) или тяжелую (pСКФ < 30 мл/мин/1,73 м²) почечную недостаточность.

Соответственно, долговременный профиль безопасности (сердечно-сосудистой и почечной) линаглиптина в широком круге пациентов с диабетом 2
30 типа был установлен в двух уникальных исследованиях по оценке сердечно-сосудистых исходов А (Исследование сердечно-сосудистых (безопасность) и почечных микрососудистых исходов) и В (Исследование сердечно-сосудистой безопасности), включая

А) пациентов с повышенным риском для сердечно-сосудистой системы (диабет 2 типа на ранней стадии, продолжительностью ≤ 5 лет, HbA1c 6,5 - 8 %, ср. с предыдущим аспектом А), например, в соответствии с любым из вариантов осуществления с А1 по А11; и

5 Б) пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых или сердечных заболеваний и/или хронической болезни почек (ХБП) (диагностированное сердечно-сосудистое заболевание и/или болезнь почек, HbA1c 6,5 - 10 %, ср. с предыдущим аспектом В), например, в соответствии с любым из вариантов осуществления с В1 по В19.

10 Настоящее изобретение также обеспечивает линаглиптин, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими действующими агентами, для применения в лечении диабета 2 типа (в особенности характеризующийся сердечно-сосудистой и почечной безопасностью, в особенности после

15 долговременного лечения), в том числе для подверженных риску пациентов (например, как описывается авторами. в частности, в соответствии с вышеуказанными аспектами А и/или Б) например, с наличием или риском атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания, сердечной недостаточности и/или хронической болезни почек.

20 Настоящее изобретение также обеспечивает линаглиптин, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими действующими агентами, для применения в лечении альбуминурии (в особенности характеризующийся сердечно-сосудистой и почечной безопасностью, в особенности после долговременного лечения) у пациентов с диабетом 2 типа, в том числе для

25 подверженных риску пациентов (например, как описывается авторами. в частности, в соответствии с вышеуказанными аспектами А и/или Б) например, с наличием или риском атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания, сердечной недостаточности и/или хронической болезни почек.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

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

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

Отношение рисков
(95 % CI)
0,98 (0,84, 1,14)

3. Линаглиптин, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими действующими агентами, для применения в лечении
 20 пациентов с диабетом (предпочтительно диабетом 2 типа), отличающийся тем, что лечение вышеупомянутых пациентов с применением линаглиптина в результате обеспечивает значительно большее количество пациентов, достигших устойчивого гликемического контроля (HbA1c <7 %) без умеренной или тяжелой гипогликемии и/или существенный набор лишнего веса > 2 % относительно
 25 исходного значения по сравнению с пациентами, получающими глимепирид, без потребности в дополнительной антидиабетической лекарственной терапии.

4. Линаглиптин, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими действующими агентами, для применения по п. 3,
 30 отличающийся тем, что устойчивость лечения является такой, как показано в Таблице 3 описания, например, характеризующейся следующим отношением рисков:

Отношение рисков
(95 % CI)
1,68 (1,43, 1,96)

5. Линаглиптин, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими действующими агентами, для применения в лечении пациентов с диабетом (предпочтительно диабетом 2 типа), отличающийся тем, что лечение вышеупомянутых пациентов с применением линаглиптина не повышает риск смертности по любой причине по сравнению с пациентами, получающими глимепирид.

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

Отношение рисков
(95 % CI)
0,91 (0,78, 1,06)

7. Линаглиптин, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими действующими агентами, для применения по любому из пунктов с 1 по 6 в лечении пациента с диабетом (предпочтительно диабетом 2 типа), отличающийся тем, что линаглиптин влияет на лечение следующим образом:

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

II) с обеспечиваемым в результате значительным увеличением количества пациентов, достигших устойчивого гликемического контроля (HbA1c <7 %) без умеренной или тяжелой гипогликемии и/или существенный набор лишнего веса > 2 % относительно исходного значения по сравнению с пациентами, получающими глимепирид, без потребности в дополнительной антидиабетической лекарственной терапии,

III) без повышения риска смерти по любой причине по сравнению с пациентами, получающими глимепирид,

5 IV) без повышения риска (одного или нескольких) четырехточечных тяжелых неблагоприятных сердечно-сосудистых явлений (4P-ТНССЯ) по сравнению с пациентами, получающими глимепирид, причем (одно или несколько) четырехточечных тяжелых неблагоприятных сердечно-сосудистых явлений (4P-ТНССЯ) включают сердечно-сосудистую смерть, несмертельный инфаркт миокарда (МИ), несмертельный инсульт и/или госпитализацию с нестабильной стенокардией.

10

8. Линаглиптин, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими действующими агентами, для применения по любому из пунктов с 1 по 7, отличающийся тем, что пациент подвергается лечению в течение по меньшей мере 5,86 года и/или последующему наблюдению в течение по меньшей мере 6,25 года.

15

9. Линаглиптин, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими действующими агентами, для применения по любому из пунктов с 1 по 8, отличающийся тем, что пациент с диабетом подвержен повышенному или высокому сердечно-сосудистому риску.

20

10. Линаглиптин, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими действующими агентами, для применения по любому из пунктов с 1 по 9, отличающийся тем, что пациент с диабетом имеет повышенный или высокий риск сердечно-сосудистых (CV) явлений, например, на основе ранее диагностированного сердечно-сосудистого заболевания (например, выбранного из группы, к которой относятся: инфаркт миокарда, заболевание коронарной артерии, чрескожное коронарное вмешательство, аортокоронарное шунтирование, ишемический или геморрагический инсульт, застойная сердечная недостаточность, окклюзионное заболевание периферических артерий), связанного с сосудами ишемического поражения органов (например, выбранного из группы, к которой относятся: нарушение функции почек, (микро- или макро)альбуминурии, ретинопатии), возраст ≥ 70 лет, и/или два или более сердечно-сосудистых факторов риска (например, выбранных из группы, к

25

30

которой относятся: гипертония, курение, дислипидемия, продолжительность T2DM > 10 лет).

5 11. Линаглиптин, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими действующими агентами, для применения по любому из пунктов с 1 по 10, отличающийся тем, что пациент с диабетом имеет один или несколько из следующих А), Б), В) и Г):

10 А) перенесенное или существующее сосудистое заболевание, например, выбранное из группы, к которой относятся инфаркт миокарда, заболевание коронарной артерии, чрескожное коронарное вмешательство, аортокоронарное шунтирование, ишемический или геморрагический инсульт, застойная сердечная недостаточность и окклюзионное заболевание периферических артерий,

15 В) сосудистое диабетическое ишемическое поражение органов, например, выбранное из группы, к которой относятся (умеренное) нарушение функции почек, (микро- или макро)альбуминурия и ретинопатия,

С) пожилой возраст (например, ≥ 70 лет) и

20 D) по меньшей мере два сердечно-сосудистых фактора риска, выбранных из

- застарелый сахарный диабет 2 типа (например, продолжительностью > 10 лет),

- гипертония,

- ежедневное курение сигарет на текущий момент,

- дислипидемия.

25 12. Линаглиптин, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими действующими агентами, для применения по любому из пунктов с 1 по 11, отличающийся тем, что пациент имеет сахарный диабет 2 типа и недостаточный гликемический контроль, либо ввиду того, что не получал
30 медикаментозного лечения, либо несмотря на моно- или двойную терапию с применением метформина и/или ингибитора альфа-гликозидазы, либо несмотря на лечение сульфонилмочевинной / меглитинидом в рамках моно- или двойной терапии с применением метформина или ингибитора альфа-гликозидазы.

13. Линаглиптин, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими действующими агентами, для применения по любому из пунктов с 1 по 12, отличающийся тем, что лечение вышеупомянутого пациента с применением линаглиптина представляет собой монотерапию или
5 дополнительную терапию.

14. Линаглиптин, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими действующими агентами, для применения по любому из пунктов с 1 по 13, отличающийся тем, что лечение также включает
10 распознавание пациента с диабетом с (повышенным или высоким) сердечно-сосудистым риском, в частности, распознавание пациента с диабетом, подверженного повышенному или высокому риску сердечно-сосудистых явлений, перед лечением с применением линаглиптина.

15. Линаглиптин, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими действующими агентами, для применения по п. 14, отличающийся тем, что риск основывается на уже существующем сердечно-сосудистом заболевании (например, выбранном из группы, к которой относятся:
20 инфаркт миокарда, заболевание коронарной артерии, чрескожное коронарное вмешательство, аортокоронарное шунтирование, ишемический или геморрагический инсульт, застойная сердечная недостаточность, окклюзионное заболевание периферических артерий), связанном с диабетом сосудистом ишемическом поражении органов (например, выбранном из группы, к которой относятся: нарушение функции почек, (микро- или макро)альбуминурия,
25 ретинопатия), возрасте ≥ 70 лет и/или двух или более сердечно-сосудистых факторах риска (например, выбранных из группы, к которой относятся: гипертония, курение, дислипидемия, продолжительность T2DM > 10 лет), например, как определено в п. 11.

30 16. Линаглиптин, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими действующими агентами, для применения в лечении диабета 2 типа, в особенности в течение длительного периода, в частности, отличающийся тем, что вышеупомянутое лечение характеризуется сердечно-сосудистой и почечной безопасностью, в том числе для подверженных риску

пациентов, например, с наличием или риском атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания, сердечной недостаточности и/или хронической болезни почек.

5 17. Линаглиптин, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими действующими агентами, для применения по п. 16, отличающийся тем, что к пациентам относятся пациенты с сахарным диабетом 2 типа на ранней стадии и повышенным риском для сердечно-сосудистой системы или диагностированными осложнениями.

10 18. Линаглиптин, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими действующими агентами, для применения по п. 16, отличающийся тем, что к пациентам относятся пациенты с высоким или повышенным сердечно-сосудистым (кардиоренальным) риском, который
15 подтверждался анамнезом ранее диагностированного макрососудистого и/или почечного заболевания.

 19. Линаглиптин, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими действующими агентами, для применения по п. 16 или 17,
20 отличающийся тем, что линаглиптин влияет на лечение следующим образом:

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

 II) с обеспечиваемым в результате значительным увеличением количества пациентов, достигших устойчивого гликемического контроля (HbA1c <7 %) без умеренной или тяжелой гипогликемии и/или существенный набор
30 лишнего веса > 2 % относительно исходного значения по сравнению с пациентами, получающими глимепирид, без потребности в дополнительной антидиабетической лекарственной терапии,

 III) без повышения риска смерти по любой причине по сравнению с пациентами, получающими глимепирид,

IV) без повышения риска (одного или нескольких) четырехточечных тяжелых неблагоприятных сердечно-сосудистых явлений (4Р-ТНССЯ) по сравнению с пациентами, получающими глимепирид, причем (одно или несколько) четырехточечных тяжелых неблагоприятных сердечно-сосудистых явлений (4Р-ТНССЯ) включают сердечно-сосудистую смерть, несмертельный инфаркт миокарда (MI), несмертельный инсульт и/или госпитализацию с нестабильной стенокардией.

20. Линаглиптин для применения по п. 16 или 18, отличающийся тем, что линаглиптин влияет на лечение следующим образом:

I) без повышения риска (одного или нескольких) трехточечных тяжелых неблагоприятных сердечно-сосудистых явлений (3Р-ТНССЯ) по сравнению с пациентами, получающими плацебо, причем (одно или несколько) трехточечных тяжелых неблагоприятных сердечно-сосудистых явлений (3Р-ТНССЯ) включают сердечно-сосудистую смерть, несмертельный инфаркт миокарда (MI) и/или несмертельный инсульт,

II) без повышения риска госпитализации с сердечной недостаточностью по сравнению с пациентами, получающими плацебо,

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

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

V) с предотвращением, задержкой возникновения или снижением риска (одного или нескольких) микрососудистых почечных и/или ретинальных осложнений по сравнению с пациентами, получающими плацебо, причем (одно или несколько) микрососудистые почечные и/или ретинальные осложнения включают почечную смерть, устойчивую ТХПН, устойчивое снижение на ≥ 50 %

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

5

21. Линаглиптин, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими действующими агентами, для применения по п. 16, 17 или 19, отличающийся тем, что пациент подвергается лечению в течение по меньшей мере 5,9 года и/или последующему наблюдению в течение по меньшей мере 6,25

10

22. Линаглиптин, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими действующими агентами, для применения по п. 16, 18 или 20, отличающийся тем, что пациент подвергается лечению в течение по меньшей мере 1,8 года или по меньшей мере 1,9 года и/или проходит последующее наблюдение в течение по меньшей мере 2,2 года.

15

23. Линаглиптин, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими действующими агентами, для применения по п. 16, 17, 19

20

или 21, отличающийся тем, что пациент имеет один или несколько из следующих факторов А), Б), В) и Г):
А) перенесенное или существующее сосудистое заболевание, например, выбранное из группы, к которой относятся инфаркт миокарда, заболевание коронарной артерии, чрескожное коронарное вмешательство, аортокоронарное шунтирование, ишемический или геморрагический инсульт, застойная сердечная недостаточность и окклюзионное заболевание периферических артерий,

25

В) сосудистое диабетическое ишемическое поражение органов, например, выбранное из группы, к которой относятся (умеренное) нарушение функции почек, (микро- или макро)альбуминурия и ретинопатия,

30

С) пожилой возраст (например, ≥ 70 лет) и

Д) по меньшей мере два сердечно-сосудистых фактора риска, выбранных из

- застарелый сахарный диабет 2 типа (например, продолжительностью > 10 лет),

- гипертония,

- ежедневное курение сигарет на текущий момент,

5

- дислипидемия.

24. Линаглиптин, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими действующими агентами, для применения по п. 16, 18, 20 или 22, отличающийся тем, что пациент имеет:

10

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

15

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

а) ранее диагностированный инфаркт миокарда,

б) прогрессирующее заболевание коронарной артерии,

в) высокий риск заболевания коронарной артерии с однососудистым поражением,

20

г) ранее диагностированный ишемический или геморрагический инсульт,

д) наличие заболевания сонной артерии,

е) наличие заболевания периферических артерий;

и/или

25

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

• нарушение функции почек (например, как определяется формулой МДБП с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (рСКФ) 15-45 мл/мин/1,73 м² с любым соотношением альбумин / креатинин в моче (UACR), или

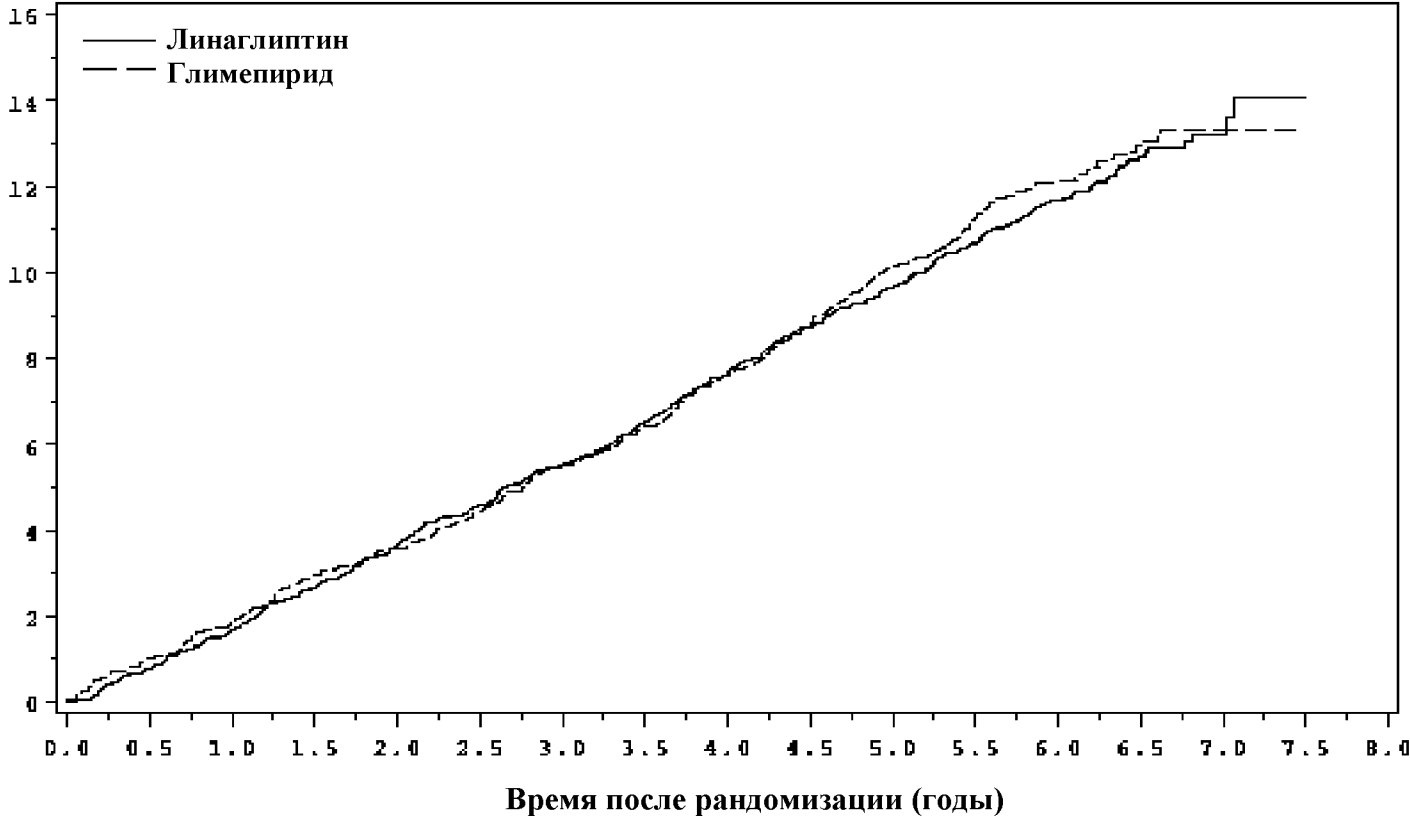
30

• нарушение функции почек (например, как определяется формулой МДБП с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (рСКФ) ≥ 45 -75 мл/мин/1,73 м² с соотношением альбумин / креатинин в моче (UACR) > 200 мг/г креатинина или > 200 мг/л (миллиграммов альбумина на литр мочи) или > 200 мкг/мин

(микрограммов альбумина в минуту) или > 200 мг/24 ч (миллиграммов альбумина за 24 часа).

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

**БЕЗОПАСНАЯ ДЛЯ СЕРДЦА
АНТИДИАБЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ**

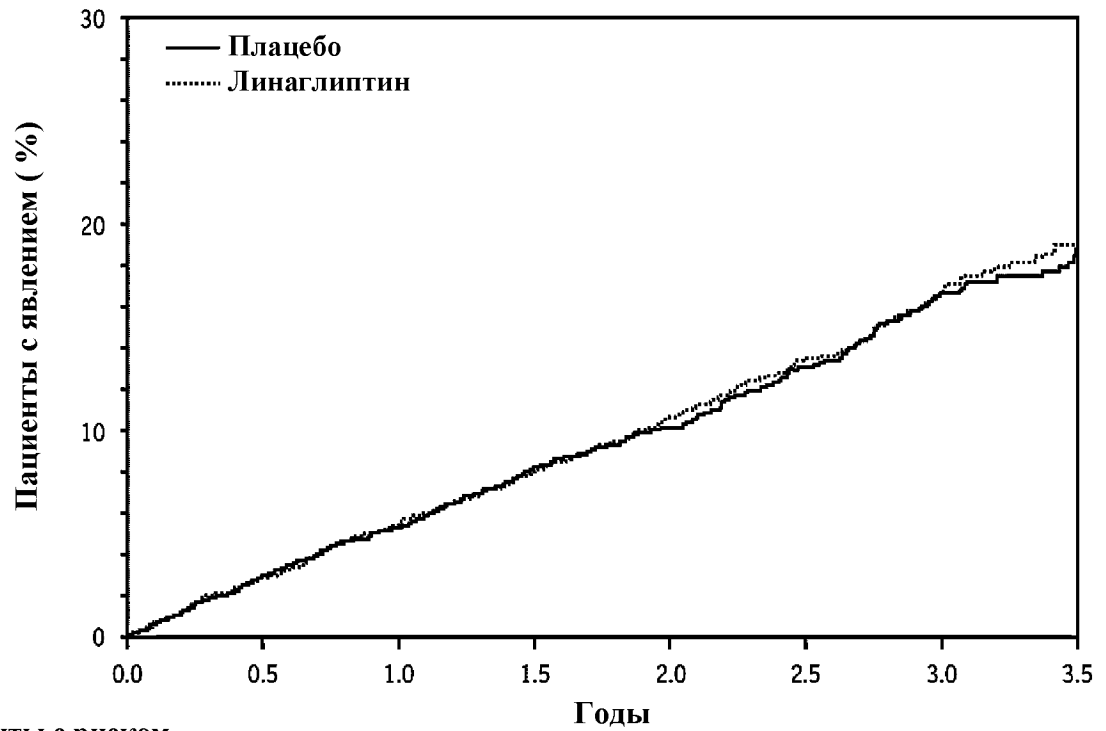


ПАЦИЕНТЫ С РИСКОМ

Линаглиптин	3023	2957	2901	2846	2803	2762	2725	2679	2627	2582	2534	2451	1830	1040	213	1
Глимепирид	3010	2940	2890	2835	2797	2757	2710	2662	2618	2569	2509	2414	1865	1020	207	

ФИГ. 1

**БЕЗОПАСНАЯ ДЛЯ СЕРДЦА
АНТИДИАБЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ**



Пациенты с риском		Годы							
Плацебо (n)	3485	3353	3243	2625	1931	1285	758	251	
Линаглиптин (n)	3494	3373	3254	2634	1972	1306	778	269	

ФИГ. 2