

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202192296** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки  
**2022.01.21**

(22) Дата подачи заявки  
**2019.11.04**

(51) Int. Cl. *A61K 38/26* (2006.01)  
*A61P 9/00* (2006.01)  
*A61P 3/10* (2006.01)  
*A61K 45/06* (2006.01)

---

(54) **ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ДУЛАГЛУТИДА**

---

(31) **62/829,717**

(32) **2019.04.05**

(33) **US**

(86) **PCT/US2019/059631**

(87) **WO 2020/204998 2020.10.08**

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

(72) Изобретатель:

**Рисмейер Джеффри С., Вудворд Дэвид  
Брэдли (US)**

(74) Представитель:

**Парамонова К.В., Угрюмов В.М.,  
Христофоров А.А., Гизатуллин Ш.Ф.,  
Гизатуллина Е.М., Костюшенкова  
М.Ю., Строкова О.В. (RU)**

---

(57) Изобретение относится к способам снижения риска серьезных нежелательных сердечно-сосудистых явлений у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2), имеющих множественные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний без диагностированного сердечно-сосудистого заболевания или диагностированное сердечно-сосудистое заболевание, включающим введение дулаглутида в качестве агониста рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1).

---

**A1**

**202192296**

**202192296**

**A1**

## ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ДУЛАГЛУТИДА

Настоящее изобретение относится к области медицины. Более конкретно, настоящее изобретение относится к способам снижения риска серьезных нежелательных сердечно-сосудистых явлений у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2), имеющих множественные сердечно-сосудистые факторы риска или диагностированное сердечно-сосудистое заболевание, включающим введение дулаглутида в качестве агониста рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1).

Пациенты с СД2 часто страдают от различных сопутствующих заболеваний, одним из которых является сердечно-сосудистое заболевание (ССЗ). Частота возникновения ССЗ у пациентов с СД2 примерно в два раза выше, чем у людей, не страдающих диабетом, при этом изменение факторов риска ССЗ, в том числе диета и физические упражнения, является стандартным компонентом планов лечения СД2, но смерть от сердечно-сосудистых причин остается наиболее частой причиной смерти у пациентов с СД2.

Было изучено влияние как глюкозоснижающих видов терапии, так и видов терапии, не направленных на снижение уровня глюкозы, на частоту возникновения сердечно-сосудистых явлений. Исследования показали, что препараты, не направленные на снижение уровня глюкозы, в том числе статины, такие как аторвастатин, модуляторы ренин-ангиотензиновой системы, такие как рамиприл и телмисартан, а также комбинации периндоприла, ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и индапамида, тиазидного диуретика (TZD), способны уменьшить частоту возникновения сердечно-сосудистых явлений у пациентов с СД2.

При исследовании влияния глюкозоснижающих видов терапии на частоту возникновения сердечно-сосудистых явлений были получены отличающиеся результаты. Например, пиоглитазон оказывал смешанный эффект на сердечно-сосудистые исходы, ингибиторы базального инсулина и дипептидилпептидазы-4 (DPP-4) оказывали нейтральное влияние на сердечно-сосудистые исходы, а эмпаглифлозин, ингибитор натрий-зависимого переносчика глюкозы 2 типа (SGLT2), уменьшал смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и количество госпитализаций по поводу сердечной недостаточности.

Аналогично, при исследовании влияния различных препаратов из класса агонистов рецепторов GLP-1 на частоту возникновения сердечно-сосудистых явлений также были получены различающиеся результаты. С одной стороны, было обнаружено, что ликсисенатид существенно не изменяет частоту серьезных нежелательных сердечно-сосудистых явлений или других серьезных нежелательных явлений у пациентов с

диагностированным ССЗ (Pfeffer MA, et al. *Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome*, 373 N. ENGL. J. MED. 2247–2257 (2015) (“ELIXA”)), и было обнаружено, что прием эксенатида один раз в неделю не приводит к значительным различиям в частоте возникновения серьезных нежелательных сердечно-сосудистых явлений по сравнению с плацебо в популяции пациентов, в том числе пациентов с диагностированным ССЗ и без него (Holman RR, et al., *Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes*, 377 N. ENGL. J. MED. 1228-1239 (2017) (“EXCSEL”)). С другой стороны, было обнаружено, что албиглутид, лираглутид и семаглутид снижают риск серьезных нежелательных сердечно-сосудистых явлений в популяциях пациентов, состоящих полностью (албиглутид) или преимущественно (лираглутид и семаглутид) из пациентов с диагностированными ССЗ. (Hernandez AF, et al., *Albiglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes and Cardiovascular Disease (Harmony Outcomes): a Double-blind, Randomized Placebo-controlled Trial*, 392 LANCET 1519-1529 (2018) (“Harmony Outcomes”); Marso SP, et al., *Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes*, 375 N. ENGL. J. MED. 311-322 (2016) (“LEADER”)); Marso SP, et al., *Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes* 375 N. ENGL. J. MED. 1834–1844 (2016) (“SUSTAIN-6”)).

Несмотря на существование видов терапии, описанных выше, сохраняется потребность в новых способах лечения, способных снизить риск серьезных нежелательных сердечно-сосудистых явлений у пациентов с СД2. В частности, сохраняется потребность в методах лечения, способных снизить риск серьезных нежелательных сердечно-сосудистых явлений у пациентов с СД2, которые еще не имеют диагностированное сердечно-сосудистое заболевание.

Способы, предложенные в настоящем изобретении, направлены на удовлетворение указанных потребностей. Действительно, недавно было обнаружено, что дулаглутид способен статистически значимо снижать риск серьезных нежелательных сердечно-сосудистых явлений в популяции, включающей пациентов как с диагностированным сердечно-сосудистым заболеванием, так и без него. Более того, общее снижение наблюдаемого риска было достигнуто как у пациентов с диагностированным сердечно-сосудистым заболеванием, так и без него и было одинаково у всех указанных пациентов.

Соответственно, в настоящем изобретении предложен способ снижения риска серьезных нежелательных сердечно-сосудистых явлений у пациента с сахарным диабетом 2 типа, включающий введение пациенту дулаглутида в терапевтически эффективном количестве один раз в неделю, при этом указанный пациент имеет сахарный диабет 2 типа и либо: множественные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний без

диагностированного сердечно-сосудистого заболевания; либо диагностированное сердечно-сосудистое заболевание.

Согласно другому аспекту в настоящем изобретении предложен способ снижения риска серьезных нежелательных сердечно-сосудистых явлений у пациента с сахарным диабетом 2 типа, включающий: выявление пациента, имеющего сахарный диабет 2 типа и либо множественные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний без диагностированного сердечно-сосудистого заболевания, либо диагностированное сердечно-сосудистое заболевание; и введение пациенту дулаглутида в терапевтически эффективном количестве один раз в неделю.

Согласно другому аспекту в настоящем изобретении предложен способ задержки появления серьезных нежелательных сердечно-сосудистых явлений у пациента с сахарным диабетом 2 типа, включающий введение пациенту дулаглутида в терапевтически эффективном количестве один раз в неделю, при этом указанный пациент имеет сахарный диабет 2 типа и либо: множественные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний без диагностированного сердечно-сосудистого заболевания; либо диагностированное сердечно-сосудистое заболевание.

Согласно другому аспекту в настоящем изобретении предложен способ улучшения гликемического контроля и снижения риска первого появления серьезного нежелательного сердечно-сосудистого явления у пациента с сахарным диабетом 2 типа, включающий введение пациенту дулаглутида в терапевтически эффективном количестве один раз в неделю, при этом указанный пациент имеет сахарный диабет 2 типа и либо: множественные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний без диагностированного сердечно-сосудистого заболевания; либо диагностированное сердечно-сосудистое заболевание.

Согласно другому аспекту в настоящем изобретении предложен дулаглутид для применения при снижении риска серьезных нежелательных сердечно-сосудистых явлений у пациента, имеющего сахарный диабет 2 типа и либо: множественные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний без диагностированного сердечно-сосудистого заболевания; либо диагностированное сердечно-сосудистое заболевание.

Согласно другому аспекту в настоящем изобретении предложено применение дулаглутида для получения лекарственного препарата для снижения риска серьезных нежелательных сердечно-сосудистых явлений у пациента, имеющего диабет 2 типа и либо: множественные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний без диагностированного сердечно-сосудистого заболевания; или диагностированное сердечно-сосудистое заболевание.

Дулаглутид представляет собой агонист человеческого рецептора GLP-1, содержащий димер аналога GLP-1, слитый на его С-конце посредством пептидного линкера с N-концом аналога Fc-части иммуноглобулина, при этом дулаглутид идентифицируют с помощью регистрационного номера CAS 923950-08-7, который соответствует следующему химическому наименованию: 7-37-глюкагоноподобный пептид I [8-глицин, 22-глутаминовая кислота, 36-глицин] (синтетический человеческий) слитый белок с пептидом (синтетическим 16-аминокислотным линкером) слитый белок с иммуноглобулином G4 (синтетическим человеческим Fc-фрагментом), димер. Каждый мономер дулаглутида содержит аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO:1:

10 HGEFTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLVKGGGGGGSGGGGSAESKYGPPCPPCPA  
 PEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKP  
 REEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTL  
 PPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLT  
 VDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNNHYTQKLSLSLGLG  
 15 SEQ ID NO:1.

Два мономера связаны дисульфидными связями между остатками цистеина в положениях 55 и 58 SEQ ID NO:1 с образованием димера. Структура, функция, получение и применение дулаглутида при лечении СД2 более подробно описаны в US 7452966 и публикации заявки на патент США № US20100196405. В настоящем документе термин «дулаглутид» относится к любому димеру белка агониста рецептора GLP-1, состоящему из двух мономеров, содержащих аминокислотную последовательность SEQ ID NO:1, в том числе к любому белку, который является предметом заявки в регулирующий орган, запрашивающей регистрацию продукта в виде агониста рецептора GLP-1, которая полностью или частично основана на данных, представленных регулируемому органу компанией Eli Lilly and Company в отношении дулаглутида, независимо от того, идентифицирует ли сторона, запрашивающая регистрацию указанного белка, такой белок как дулаглутид или использует какой-либо другой термин. Дулаглутид агонизирует рецептор GLP-1, что приводит к стимулированию синтеза и секреции инсулина, и, как было показано, обеспечивает улучшенный гликемический контроль у пациентов с СД2.

30 В настоящее время обнаружено, что дулаглутид способен снижать риск серьезных нежелательных сердечно-сосудистых явлений у пациентов с СД2 и с диагностированным сердечно-сосудистым заболеванием или без диагностированного сердечно-сосудистого заболевания с множеством факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний.

35 Как отмечалось выше, ранее было изучено влияние нескольких других агонистов рецептора GLP-1 на сердечно-сосудистые исходы (называемое исследованием по оценке

сердечно-сосудистых исходов или «CVOT»), при этом результаты таких исследований были неоднозначными, поскольку некоторые исследования демонстрировали терапевтический эффект у пациентов с СД2, тогда как другие исследования не показывали такого эффекта. Обобщенные данные о включении в исследование и результаты оценки 5 комбинированных нежелательных сердечно-сосудистых явлений (MACE 3) при проведении таких исследований представлены ниже в таблице 1.

	Семаглутид (SUSTAIN-6)	Лираглутид (LEADER)	Ликсисенатид (ELIXA)	Эксенатид раз в неделю (EXSCEL)	Албиглутид раз в неделю (Harmony Outcomes)
Количество пациентов	3297	9340	6068	14752	9463
Возраст	65 (среднее)	64 (среднее)	60 (среднее)	62 (медиана)	64 (среднее)
Ранее перенесенное ССЗ	83% <sup>a</sup>	81% <sup>b</sup>	100% <sup>c</sup>	73% <sup>d</sup>	100% <sup>e</sup>
Применение статинов	73%	72%	93%	74%	84%
ИМТ	33 (среднее)	33 (среднее)	30 (среднее)	32 (медиана)	32 (среднее)
НьА1с	8,7% (среднее)	8,7% (среднее)	7,7% (среднее)	8,0% (медиана)	8,7% (среднее)
Количество явлений	254	1302	805	1744	766
Средняя продолжительность последующего наблюдения	2,1 года	3,8 года	2,1 года	3,2 года	1,6 года
Отношение рисков MACE 3 (доверительный интервал)	0,74 (0,58-0,95)	0,87 (0,78-0,97)	1,02 (0,89-1,17)	0,91 (0,83-1,00)	0,78 (0,68-0,90)

**Таблица 1.** Агонисты рецепторов GLP-1, включенные в исследования по оценке сердечно-сосудистых исходов (CVOTs) и результаты оценки MACE 3. <sup>a</sup> У 83,0% участников было диагностировано сердечно-сосудистое заболевание, в том числе ХБП 3+ (хроническая болезнь почек), и у 58,8% участников было диагностировано сердечно-сосудистое заболевание без ХБП; <sup>b</sup> Сердечно-сосудистое заболевание, цереброваскулярное расстройство, заболевание периферических кровеносных сосудов, хроническая дыхательная недостаточность, застойная сердечная недостаточность; <sup>c</sup> Острое коронарное явление в течение 180 дней до скрининга; <sup>d</sup> у 73% участников по меньшей мере одно ранее перенесенное сердечно-сосудистое явление (у 70% участников ишемическая болезнь сердца, у 24% участников заболевание периферических артерий, у 22% участников цереброваскулярное расстройство); <sup>e</sup> Коронарно-артериальное заболевание, цереброваскулярное расстройство или заболевание периферических артерий.

Как видно из таблицы 1, результаты трех из проведенных исследований показали, что исследуемые препараты оказывали положительный эффект, тогда как результаты двух исследований не продемонстрировали статистически значимых отличий от плацебо.

5 Более того, даже в тех исследованиях, которые продемонстрировали терапевтический эффект, положительные результаты были получены у пациентов с диагностированным сердечно-сосудистым заболеванием. Как также видно из таблицы 1, два исследования включали только пациентов с ранее перенесенным ССЗ. Что касается исследований, в которые были включены пациенты без диагностированного ССЗ, 10 сравнение результатов для пациентов с диагностированным ССЗ и пациентов без диагностированного ССЗ (но с множественными факторами риска) в остальных исследованиях приведено ниже в таблице 2.

Препарат	Лираглутид		Семаглутид		Эксенатид раз в неделю	
	Отсутствие в анамнезе ССЗ (N = 1742; 18,7%)	Ранее перенесенное ССЗ (N=7598; 81,3%)	Отсутствие в анамнезе ССЗ (N = 562; 17,0%)	Ранее перенесенное ССЗ (N=2735; 83,0%)	Отсутствие в анамнезе ССЗ (N = 3970; 26,9%)	Ранее перенесенное ССЗ (N=10782; 73,1%)
Отношение рисков МАСЕ 3 (доверительный интервал)	1,20 (0,86–1,67)	0,83 (0,74–0,93)	1,00 (0,41–2,46)	0,72 (0,55–0,93)	0,99 (0,77–1,28)	0,90 (0,82–1,00)
	P-уровень взаимодействия = 0,04		P-уровень взаимодействия = 0,49		P-уровень взаимодействия = 0,50	

15 **Таблица 2.** «Отсутствие в анамнезе ССЗ» относится к пациентам без диагностированного ССЗ (но с множественными факторами риска). «Ранее перенесенное ССЗ» относится к пациентам с диагностированным сердечно-сосудистым заболеванием.

20 Как видно выше из таблицы 2, ни в одном из исследований, в которые были включены пациенты без диагностированного ССЗ, в такой популяции пациентов не удалось добиться улучшений в отношении серьезных нежелательных сердечно-сосудистых явлений. Напротив, как более подробно описано в приведенных ниже примерах, было обнаружено, что лечение с помощью дулаглутида способно статистически значимо снизить риск серьезных нежелательных сердечно-сосудистых явлений в популяции, включающей 25 пациентов с диагностированным сердечно-сосудистым заболеванием и без него, при этом такое снижение наблюдаемое риска было достигнуто в обеих из указанных групп пациентов и одинаково в них.

Применяемый в настоящем документе для характеристики пациента термин «диагностированное ССЗ» или «диагностированное сердечно-сосудистое заболевание» относится к пациенту, имеющему один или более из следующих факторов: ранее перенесенный инфаркт миокарда (ИМ); ранее перенесенный ишемический инсульт; ранее перенесенную нестабильную стенокардию; ранее перенесенную реваскуляризацию (коронарную, каротидную или периферическую); предшествующую госпитализацию по поводу явлений, связанных с ишемией (нестабильную стенокардию или ишемию миокарда при визуализации или необходимость чрескожного коронарного вмешательства); и ранее перенесенную подтвержденную результатами лабораторных исследований ишемию миокарда.

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

Применяемый в настоящем документе в отношении серьезных нежелательных сердечно-сосудистых явлений термин «факторы риска» относится к характеристикам пациентов с СД2, которые, как считается, повышают у указанных пациентов риск серьезного нежелательного сердечно-сосудистого явления. Такие факторы риска включают, в частности, любой из следующих факторов: употребление табака в настоящее время (любой формы табака); применение по меньшей мере одной одобренной липид-модифицирующей терапии (например, статинов, таких как аторвастатин, розувастатин, симвастатин, правастатин, ловастатин, флувастатин или питавастатин; ингибиторов PCSK9, таких как эволокумаб или алирокумаб; и эзетимиба) для лечения гиперхолестеринемии или подтвержденный результатами лабораторных исследований нелеченный холестерин липопротеинов низкой плотности (Х-ЛПНП)  $\geq 3,4$  ммоль/л (130 мг/дл) в течение последних 6 месяцев; подтвержденный результатами лабораторных исследований подвергаемый лечению или нелеченный холестерин липопротеинов высокой плотности (Х-ЛПВП)  $< 1,0$  ммоль/л (40 мг/дл) для мужчин и  $< 1,3$  ммоль/л (50 мг/дл) для женщин или триглицериды  $\geq 2,3$  ммоль/л (200 мг/дл) в течение последних 6 месяцев; применение по меньшей мере одного лекарственного препарата для снижения артериального давления для лечения гипертензии (например, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА), тиазидоподобных диуретиков и дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов) или нелеченное систолическое артериальное давление (САД)  $\geq 140$  мм рт. ст. или



диастолическое артериальное давление (ДАД)  $\geq 95$  мм рт. ст.; измеренное соотношение окружностей талии и бедер  $>1,0$  для мужчин и  $>0,8$  для женщин.

В настоящем документе термин «множественный» означает более одного.

В настоящем документе подразумевают, что термины «лечение», «лечить», «лечащий» и т.п. включают замедление или подавление прогрессирования заболевания или расстройства. Указанные термины также включают облегчение, улучшение, ослабление, устранение или уменьшение одного или более симптомов расстройства или состояния, даже если указанное расстройство или состояние фактически не устранено и даже если прогрессирование данного расстройства или состояния само по себе не замедляется или не обращается вспять.

Применяемые в настоящем документе в связи с риском возникновения серьезного нежелательного сердечно-сосудистого явления термины «уменьшить», «уменьшенный», «уменьшает», «уменьшающий» и т.п. относятся к снижению вероятности появления серьезного неблагоприятного сердечно-сосудистого явления. В настоящем документе термин «задержка появления» серьезного нежелательного сердечно-сосудистого явления означает увеличение периода времени до появления серьезного нежелательного сердечно-сосудистого явления.

Применяемый в настоящем документе в связи с множественными исходами термин «комбинированный» относится к первому возникающему исходу из любого из исходов.

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

Способы и применения, описанные в настоящем документе, можно использовать в параллельной или последовательной комбинации со стандартом лечения для снижения риска серьезных нежелательных сердечно-сосудистых явлений, включающим введение максимальной переносимой дозы ингибиторов АПФ и БРА и адекватное лечение артериального давления, липидов и HbA1c в соответствии с местными клиническими рекомендациями. Согласно некоторым вариантам реализации способы, описанные в настоящем документе, дополнительно включают введение пациенту максимально переносимой дозы ингибитора АПФ. Согласно некоторым вариантам реализации способы, описанные в настоящем документе, дополнительно включают введение пациенту

максимально переносимой дозы БРА. Другие агенты, которые могут быть введены, включают: бета-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов, диуретики, антитромботические средства, аспирин и статины.

«Терапевтически эффективное количество» означает количество дулаглутида для 5 способов и применения согласно настоящему изобретению или содержащей дулаглутид фармацевтической композиции для способов и применения согласно настоящему изобретению, которое вызовет у пациента биологическую или медицинскую реакцию или требуемый терапевтический эффект, который добивается исследователь, врач или другой 10 клиницист. Эффективное количество дулаглутида может меняться в зависимости от таких факторов, как болезненное состояние, возраст, пол и масса субъекта, а также от способности дулаглутида вызывать требуемую реакцию у человека. Эффективное количество также представляет собой количество, при котором любой токсический или вредный эффект компенсируется терапевтически положительными эффектами. Согласно некоторым вариантам реализации терапевтически эффективное количество дулаглутида 15 для применения в способах, описанных в настоящем документе, выбирают из группы, состоящей из 1,5, 3,0 и 4,5 мг. Согласно некоторым вариантам реализации терапевтически эффективное количество дулаглутида составляет 3,0 мг. Согласно некоторым вариантам реализации терапевтически эффективное количество дулаглутида составляет 4,5 мг. Согласно предпочтительным вариантам реализации терапевтически эффективное 20 количество дулаглутида составляет 1,5 мг.

Дополнительные варианты реализации настоящего изобретения описаны ниже:

Способ снижения риска серьезных нежелательных сердечно-сосудистых явлений у 25 пациента с сахарным диабетом 2 типа, включающий введение пациенту дулаглутида в терапевтически эффективном количестве один раз в неделю, при этом указанный пациент имеет сахарный диабет 2 типа и либо: множественные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний без диагностированного сердечно-сосудистого заболевания; либо 30 диагностированное сердечно-сосудистое заболевание.

Способ снижения риска серьезных нежелательных сердечно-сосудистых явлений у 30 пациента с сахарным диабетом 2 типа, включающий: выявление пациента, имеющего сахарный диабет 2 типа и либо множественные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний без диагностированного сердечно-сосудистого заболевания, либо 35 диагностированное сердечно-сосудистое заболевание; и введение пациенту дулаглутида в терапевтически эффективном количестве один раз в неделю.

Способ задержки появления серьезных нежелательных сердечно-сосудистых 35 явлений у пациента с сахарным диабетом 2 типа, включающий введение пациенту

дулаглутида в терапевтически эффективном количестве один раз в неделю, при этом указанный пациент имеет сахарный диабет 2 типа и либо: множественные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний без диагностированного сердечно-сосудистого заболевания; либо диагностированное сердечно-сосудистое заболевание.

5           Способ улучшения гликемического контроля и снижения риска первого появления серьезного нежелательного сердечно-сосудистого явления у пациента с сахарным диабетом 2 типа, включающий введение пациенту дулаглутида в терапевтически эффективном количестве один раз в неделю, при этом указанный пациент имеет сахарный диабет 2 типа и либо: множественные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний без  
10           диагностированного сердечно-сосудистого заболевания; либо диагностированное сердечно-сосудистое заболевание.

          Способ улучшения гликемического контроля у пациента с сахарным диабетом 2 типа, включающий введение пациенту дулаглутида в терапевтически эффективном количестве один раз в неделю, при этом указанный пациент имеет сахарный диабет 2 типа  
15           и либо: множественные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний без диагностированного сердечно-сосудистого заболевания; либо диагностированное сердечно-сосудистое заболевание; и при этом риск серьезного нежелательного сердечно-сосудистого явления у пациента снижается.

          Согласно одному из вариантов реализации риск серьезного нежелательного  
20           сердечно-сосудистого явления снижается на по меньшей мере примерно 10%.

          Согласно одному из вариантов реализации риск серьезного нежелательного сердечно-сосудистого явления снижается на по меньшей мере примерно 11%.

          Согласно одному из вариантов реализации риск серьезного нежелательного сердечно-сосудистого явления снижается на примерно 12%.

25           Согласно одному из вариантов реализации риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний является более низким.

          Согласно одному из вариантов реализации риск нелетального инсульта является более низким.

          Согласно одному из вариантов реализации риск нелетального инфаркта миокарда  
30           является более низким.

          Согласно одному из вариантов реализации уменьшается риск появления сочетания следующих исходов: диабетической ретинопатии, требующей лазерной терапии, анти-VEGF терапии или витрэктомии; клинической протеинурии; 30%-ого снижения рСКФ; или хронической заместительной почечной терапии.

Согласно одному из вариантов реализации у пациента имеются множественные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний без диагностированного сердечно-сосудистого заболевания.

Согласно одному из вариантов реализации факторы риска сердечно-сосудистого заболевания выбраны из группы, состоящей из: употребления табака в настоящее время (любой формы табака); применения по меньшей мере одной одобренной липид-модифицирующей терапии для лечения гиперхолестеринемии или подтвержденного результатами лабораторных исследований нелеченного холестерина липопротеинов низкой плотности (Х-ЛПНП)  $\geq 3,4$  ммоль/л (130 мг/дл) в течение последних 6 месяцев; подтвержденного результатами лабораторных исследований подвергаемого лечению или нелеченного холестерина липопротеинов высокой плотности (Х-ЛПВП)  $< 1,0$  ммоль/л (40 мг/дл) для мужчин и  $< 1,3$  ммоль/л (50 мг/дл) для женщин или триглицеридов  $\geq 2,3$  ммоль/л (200 мг/дл) в течение последних 6 месяцев; применения по меньшей мере одного лекарственного препарата для снижения артериального давления для лечения гипертензии или нелеченного систолического артериального давления (САД)  $\geq 140$  мм рт. ст. или диастолического артериального давления (ДАД)  $\geq 95$  мм рт. ст.; измеренного соотношения окружностей талии и бедер  $> 1,0$  для мужчин и  $> 0,8$  для женщин.

Согласно одному из вариантов реализации количество дулаглутида выбирают из группы, состоящей из примерно 1,5 мг, примерно 3,0 мг и примерно 4,5 мг.

Согласно одному из вариантов реализации количество дулаглутида составляет примерно 1,5 мг.

Согласно одному из вариантов реализации количество дулаглутида составляет примерно 3,0 мг.

Согласно одному из вариантов реализации количество дулаглутида составляет примерно 4,5 мг.

Согласно одному из вариантов реализации однократное еженедельное введение дулаглутида продолжают в течение примерно 5 лет.

Согласно одному из вариантов реализации пациента также обеспечивают стандартом лечения для снижения риска серьезных сердечно-сосудистых явлений.

Согласно одному из вариантов реализации пациенту также вводят максимально переносимую дозу ингибитора АПФ.

Согласно одному из вариантов реализации пациенту также вводят максимально переносимую дозу БРА.

Согласно одному из вариантов реализации пациенту также вводят бета-блокатор.

Согласно одному из вариантов реализации пациенту также вводят блокатор кальциевых каналов.

Согласно одному из вариантов реализации пациенту также вводят диуретик.

5 Согласно одному из вариантов реализации пациенту также вводят антитромботическое средство.

Согласно одному из вариантов реализации пациенту также вводят аспирин.

Согласно одному из вариантов реализации пациенту также вводят статин.

Дулаглутид для применения в любом из перечисленных выше вариантов реализации.

10 Применение дулаглутида для получения лекарственного препарата для любого из перечисленных выше вариантов реализации.

### **ПРИМЕРЫ**

15 Третья фаза клинического исследования под названием «Исследование сердечно-сосудистых явлений с еженедельным приемом инкретина при диабете» (REWIND) была разработана для оценки влияния еженедельного однократного приема дулаглутида по сравнению с плацебо на серьезные нежелательные сердечно-сосудистые явления при добавлении к существующей антигипергликемической схеме, применяемой для пациентов с диабетом 2 типа, имеющих высокий риск развития сердечно-сосудистых явлений.

20 Критерии отбора, приведенные ниже в таблице 3, предназначены для включения участников, аналогичных пациентам, наблюдаемым в рамках типичной диабетической практики, которые имеют различные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний или диагностированное сердечно-сосудистое заболевание:

<b>Основные критерии включения</b>
СД2 с HbA1c $\leq 9,5\%$
Стабильная доза 0, 1 или 2 пероральных глюкозоснижающих препаратов $\pm$ базальный инсулин в течение $\geq 3$ месяцев
ИМТ $\geq 23$ кг/м <sup>2</sup>
Если возраст $\geq 50$ лет, по меньшей мере 1 из: ранее перенесенного ИМ; коронарной реваскуляризации $\geq 2$ годами ранее; каротидной или периферической реваскуляризации $\geq 2$ месяцами ранее; госпитализации по поводу нестабильной стенокардии; ишемии миокарда, подтвержденной снимком; или чрескожного коронарного вмешательства
Если возраст $\geq 55$ лет, любой из перечисленных выше факторов или по меньшей мере 1 из: ишемии миокарда, подтвержденной с помощью стресс-теста или визуализации; $>50\%$ стеноза коронарной артерии, сонной артерии или артерии нижних конечностей; лодыечно-плечевого индекса $<0,9$ ; рСКФ постоянно $<60$ мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ; гипертензии с гипертрофией левого желудочка; или стойкой альбуминурии
Если возраст $\geq 60$ лет, любой из перечисленных выше факторов или по меньшей мере 2 фактора из: употребления любого табака; применения липид-модифицирующей терапии или подтвержденного результатами лабораторных исследований нелеченного холестерина ЛПНП $\geq 3,4$ ммоль/л (130 мг/дл) в течение последних 6 месяцев; холестерина ЛПВП $<1,0$ ммоль/л (40 мг/дл) для мужчин и $<1,3$ ммоль/л (50 мг/дл) для женщин или триглицеридов $\geq 2,3$ ммоль/л (200 мг/дл) в течение последних 6 месяцев; применения $\geq 1$ препарата для снижения артериального давления или нелеченного систолического артериального давления $\geq 140$ мм рт. ст. или диастолического артериального давления $\geq 95$ мм рт. ст.; или соотношения окружностей талии и бедер $>1,0$ (мужчины) и $>0,8$ (женщины)
Вводная приверженность исследуемому препарату = 100%
Подписанное информированное согласие

**Таблица 3.** Критерии отбора.

5 Настоящее исследование было спланировано таким образом, чтобы оно состояло из скринингового визита с последующим простым слепым трехнедельным вводным периодом применения плацебо. После этого пациентов рандомизировали для получения либо 1,5 мг дулаглутида, либо плацебо, и наблюдали примерно с 6-месячными интервалами. Пациентов наблюдали до тех пор, пока примерно 1200 пациентов не испытали явление первичной конечной точки, которое было установлено как таковое.

Первичный показатель эффективности представлял собой время до первого появления (после рандомизации) комбинированной конечной точки смерти от причин, связанных с ССЗ, нелетального инфаркта миокарда (ИМ) или нелетального инсульта. Вторичные исходы включали каждый компонент первичного комбинированного сердечно-сосудистого исхода, комбинированный клинический микрососудистый исход, включающий ретинопатию или заболевание почек, госпитализацию по поводу нестабильной стенокардии, сердечную недостаточность, требующую госпитализации, или срочное посещение врача по поводу сердечной недостаточности и смертность от всех причин. Перечисленные исходы приведены в таблице 4. Все случаи смерти и сердечно-сосудистых, панкреатических и тиреоидных явлений (т.е. результаты, как по эффективности, так и по безопасности) были подтверждены внешним комитетом по подтверждению клинических исходов, члены которого не были допущены к назначению лечения.

<b>Вторичные исходы</b>	<b>Результаты по безопасности</b>
Комбинированный микрососудистый исход: диабет ретинопатия, требующая лазерной терапии, анти-VEGF терапии или витрэктомии; или клиническая протеинурия; или 30%-ное снижение рСКФ или хроническая заместительная почечная терапия	Острый панкреатит
Госпитализация по поводу нестабильной стенокардии	Серьезные явления, связанные с желудочно-кишечным трактом
Госпитализация или срочное посещение врача по поводу сердечной недостаточности	Раки: рак поджелудочной железы, медуллярный рак щитовидной железы и другие раки щитовидной железы другие раки (за исключением немеланомного рака кожи)
Нелетальный ИМ	Тяжелая гипогликемия
Нелетальный инсульт	Иммунные реакции
Смерть от сердечно-сосудистых заболеваний	Серьезные нежелательные явления со стороны печени
Смерть	Серьезные нежелательные явления со стороны почек
	Наджелудочковые аритмии и нарушения сердечно-сосудистой проводимости
	Прекращение приема лекарственного препарата

**Таблица 4.** Вторичные исходы и результаты по безопасности. Обозначения: VEGF, фактор роста сосудистого эндотелия; рСКФ, расчетная скорость клубочковой фильтрации.

5 Расчеты размера выборки были основаны на трехлетнем периоде набора, ожидаемой частоте первичных исходов 2% в год в контрольной группе, ежегодной частоте отсева пациентов 0,15% и ошибке первого рода для двустороннего критерия 5%. Перечисленные допущения показали, что набор из 9600 пациентов приведет в общей сложности к 1200 участникам с по меньшей мере одним первичным сердечно-сосудистым исходом в течение максимального периода последующего наблюдения, составляющего 8 лет, и обеспечит 90%



статистическую мощность для выявления отношения рисков, составляющего 0,82, в случае сердечно-сосудистых явлений. Последующее наблюдение закончилось после того, как у 1200 участников был подтвержден первичный сердечно-сосудистый исход на основании экспертного заключения.

5 Было спланировано, что все анализы по эффективности и безопасности были проведены с применением метода подсчета данных по всем пациентам, начавшим лечение, включающего всех рандомизированных участников независимо от приверженности. Базовые непрерывные переменные суммировали либо как средние значения, либо как медианы с их стандартными отклонениями или межквартильными размахами, при этом  
10 подразумевалось, что категориальные переменные суммировались в виде числа и процента. Было спланировано, что влияние вмешательства на время до первого появления первичного исхода анализировали с применением моделей пропорциональных рисков Кокса с единственной независимой переменной, отнесенной к дулаглутиду, по сравнению с плацебо. Допущения о пропорциональных рисках должны оцениваться графически.  
15 Кривые Каплана-Мейера необходимо генерировать вместе со значениями Р логарифмического ранга. Коэффициенты частоты возникновения заболеваний на 100 пациенто-лет следует рассчитывать для каждой лечебной группы для всех основных исходов. Все вторичные исходы необходимо анализировать в предварительно установленном порядке, определенном посредством графического подхода для контроля  
20 общей вероятности ошибки I рода. Если для первичного исхода нулевая гипотеза об отсутствии эффекта отклонялась, графический подход к проведению исследования экономно распределял  $\alpha$  для каждого вторичного исхода. Исследовательские подгруппы, подлежащие изучению, включали пациентов с ранее перенесенным ССЗ и пациентов без известного ССЗ. При анализе подгрупп считалось, что Р-уровень взаимодействия  $<0,1$   
25 указывал на взаимодействие. Никаких корректировок для учета множественности выполнять не требовалось.

Был проведен скрининг 12137 человек, и 9901 человек в 370 центрах, расположенных в 24 странах, было случайным образом распределено для получения либо дулаглутид, либо плацебо. Основные причины отказа от рандомизации включали  
30 несоответствие критериям отбора (68%) или личное решение (25%). Первый участник был рандомизирован в августе 2011 года, и набор закончился в августе 2013 года. Как указано в таблицах 5 и 6, средний возраст участников составлял 66 лет, средний ИМТ составлял 32 кг/м<sup>2</sup> и 31% участников имели в анамнезе ССЗ (определяемое как в анамнезе ИМ, ишемический инсульт, реваскуляризацию, госпитализацию по поводу нестабильной  
35 стенокардии с конкордантными новыми ишемическими изменениями на ЭКГ или

положительным стресс-тестом с конкордантной визуализацией). Кроме того, 93% участников имели в анамнезе гипертензию, 9% участников имели в анамнезе ранее перенесенную сердечную недостаточность, при этом среднее артериальное давление составляло 137/78 мм рт. ст. Средняя зарегистрированная продолжительность диабета составляла 10 лет, 24% участников принимали инсулин, 81% участников принимали метформин, 57% участников принимали сульфонилмочевину, при этом средний исходный уровень HbA1c составлял 7,3%. Ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или блокатор рецепторов ангиотензина (БРА) использовали 81% участников, 45% участников принимали  $\beta$ -блокаторы, 66% принимали статины на момент включения в исследование, 51% участников принимали ацетилсалициловую кислоту, 8% участников принимали другие антитромбоцитарные препараты, при этом средний исходный уровень холестерина ЛПНП составлял 2,56 ммоль/л.

Характеристика	Все участники
Возраст, лет: среднее значение (ст. от.)	66,2 (6,5)
Женщины, n (%)	4589 (46,3)
География, n (%)	
США и Канада	2071 (20,9)
Мексика и Южная Америка	3021 (30,5)
Европа, Россия и Южная Африка	4339 (43,8)
Азия: Тайвань и Корея	148 (1,5)
Тихий океан: Австралия и Новая Зеландия	322 (3,3)
Ранее перенесенное сердечно-сосудистое заболевание ( $\geq 1$ из следующих б), n (%)	3111 (31,4)
Ранее перенесенный ИМ	1600 (16,2)
Ранее перенесенный ишемический инсульт	526 (5,3)
Ранее перенесенная нестабильная стенокардия	587 (5,9)
Ранее перенесенная реваскуляризация <sup>a</sup>	1787 (18,1)
Предшествующая госпитализация по поводу явлений, связанных с ишемией <sup>b</sup>	1193 (12,1)
Ранее перенесенная подтвержденная результатами лабораторных исследований ишемия миокарда	922 (9,3)
Ранее перенесенная артериальная гипертензия, n (%)	9223 (93,2)
Ранее перенесенная сердечная недостаточность, n (%)	852 (8,6)

Ранее перенесенная диабетическая ретинопатия, n (%)	891 (9,0)
Ранее перенесенный перелом, n (%)	1510 (15,3)
Ранее перенесенная холецистэктомия, n (%)	1465 (14,8)
Употребление табака в настоящее время, n (%)	1407 (14,2)
Длительность диабета, годы: среднее значение (ст. от.)	10,0 (7,2)
Масса, кг: среднее значение (ст. от.)	88,7 (18,5)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> : среднее значение (ст. от.)	32,3 (5,7)
Артериальное давление, мм рт. ст.: среднее значение (ст. от.)	137,2 (16,8)/78,5 (9,8)
Пульс, ударов/мин: среднее значение (ст. от.)	71,5 (10,9)
Соотношение окружностей талии и бедер у мужчин: среднее значение (ст. от.)	110,6 (13,1)/108,4 (11,2)
Соотношение окружностей талии и бедер у женщин: среднее значение (ст. от.)	106,7 (13,1)/113,3 (13,7)
HbA1c, %: среднее значение (ст. от.)	7,3 (1,1)
Холестерин, ммоль/л: среднее значение (ст. от.)	4,52 (1,16)
Холестерин ЛПНП, ммоль/л: среднее значение (ст. от.)	2,56 (0,98)
Холестерин ЛПВП, ммоль/л: среднее значение (ст. от.)	1,18 (0,34)
Триглицериды, ммоль/л: медиана (IQR)	1,60 (1,17, 2,22)
pСКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> : среднее значение (ст. от.)	77,6 (24,1)
pСКФ <60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , n (%)	2199 (22,2)
Альбумин/креатинин, мг/ммоль: медиана (IQR)	1,94 (0,75, 8,02)
Макро- или микроальбуминурия <sup>c</sup> , n (%)	3491 (35,3)

**Таблица 5.** Исходные клинические характеристики 9901 рандомизированных участников.

Обозначения: IQR, межквартильный размах; ст. от., стандартное отклонение; <sup>a</sup> Коронарная, каротидная или периферическая; <sup>b</sup> Нестабильная стенокардия или ишемия миокарда при визуализации или необходимость чрескожного коронарного вмешательства; <sup>c</sup>

5 Альбумин/креатинин  $\geq 3,39$  мг/ммоль.

Классы лекарственных препаратов для лечения диабета		Другие классы лекарственных препаратов	
Отсутствуют	600 (6,1)	Ингибитор АПФ	4909 (49,6)
Только 1 пероральный препарат	4926 (49,8)	БРА	3366 (34,0)
Только 2 пероральных препарата	3894 (39,3)	Ингибитор АПФ или БРА	8054 (81,4)
Любой инсулин	2398 (24,2)	Антагонист альдостерона	464 (4,7)
Метформин	8016 (81,0)	Все диуретики	4592 (46,4)
Глибенкламид/глибурид	1271 (12,8)	Тиазиды	652 (6,6)
Другие сульфонилмочевины	4373 (44,2)	$\beta$ -блокатор	4502 (45,5)
Ингибиторы дипептидилпептидазы IV	88 (0,9)	Блокатор кальциевых каналов	3385 (34,2)
Ингибиторы натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа	12 (0,1)	Ацетилсалициловая кислота	5001 (50,5)
Меглитиниды	64 (0,7)	Другой антитромбоцитарный препарат	820 (8,3)
Ингибиторы $\alpha$ -глюкозидазы	118 (1,2)	Статин	6537 (66,0)
Тиазолидиндионы	168 (1,7)	Фибрат	892 (9,0)
Агонист дофамина	47 (0,5)	Другой липид-понижающий препарат	112 (1,1)
Другие препараты	84 (0,9)	Ингибитор протонной помпы	1673 (16,9)

**Таблица 6.** Исходное применение рандомизированными участниками классов лекарственных препаратов. Значения представляют собой количество и процент от всех рандомизированных участников.

5 Пациенты находились под наблюдением до августа 2018 года. В течение последующего наблюдения в среднем в течение 5,4 лет (межквартильный размах 5,1, 5,9), включающего 51820 пациенто-лет, конечный статус комбинированных исходов был известен для 9610 пациентов. 1731 участников, которым был назначен дулаглутид, и 1761 участников, получавших плацебо, по меньшей мере один раз прекратили прием

10 исследуемого препарата во время последующего наблюдения, тогда как 4277 участников, которым был назначен дулаглутид, и 4196 участников, получавших плацебо, принимали исследуемый препарат при последнем посещении. Участники, которым был назначен дулаглутид или плацебо, соответственно, принимали исследуемый препарат в течение

85,8% и 87,1% времени наблюдения с момента рандомизации до появления у них первичного исхода или до окончания последующего наблюдения.

Полученные результаты представлены ниже в таблицах 7 и 8.

Исход	Дулаглутид (N = 4949) N (%)	Плацебо (N = 4952) N (%)	Отношение рисков (95 % доверительный интервал)
МАСЕ	594 (12,0)	663 (13,4)	0,88 (0,79, 0,98)
ИМ	223 (4,5)	231 (4,7)	0,96 (0,80, 1,15)
Инсульт	158 (3,2)	205 (4,1)	0,76 (0,62, 0,94)
Смерть смерти от сердечно- сосудистых заболеваний	317 (6,4)	346 (7,0)	0,91 (0,78, 1,06)
Комбинированный микрососудистый исход	1072 (21,7)	1221 (24,7)	0,85 (0,78, 0,92)
Нестабильная стенокардия	88 (1,8)	77 (1,6)	1,14 (0,84, 1,55)
Сердечная недостаточность	213 (4,3)	226 (4,6)	0,93 (0,77, 1,12)
Вся смертность	536 (10,8)	592 (12,0)	0,90 (0,80, 1,01)

5 **Таблица 7.** Влияние дулаглутида на первичные и вторичные исходы.

10 Как видно из таблицы 7, еженедельная инъекция дулаглутида значительно и безопасно уменьшала риск сердечно-сосудистых исходов на 12% по сравнению с плацебо. Более того, терапевтический эффект был стабильным для всех трех компонентов комбинированного первичного исхода, при этом наибольший расчетный размер эффекта был отмечен для нелетального инсульта. Частота возникновения комбинированного микрососудистого исхода также была ниже у участников, получавших дулаглутид, по сравнению с плацебо.

Подгруппа	Дулаглутид Явления/всего (%)	Плацебо Явления/всего (%)	Отношение рисков (95 % доверительный интервал)	Р-уровень взаимодействия
Ранее перенесенное ССЗ	280/1560 (17,9)	315/1554 (20,3)	0,87 (0,74-1,02)	0,80
Отсутствие известного ранее перенесенного ССЗ	314/3389 (9,3)	3487/3398 (10,2)	0,89 (0,76-1,04)	

15 **Таблица 8.** Анализ в подгруппах.

Как видно из таблицы 8, положительное влияние дулаглутида на первичный исход был одинаков у участников с ранее перенесенным сердечно-сосудистым явлением и без него.

**ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ**

1. Способ снижения риска серьезных нежелательных сердечно-сосудистых явлений у пациента с сахарным диабетом 2 типа, включающий введение пациенту дулаглутида в терапевтически эффективном количестве один раз в неделю, при этом указанный пациент имеет сахарный диабет 2 типа и либо:

(a) множественные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний без диагностированного сердечно-сосудистого заболевания; либо

(b) диагностированное сердечно-сосудистое заболевание.

2. Способ снижения риска серьезных нежелательных сердечно-сосудистых явлений у пациента с сахарным диабетом 2 типа, включающий:

(a) выявление пациента, имеющего сахарный диабет 2 типа и либо:

i) множественные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний без диагностированного сердечно-сосудистого заболевания; либо

ii) диагностированное сердечно-сосудистое заболевание; и

(b) введение пациенту дулаглутида в терапевтически эффективном количестве один раз в неделю.

3. Способ улучшения гликемического контроля и снижения риска первого появления серьезного нежелательного сердечно-сосудистого явления у пациента с сахарным диабетом 2 типа, включающий введение пациенту дулаглутида в терапевтически эффективном количестве один раз в неделю, при этом указанный пациент имеет сахарный диабет 2 типа и либо:

(a) множественные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний без диагностированного сердечно-сосудистого заболевания; либо

(b) диагностированное сердечно-сосудистое заболевание.

4. Способ по любому из п.п. 1-3, отличающийся тем, что у пациента имеются множественные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний без диагностированного сердечно-сосудистого заболевания.

5. Способ по любому из п.п. 1-4, отличающийся тем, что указанные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний выбраны из группы, состоящей из (a), (b), (c), (d) и (e):

(a) употребление табака;

(b) по меньшей мере 1 из:

i) применения по меньшей мере одной одобренной липид-модифицирующей терапии для лечения гиперхолестеринемии; или

5 ii) подтвержденного результатами лабораторных исследований нелеченного холестерина липопротеинов низкой плотности (Х-ЛПНП)  $\geq 3,4$  ммоль/л (130 мг/дл) в течение последних 6 месяцев;

(c) по меньшей мере 1 из:

10 i) уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (Х-ЛПВП) в течение последних 6 месяцев:  $< 1,0$  ммоль/л (40 мг/дл) для мужчин; и  $< 1,3$  ммоль/л (50 мг/дл) для женщин; или

ii) триглицеридов  $\geq 2,3$  ммоль/л (200 мг/дл) в течение последних 6 месяцев;

(d) по меньшей мере 1 из:

15 i) применения по меньшей мере одного лекарственного препарата для снижения артериального давления для лечения гипертензии; или

ii) нелеченного систолического артериального давления (САД)  $\geq 140$  мм рт. ст. или диастолического артериального давления (ДАД)  $\geq 95$  мм рт. ст.; и

(e) измеренное соотношение окружностей талии и бедер  $> 1,0$  для мужчин и  $> 0,8$  для женщин.

20 6. Способ по любому из п.п. 1-3, отличающийся тем, что у пациента диагностировано сердечно-сосудистое заболевание.

25 7. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что предложенный способ снижает риск серьезного нежелательного сердечно-сосудистого явления на по меньшей мере примерно 10%.

30 8. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество дулаглутида выбрано из группы, состоящей из 1,5 мг, 3,0 мг и 4,5 мг.

9. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество дулаглутида составляет 1,5 мг.

35 10. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что введение дулаглутида один раз в неделю продолжают в течение примерно 5 лет.



11. Способ по любому из предшествующих пунктов, дополнительно включающий введение пациенту одного или более из следующего: ингибитора АПФ; БРА (блокатора рецепторов ангиотензина); бета-блокатора; блокатора кальциевых каналов; диуретика;
- 5    антитромботического средства; аспирина или статина.