



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **129183** (13) **C2**
(51) МПК (2025.01)
A61K 31/70 (2006.01)
A61P 9/00
A61P 9/04 (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ
"УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

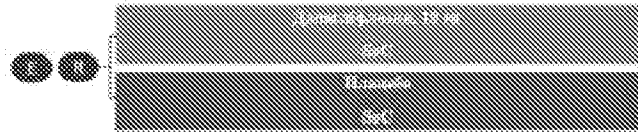
<p>(21) Номер заявки: а 2021 00437</p> <p>(22) Дата подання заявки: 18.07.2019</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 06.02.2025</p> <p>(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 62/700,463</p> <p>(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 19.07.2018</p> <p>(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: US</p> <p>(41) Публікація відомостей про заявку: 07.04.2021, Бюл.№ 14</p> <p>(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 05.02.2025, Бюл.№ 6</p> <p>(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/EP2019/069323, 18.07.2019</p>	<p>(72) Винахідник(и): Лангкільде Анна Марія (SE)</p> <p>(73) Володілець (володільці): АСТРАЗЕНЕКА АБ, 151 85 Södertälje, Sweden (SE)</p> <p>(74) Представник: Кукшина Тетяна Архипівна, реєстр. №88</p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: KONRAD URBANEK K ET AL. Dapagliflozin ameliorates diastolic function in an animal model of hypertensive heart disease in the absence of diabetes // EUROPEAN JOURNAL OF HEART FAILURE 20180501 JOHN WILEY AND SONS LTD NLD. 01.05.2018. Vol. 20. no. Supplement 1. ISSN 1879-0844. P. 340 CUSTODIO JOAQUIM SILVA JR ET AL. SGLT2 inhibition and heart failure-current concepts // HEART FAILURE REVIEWS, KLUWER ACADEMIC PUBLISHERS, DORDRECHT, NL. 28.04.2018. Vol. 23. No. 3. ISSN 1382-4147. P. 409 - 418 TRANG AMANDA ET AL. Treating Disease Mechanisms in Patients With Heart Failure and Diabetes Mellitus // CURRENT HEART FAILURE REPORTS, CURRENT SCIENCE INC., PHILADELPHIA, PA, US. 02.11.2017. Vol. 14. No. 6. ISSN 1546-9530. P. pages 445 - 453</p>
---	---

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ HFpEF ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ ДАПАГЛІФЛОЗИНУ

(57) Реферат:

Винахід стосується способу лікування та/або попередження HFpEF у пацієнта, у якого відсутній діабет, шляхом застосування дапагліфлозину.

UA 129183 C2



Вихід	7	6	5	4	3	2	1	0	Q ₀	Q ₁
Q ₇	101	1	00	110	100	000	000	000	0	0
Q ₆										

Дано ілюстрацію до задачі 21. Згідно з схемою, визначте стан 10-бітної регістра після 10 тактових імпульсів.

Відповідь вкажіть у таблиці: Q₇ – найвищий біт, Q₀ – найнижчий біт. Якщо відповідь неможливо вказати, вкажіть «0». Якщо відповідь неможливо вказати, вкажіть «1». Якщо відповідь неможливо вказати, вкажіть «00». Якщо відповідь неможливо вказати, вкажіть «01». Якщо відповідь неможливо вказати, вкажіть «10». Якщо відповідь неможливо вказати, вкажіть «11».

Фір. 1

У даному документі розкриті сполуки, композиції й способи для лікування серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду (HFpEF) у пацієнтів, у яких відсутній діабет.

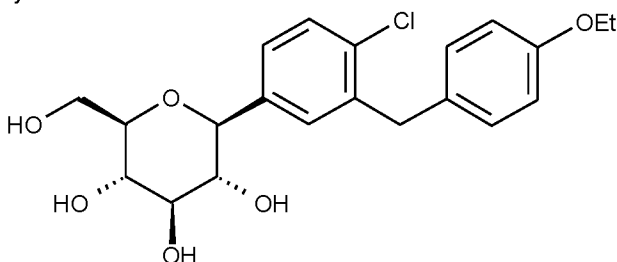
Серцева недостатність (HF) являє собою складний серцевий синдром, який за оцінками уражає 38 мільйонів людей в усьому світі (Braunwald, *Lancet*, 385(9970): 812-824 (Feb 28 2015)) з більше ніж 1 мільйоном випадків госпіталізації щорічно як у США, так і в Європі (Ambrosy et al., *Journal of the American College of Cardiology*, 63 (2): 1123-1133 (April 1 2014)). HF характеризується структурними аномаліями та/або аномаліями серцевої функції, які погіршують здатність серця до наповнення кров'ю або викиду крові. Клінічний синдром HF може бути наслідком захворювання міокарду лівого шлуночка (LV) або функціональних аномалій LV. Основні прояви HF можуть включати диспное, стомлюваність та/або затримку рідини, що може призвести до застою в легенях та/або периферичного набряку (Yancy et al., *Circulation*, 136:e137–e161. (2017)).

HF можна розділити на два підтипи: HF зі зменшеною фракцією викиду (HFrEF) і HF зі збереженою фракцією викиду (HFpEF). Фракція викиду (EF або LVEF) являє собою процентну частку кінцевого діастолічного об'єму крові, яка викидається з камери LV під час кожного скорочення серця, і, таким чином, є кількісною мірою серцевої функції. HFpEF становить приблизно половину всіх випадків HF і є основною причиною серцево-судинної (CV) захворюваності й смертності (Oktay, Rich, and Shaw, *Curr Heart Fail Rep.*, 10 (4): 10.1007/s11897-013-0155-7 (2013)). Ризик смертності від HFpEF є високим, при цьому щорічний рівень смертності становить до 15 % в амбулаторних умовах (Lam et al., *Eur J. Heart Failure*, 13: 18-28 (2011)). В епідеміологічних дослідженнях також було виявлено, що пацієнти з HFpEF є переважно людьми похилого віку й жінками з високою поширеністю супутніх патологічних процесів, таких як гіпертензія, захворювання коронарних артерій (CAD), цукровий діабет (DM), ожиріння, анемія, хронічне захворювання нирок (CKD), фібриляція передсердь і хронічне обструктивне захворювання легенів (Fonarow et al., *J Am College of Cardiology*, 5 (8): 768-777 (2007)).

Діагностика й оцінка пацієнтів з HFpEF зазвичай включає візуалізацію серця й фізикальне обстеження, які можуть надати важливу інформацію щодо тяжкості структурних та/або серцевих аномалій. Пацієнти з HFpEF характеризуються структурним захворюванням серця й EF > 40 % (Yancy et al. *J Am Coll Cardiol*, 62 (16): 1495-539 (2013)). EF можна визначити за допомогою ехокардіографії. Крім того, вимірювання рівня циркулюючого натрійуретичного пептиду B-типу (BNP) і N-кінцевого про-BNP (NT-proBNP) у комбінації з іншими супутніми патологічними процесами може сприяти діагностиці HFpEF, оскільки дані серцеві нейрогормони вивільняються кардіоміоцитами у відповідь на розтягнення LV (Lam & Lim, *Cardiology Advisor* (2016); Grantham & Burnett, *Circulation*, 96: 388 – 390 (1997); Maisel et al., *N Engl J Med*, 347:161–7 (2002)).

Інгібітори натрій-глюкозного котранспортера 2 типу (SGLT2) являють собою клас засобів, що знижують рівень глюкози, які поліпшують глікемічний контроль із низьким ризиком гіпоглікемії, незалежно від секреції інсуліну, забезпечуючи зниження кров'яного тиску, ваги тіла й рівнів сечової кислоти (Inzucchi et al., *Diabetes & Vascular Dis Res.*, 12 (2): 90-100 (2015)). Інгібітори SGLT2 знижують реабсорбцію глюкози в нирках, за рахунок чого забезпечується збільшення екскреції глюкози із сечею (там же). Крім того, інгібітори SGLT2 знижують ригідність судин і поліпшують функцію ендотелію.

Дапагліфлозин являє собою потужний, високоселективний і активний у разі перорального прийому інгібітор ниркового SGLT2 людини, який ефективно знижує рівень HbA1c з низьким ризиком індукування гіпоглікемії. Було показано, що лікування дапагліфлозином забезпечує зниження ваги, систолічного кров'яного тиску, рівня сечової кислоти в крові, альбумінурії й зниження артеріальної ригідності, при цьому всі ці стани асоційовані з підвищенням ризиком CV (Shigiyama et al., *Cardiovasc Diabetol*, 16:84 (2017)). Хімічна структура дапагліфлозину є наступною:



Нещодавні дані випробувань інгібіторів SGLT2 емпагліфлозину й канагліфлозину й практичних досліджень за участю пацієнтів, що отримували лікування дапагліфлозином, щодо результатів CV вказують на те, що інгібітори SGLT2 можуть знизити ризик виникнення смерті,

обумовленої CV, і госпіталізації через HF у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу (T2D) і HF, але мало що відомо про ефект, який інгібітори SGLT2 можуть проявляти щодо популяції пацієнтів, у яких відсутній діабет (Packer, Diabetes Obes Metab, 20: 1361–1366 (2018)). Обмеження, пов'язані з рандомізованими клінічними випробуваннями, а також спостережними дослідженнями, полягають у тому, що вивчали тільки пацієнтів з T2D, і що частка пацієнтів зі зниженою фракцією викиду (HFrEF) і HFpEF відповідно є невідомою.

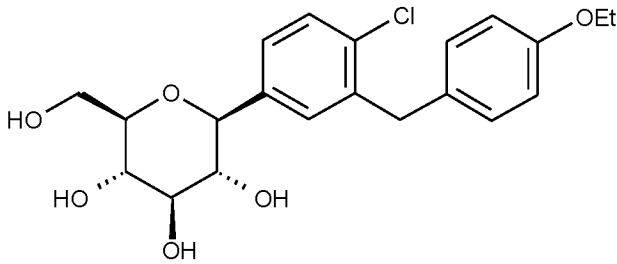
Не існує підтверджених ефективних видів лікування HFpEF, що знижують ризик таких результатів, як госпіталізація або смерть у результаті HF. Поточний стандарт надання медичної допомоги включає контроль фізіологічних факторів, таких як кров'яний тиск, частота серцевих скорочень, об'єм крові й ішемія міокарда (Yancy et al., Circulation, 136: e137 – e161. (2017); Litwin and Grossman, JACC, 22(4):49A-55A (1993)). Таким чином, залишається потреба в поліпшених сполуках, композиціях і способах для лікування HFpEF. Даний винахід спрямований на вирішення цих незадоволених потреб.

СТИСЛИЙ ОПИС ГРАФІЧНИХ МАТЕРІАЛІВ

ФІГУРА 1 являє собою схему, що ілюструє загальний план дослідження з прикладу 1.

ДОКЛАДНИЙ ОПИС ВІНАХОДУ

Стисло розкриті способи лікування та/або попередження HFpEF та/або щонайменше одного захворювання, порушення та/або стану, асоційованого з нею, при цьому спосіб включає введення пацієнту, що потребує цього, терапевтично ефективної кількості щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули (I):



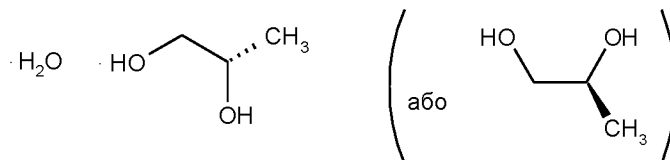
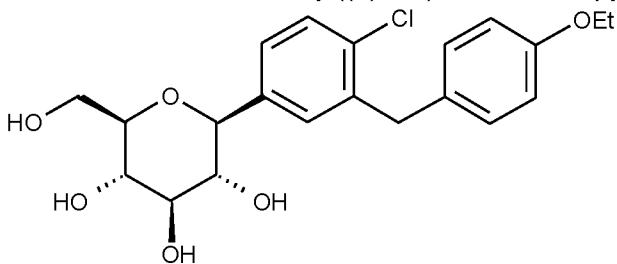
(I),

та проліків на їхній основі.

У деяких варіантах здійснення спосіб являє собою спосіб лікування HFpEF.

У деяких варіантах здійснення щонайменше одна сполука вибрана зі сполук формули (I). У деяких варіантах здійснення щонайменше одна сполука представлена у формі фармацевтично прийняттого сольвату, змішаного сольвату або комплексу. У деяких варіантах здійснення щонайменше одна сполука представлена у формі некристалічної твердої речовини. У деяких варіантах здійснення щонайменше одна сполука представлена у формі кристалічної твердої речовини.

У деяких варіантах здійснення щонайменше одна сполука представлена у формі (S)-пропіленгліколевого сольвату ((S)-PG), який має структуру, показану нижче:



У деяких варіантах здійснення щонайменше одна сполука представлена у формі кристалічного S-PG-сольвату. Способи одержання (S)-PG-сольвату дапагліфозину, у тому числі кристалічного S-PG-сольвату, представлені в патенті США № 7919598.

У деяких варіантах здійснення спосіб включає введення пацієнту, що потребує цього, фармацевтичної композиції, що містить терапевтично ефективну кількість щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули (I) та проліків на їхній основі, окремо або в комбінації зі

щонайменше одним іншим терапевтичним засобом.

У деяких варіантах здійснення спосіб включає введення пацієнту, що потребує цього, фармацевтичної композиції, що містить терапевтично ефективну кількість (1) щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули (I) та проліків на їхній основі, і (2) щонайменше
5 одного іншого терапевтичного засобу.

У деяких варіантах здійснення щонайменше один інший терапевтичний засіб вибраний із протидіабетичних засобів, засобів проти ожиріння, антигіперліпідемічних засобів, антиатеросклеротичних засобів, антигіпертензивних засобів, антитромбоцитарних засобів, антитромботичних засобів і антикоагулянтних засобів.

У деяких варіантах здійснення щонайменше один інший терапевтичний засіб вибраний із протидіабетичних засобів. У деяких варіантах здійснення протидіабетичний засіб вибраний із інгібіторів SGLT2, бігуанідів, сульфонілсечовини, інгібіторів глюкозидази, агоністів PPAR-γ, подвійних агоністів PPAR-α/γ, інгібіторів αP2, інгібіторів DPP4, сенсбілізаторів інсуліну, агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (GLP-1), активаторів глюкокінази, інгібіторів DGAT, антагоністів CCR2, 11-β-HSD (гідроксистероїддегідрогенази), інсуліну, меглітинідів, інгібіторів PTP1B, інгібіторів глікогенфосфорилази й інгібіторів глюкозо-6-фосфатази. У деяких варіантах
10 здійснення протидіабетичний засіб вибраний із бігуанідів й інгібіторів DPP4.

У деяких варіантах здійснення протидіабетичний засіб вибраний із інгібіторів SGLT2. У деяких варіантах здійснення інгібітор SGLT2 вибраний із розкритих у патенті США № 6515177, PCT/US03/15591, US 11/233617, US 2006/0194809, US 2006/0063722 A1, PCT/US02/11066, US 2003/0064935, патенті США № 6774112, US 2005/0209166, US 2006/0074031, US 2006/0035841, US 2006/0009400, US 2006/0025349, US 2006/0122126, US 2006/0019948, US 2006/0194809, WO 03/01180, патенті США № 6908905, патенті США № 6815428, патенті США № 6555519, патенті США № 6683056, EP 598359 A1 (JP 035988 і патенті США № 5731292), EP 0850948 A1 (патенті США № 6048842), JP 09188625 A, JP 09124685 A, JP 09124684, EP 773226 A1 (патенті США № 5767094), JP 08027006 A, EP 684254 A1, JP 10245391 (Dainippon), US 2005/0233982 (Boehringer Ingelheim Corp.), US 2005/0119192 (Kissei Pharmaceutical Co.), WO 2006/035796 (Kissei Pharmaceutical Co.), JP 2006/117651 (Taisho Pharmaceutical Co.), JP 2004/4359630 (Yamanouchi Pharmaceutical Co.), WO 2006/080421 (Chugai Seiyaku Kabushiki Kaishi), US 2005/0233988 (Tanabe Seiyaku Co.), WO 2005/012321 (Tanabe Seiyaku Co.), патенті США № 7015201 (Ajinomoto Co.), WO 2006/058597 (Merck Patent GmbH), WO 2006/011469 (Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha), US 2003/0195235 (Johnson & Johnson) і WO 2006/037537 (Boehringer Ingelheim).

У деяких варіантах здійснення інгібітор SGLT2 вибраний із розкритих в Tsujihara, K. et al., Chem. Pharm. Bull., 44:1174-1180 (1996); Hongu, M. et al., Chem. Pharm. Bull., 46:22-33 (1998); Hongu, M. et al., Chem. Pharm. Bull., 46:1545-1555 (1998); і Oku, A. et al., Diabetes, 48:1794-1800 (1999).

У деяких варіантах здійснення протидіабетичний засіб вибраний із бігуанідів. У деяких варіантах здійснення бігуанід являє собою метформін або його фармацевтично прийнятні солі. У деяких варіантах здійснення бігуанід являє собою метформін·HCl. У деяких варіантах здійснення бігуанід являє собою фенформін.
40

У деяких варіантах здійснення протидіабетичний засіб вибраний із сульфонілсечовини. У деяких варіантах здійснення сульфонілсечовина вибрана з глібуриду, глімепіриду, гліпізиду, гліклазиду й хлорпропаміду. У деяких варіантах здійснення сульфонілсечовина являє собою глібурид. У деяких варіантах здійснення сульфонілсечовина являє собою гліпізид.

У деяких варіантах здійснення протидіабетичний засіб вибраний із інгібіторів глюкозидази. У деяких варіантах здійснення інгібітор глюкозидази вибраний із акарбози й міглітолу.

У деяких варіантах здійснення протидіабетичний засіб вибраний із агоністів PPAR-γ. У деяких варіантах здійснення агоніст PPAR-γ вибраний із тiazолідиндіонів. У деяких варіантах здійснення тiazолідиндіон вибраний із троглітазону (REZULIN® від Warner-Lambert, розкритого в патенті США № 4572912), розиглітазону (SKB), піоглітазону (Takeda), MCC-555 від Mitsubishi (розкритого в патенті США № 5594016), GL-262570 від Glaxo-Wellcome, енглітазону (CP-68722, Pfizer) або дарглітазону (CP-86325, Pfizer), ізаглітазону (MIT/J&J), JTT-501 (JPNT/P&U), L-895645 (Merck), R-119702 (Sankyo/WL), N, N-2344 (Dr. Reddy/NN) або YM-440 (Yamanouchi).

У деяких варіантах здійснення тiazолідиндіон вибраний із піоглітазону й розиглітазону. У деяких варіантах здійснення тiazолідиндіон являє собою піоглітазон. У деяких варіантах здійснення тiazолідиндіон являє собою розиглітазон.
50

У деяких варіантах здійснення протидіабетичний засіб вибраний із подвійних агоністів PPAR-α/γ. У деяких варіантах здійснення подвійний агоніст PPAR-α/γ вибраний із AR-HO39242 (Astra/Zeneca), GW-409544 (Glaxo-Wellcome), KRP297 (Kyorin Merck), а також агоністів, розкритих у Murakami et al., "A Novel Insulin Sensitizer Acts As a Coligand for Peroxisome
60

Proliferation-Activated Receptor Alpha (PPAR alpha) and PPAR gamma. Effect on PPAR alpha Activation on Abnormal Lipid Metabolism in Liver of Zucker Fatty Rats", Diabetes, 47:1841-1847 (1998) і в патенті США № 6414002.

5 У деяких варіантах здійснення протидіабетичний засіб вибраний із інгібіторів α P2. У деяких варіантах здійснення інгібітор α P2 вибраний із розкритих у патенті США № 6548529.

У деяких варіантах здійснення протидіабетичний засіб вибраний із інгібіторів DPP4. У деяких варіантах здійснення інгібітор DPP4 вибраний із розкритих у патенті США № 6395767, WO 99/38501, WO 99/46272, WO 99/67279 (PROBIODRUG), WO 99/67278 (PROBIODRUG), WO 99/61431 (PROBIODRUG), NVP-DPP728A (1-[[[2-[(5-ціанопіридин-2-іл)аміно]етил]аміно]ацетил]-2-ціано-(S)-пірролідину) (Novartis), розкритого у Hughes et al., Biochemistry, 38 (36):11597-11603 (1999), TSL-225 (триптофіл-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-3-карбонової кислоти (розкритої в Yamada et al., Bioorg. & Med. Chem. Lett., 8:1537-1540 (1998)); 2-ціанопірролідидів і 4-ціанопірролідидів, розкритих в Ashworth et al, Bioorg. & Med. Chem. Lett., 6 (22):1163-1166 і 2745-2748 (1996).

15 У деяких варіантах здійснення інгібітор DPP4 вибраний із саксагліптину, відагліптину, лінагліптину, алогліптину й сітагліптину. У деяких варіантах здійснення інгібітор DPP4 вибраний із саксагліптину і його фармацевтично прийнятних солей. У деяких варіантах здійснення інгібітор DPP4 являє собою саксагліптин. У деяких варіантах здійснення інгібітор DPP4 являє собою саксагліптин·HCl.

20 У деяких варіантах здійснення протидіабетичний засіб вибраний із меглітинідів. У деяких варіантах здійснення меглітинід вибраний із репаглініду, натеглініду (Novartis) і KAD1229 (PF/Kissei). У деяких варіантах здійснення меглітинід являє собою репаглінід.

У деяких варіантах здійснення протидіабетичний засіб вибраний із активаторів глюкокінази та/або інгібіторів DGAT-1. У деяких варіантах здійснення активатор глюкокінази вибраний із розкритих у WO 2008/005964. У деяких варіантах здійснення інгібітор DGAT-1 вибраний із розкритих в US2008/0090876A1.

25 У деяких варіантах здійснення протидіабетичний засіб вибраний із інсуліну й агоністів рецепторів GLP-1. У деяких варіантах здійснення протидіабетичний засіб являє собою інсулін.

У деяких варіантах здійснення протидіабетичний засіб вибраний із метформіну, фенформіну, глібуриду, глімепіриду, гліпіриду, гліпізиду, ексенатиду, хлорпропаміду, гліклазиду, саксагліптину, ситагліптину, відагліптину, акарбози, міглітолу, троглітазону, піоглітазону, розіглітазону, піоглітазону, MCC-555, інсуліну, GL-262570, ізаглітазону, енглітазону, дарглітазону, JTT-501, N, N-2344, L895645, YM-440, R-119702, N, N-2344, YM-440, AJ9677, репаглініду, натеглініду, KAD1129, AR-HO39242, GW-409544, KRP297, AC2993, LY315902 і NVP-DPP-728A.

30 У деяких варіантах здійснення щонайменше один інший терапевтичний засіб вибраний із засобів проти ожиріння. У деяких варіантах здійснення засіб проти ожиріння вибраний із агоністів бета-3-адренергічних рецепторів, інгібіторів ліпази, інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (і дофаміну), бета-модулятора рецепторів тиреоїдних гормонів, антагоністів рецепторів MCH-1, агоністів 5-HT_{2c}-рецепторів, анорексигенних засобів, антагоністів рецепторів нейропептиду Y (NPY), аналогів лептину, агоністів рецепторів MC4 і антагоністів канабіноїдних рецепторів.

40 У деяких варіантах здійснення агоніст бета-3-адренергічних рецепторів вибраний із AJ9677 (Takeda/Dainippon), SB-418790, L750355 (Merck), CP331648 (Pfizer) й інших відомих бета-3-агоністів, розкритих у патентах США №№ 5541204, 5770615, 5491134, 5776983 і 5488064. У деяких варіантах здійснення агоніст бета-3-адренергічних рецепторів вибраний із AJ9677, L750355 і CP331648.

У деяких варіантах здійснення інгібітор ліпази вибраний із орлістату й ATL-962 (Alizyme). У деяких варіантах здійснення інгібітор ліпази являє собою орлістат.

50 У деяких варіантах здійснення інгібітор зворотного захоплення серотоніну (і дофаміну) вибраний із топірамату (Johnson & Johnson), AXOKINE® (Regeneron) і тетрагідроліпостатину. У деяких варіантах здійснення інгібітор зворотного захоплення серотоніну (і дофаміну) являє собою топірамат.

У деяких варіантах здійснення модулятор бета-рецепторів тиреоїдних гормонів вибраний із лігандів рецепторів тиреоїдних гормонів, розкритих в WO 97/21993 (Каліфорнійський університет у Сан-Франциско), WO 99/00353 (KaroBio) і WO 00/039077 (KaroBio). У деяких варіантах здійснення модулятор бета-рецепторів тиреоїдних гормонів вибраний із сполук, розкритих в WO 99/00353 і WO 00/039077.

60 У деяких варіантах здійснення анорексигенний засіб вибраний із фенілпропаноламіну й мазіндолу.

У деяких варіантах здійснення щонайменше один інший терапевтичний засіб вибраний із антигіперліпідемічних засобів. У деяких варіантах здійснення антигіперліпідемічний засіб вибраний із інгібіторів HMG-CoA-редуктази. У деяких варіантах здійснення інгібітор HMG-CoA-редуктази вибраний із мевастатину й споріднених сполук, розкритих у патенті США № 3983140, ловастатину (мевіноліну) і споріднених сполук, розкритих у патенті США № № 4231938, правастатину й споріднених сполук, таких як розкриті в патенті США № 4346227, симвастатину й споріднених сполук, розкритих у патентах США №№ 4448784 і 4450171, а також розувастатину й споріднених статинових сполук, розкритих у патенті США № 5753675.

У деяких варіантах здійснення інгібітор HMG-CoA-редуктази вибраний із піразольних аналогів похідних мевалонолактону, розкритих у патенті США № 4613610, інденових аналогів похідних мевалонолактону, розкритих у РСТ-заявці WO 86/03488, 6-[2-(заміщений пірол-1-іл)алкіл]піран-2-онів та їх похідних, розкритих у патенті США № 4647576, SC-45355 від Searle (3-заміщеної похідної пентандіової кислоти) у формі дихлорацетату, імідазольних аналогів мевалонолактону, розкритих у РСТ-заявці WO 86/07054, похідних 3-карбоксі-2-гідроксипропанфосфонової кислоти, розкритих у патенті Франції № 2596393, 2,3-дизаміщених похідних піролу, фурану й тіофену, розкритих у заявці на Європейський патент № 0221025, нафтильних аналогів мевалонолактону, розкритих у патенті США № 4686237, октагідронафталінів, таких як розкриті в патенті США № 4499289, кетоаналогів мевіноліну (ловастатину), розкритих у заявці на Європейський патент № 0142146A2, і похідних хіноліну й піридину, розкритих у патентах США №№ 5506219 і 5691322, а також сполук фосфінової кислоти, розкритих в GB 2205837.

У деяких варіантах здійснення інгібітор HMG-CoA-редуктази вибраний із мевастатину, ловастатину (мевіноліну), правастатину, симвастатину, флувастатину, церивастатину, аторвастатину, пітавастатину, нісвастатину, ітавастатину й розувастатину.

У деяких варіантах здійснення щонайменше один інший терапевтичний засіб вибраний із антигіпертензивних засобів. У деяких варіантах здійснення антигіпертензивний засіб вибраний із бета-адреноблокаторів, блокаторів кальцієвих каналів (L-типу та/або T-типу), діуретиків, інгібіторів реніну, інгібіторів ACE, антагоністів рецепторів AT-1, антагоністів рецепторів ET, таких як розкриті в патентах США №№ 5612359 і 6043265, подвійного антагоніста ET/All, такого як розкритий в WO 00/01389, інгібіторів нейтральної ендопептидази (NEP), інгібіторів вазопепсидази та нітратів.

У деяких варіантах здійснення антигіпертензивний засіб вибраний із бісопрололу, карведілолу, метопрололу сукцинату, ділтіазему, верапамілу, ніфедипіну, амлодипіну, мібефраділу, хлортіазиду, гідрохлортіазиду, флуметіазиду, гідрофлуметіазиду, бендрофлуметіазиду, метилхлортіазиду, трихлорметіазиду, політіазиду, бензтіазиду, етакринової кислоти, трикринафену, хлорталідону, фуросеміду, мусоліміну, буметаніду, тріамтерену, амілориду, спіронолактону, торасеміду, індапаміду, метолазону, триамтерену, еплеренону, каптоприлу, зофеноприлу, фозиноприлу, еналаприлу, церонаприлу, цілазаприлу, делаприлу, пентоприлу, квінаприлу, раміприлу, лізиноприлу, періндоприлу, трандолаприлу, лозартану, ірбесартану, валсартану, кандесартану, сітаксентану, атрасентану, омапатрилату, гемопатрилату, гідралазину, ізосорбїду динітрату, нітрогліцерину й нітропрусиду.

У деяких варіантах здійснення щонайменше один інший терапевтичний засіб вибраний із антитромбоцитарних засобів. У деяких варіантах здійснення антитромбоцитарний засіб вибраний із клопідогрелу, тіклопїдину, прасугрелу й аспірину.

У деяких варіантах здійснення щонайменше один інший терапевтичний засіб вибраний із антитромботичних засобів і антикоагулянтних засобів. У деяких варіантах здійснення антитромботичний засіб та/або антикоагулянтний засіб вибраний із інгібіторів тромбіну, інгібіторів агрегації тромбоцитів, інгібіторів PAI-1, інгібіторів α -2-антиплазміну, антагоністів рецепторів тромбоксану, міметиків простацикліну й інгібіторів фосфодієстерази (PDE).

У деяких варіантах здійснення антитромботичний засіб та/або антикоагулянтний засіб вибраний із клопідогрелу, тіклопїдину, прасугрелу (Eli Lilly), XR-330, T-686, антитіла до α -2-антиплазміну, іфетробану, дипіридамолу, цилостазолу, аспірину, іфетробану, пікотаміду й кетансерину.

У деяких варіантах здійснення щонайменше один інший терапевтичний засіб вибраний із інгібіторів HMG-CoA-редуктази, інгібіторів скваленсинтетази, похідних фіброєвої кислоти, аспірину, секвестрантів жовчних кислот, інгібіторів ACAT, засобів, що підвищують активність рецепторів LDL, інгібіторів всмоктування холестерину, інгібіторів білка-переносника етерів холестерину (СЕТР), інгібіторів ілеального котранспортеру Na^+ /жовчних кислот, фітоестрогену, бета-лактамних інгібіторів всмоктування холестерину, засобів, що підвищують активність HDL, агоністів PPAR- α , агоністів FXR, стимуляторів катаболізму LDL, індукторів рецепторів LDL,

стероїдних глікозидів, антиоксидантів, антигомоцистеїнових засобів, ізоніазидів, інгібіторів HMG-CoA-синтази, інгібіторів ланостеролдеметилази, агоністів PPAR- δ , білка I, що зв'язує стеролрегулювальні елементи (SREBP-1), бета-адреноблокаторів, блокаторів кальцієвих каналів (L-типу та/або T-типу), діуретиків, інгібіторів реніну, інгібіторів ACE, антагоністів рецепторів AT-1, антагоністів рецепторів ET, подвійних антагоністів ET/All, інгібіторів нейтральної ендопептидази (NEP), інгібіторів вазопептидази (подвійних інгібіторів NEP-ACE) і нітратів.

У деяких варіантах здійснення щонайменше один інший терапевтичний засіб вибраний із інгібіторів скваленсинтетази. У деяких варіантах здійснення інгібітор скваленсинтетази вибраний із α -фосфоносульфонатів, розкритих у патенті США № 5712396, інгібіторів, розкритих в Biller et al., J. Med. Chem., 31:1869-1871 (1998), у тому числі ізопреноїдних (фосфінілметил)фосфонатів, а також інших відомих інгібіторів скваленсинтетази, наприклад, розкритих у патентах США №№ 4871721 і 4924024 і в Biller, S.A. et al., Current Pharmaceutical Design, 2:1-40 (1996).

У деяких варіантах здійснення інгібітор скваленсинтетази вибраний із терпеноїдних пірофосфатів, розкритих в Ortiz de Montellano, P. et al., J. Med. Chem., 20:243-249 (1977), аналога А фарнезілдифосфату й аналогів прескваленпірофосфату (PSQ-PP), розкритих в J. Am. Chem. Soc., 98:1291-1293 (1976), фосфінілфосфонатів, про які повідомляється в McClard, R. W. et al., J. Am. Chem. Soc., 109:5544 (1987), і циклопропанів, про які повідомляється в Capson, T. L., Ph.D. Dissertation, June, 1987, Dept. Med. Chem. U of Utah, Abstract, Table of Contents, pp. 16, 17, 40-43, 48-51, Summary.

У деяких варіантах здійснення щонайменше один інший терапевтичний засіб вибраний із похідних фіброєвої кислоти. У деяких варіантах здійснення похідна фіброєвої кислоти вибрана з розкритих у патенті США № 3674836, секвестрантів жовчних кислот, похідних полі(діаллїлметиламіну), таких як розкриті в патенті США № 4759923, четвертинного аміну полі(діаллїлдиметиламмонію хлориду) й іоненів, таких як розкриті в патенті США № 4027009.

У деяких варіантах здійснення похідна фіброєвої кислоти вибрана з фенофібрату, гемфіброзилу, клофібрату, безафібрату, цiproфібрату, клінофібрату, пробуколу, холестираміну, колестиполу, DEAE-сефадексу (SECHOLEX®, Policexide), холестагелю (Sankyo/Geltex), LIPOSTABIL® (Rhone-Poulenc), EISAI® E-5050 (N-заміщеної похідної етаноламіну), іманіксилу (НОЕ-402), тетрагідроліпстатину (ТНЛ), істигмастанілфосфорилхоліну (SPC, Roche), аміноциклодекстрину (Tanabe Seiyoku), Ajinomoto AJ-814 (похідної азулену), мелінаміді (Sumitomo), Sandoz 58-035, CL-277082 і CL-283546 від American Cyanamid (дизаміщених похідних сечовини), нікотинової кислоти (ніацину), аципімоксу, ацифрану, неоміцину, пара-аміносаліцилової кислоти, аспірину. У деяких варіантах здійснення похідна фіброєвої кислоти вибрана з пробуколу й гемфіброзилу.

У деяких варіантах здійснення щонайменше один інший терапевтичний засіб вибраний із інгібіторів ацил-CoA:холестерин-О-ацилтрансферази (ACAT). У деяких варіантах здійснення інгібітор ACAT вибраний із розкритих в Drugs of the Future, 24:9-15 (1999) (авазіміб); Nicolosi et al., "The ACAT inhibitor, CI-1011 is effective in the prevention and regression of aortic fatty streak area in hamsters", Atherosclerosis (Shannon, Irel.), 137 (1):77-85 (1998); Ghiselli, G., "The pharmacological profile of FCE 27677: a novel ACAT inhibitor with potent hypolipidemic activity mediated by selective suppression of the hepatic secretion of ApoB100-containing lipoprotein", Cardiovasc. Drug Rev., 16 (1):16-30 (1998); Smith, C. et al., "RP 73163: a bioavailable alkylsulfanyl-diphenylimidazole ACAT inhibitor", Bioorg. Med. Chem. Lett., 6 (1):47-50 (1996); Krause, B. R. et al., Chapter 6: "ACAT Inhibitors: Physiologic Mechanisms for Hypolipidemic and Anti-Atherosclerotic Activities in Experimental Animals", Inflammation: Mediators and Pathways, CRC Press, Inc., publ., Ruffolo, Jr., R. R. et al., eds., pp. 173-198 (1995); Sliskovic et al., "ACAT inhibitors: potential anti-atherosclerotic agents", Curr. Med. Chem., 1 (3):204-225 (1994); Stout et al., "Inhibitors of acyl-CoA:cholesterol O-acyl transferase (ACAT) as hypocholesterolemic agents; 6. The first water-soluble ACAT inhibitor with lipid-regulating activity. Inhibitors of acyl-CoA:cholesterol acyltransferase (ACAT); 7. Development of a series of substituted N-phenyl-N'-(1-phenylcyclopentyl)-methyl]ureas with enhanced hypocholesterolemic activity", Chemtracts: Org. Chem., 8 (6):359-362 (1995), або TS-962 (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd), а також F-1394, CS-505, F-12511, HL-004, K-10085 і YIC-C8-434.

У деяких варіантах здійснення щонайменше один інший терапевтичний засіб вибраний із засобів, що підвищують активність рецепторів LDL. У деяких варіантах здійснення засоби, що підвищують активність рецепторів LDL, вибрані з MD-700 (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd) і LY295427 (Eli Lilly).

У деяких варіантах здійснення щонайменше один інший терапевтичний засіб вибраний із інгібіторів всмоктування холестерину. У деяких варіантах здійснення інгібітор всмоктування

холестерину вибраний із SCH48461 від Schering-Plough (езетимібу), а також інгібіторів, розкритих в *Atherosclerosis*, 115:45-63 (1995) і *J. Med. Chem.*, 41:973 (1998).

У деяких варіантах здійснення щонайменше один інший терапевтичний засіб вибраний із інгібіторів білка-переносника етерів холестерину (СЕТР). У деяких варіантах здійснення інгібітор білка-переносника етерів холестерину (СЕТР) вибраний із CP-529414 від Pfizer, й інгібіторів, розкритих в WO/0038722, і в EP 818448 (Bayer), і в EP 992496, і SC-744 і SC-795 від Pharmacia, а також CETi-1 і JTT-705.

У деяких варіантах здійснення щонайменше один інший терапевтичний засіб вибраний із сполук фітоестрогену. У деяких варіантах здійснення сполука фітоестрогену вибрана з розкритих в WO 00/30665, у тому числі ізоляту соєвого білка, концентрату соєвого білка або соєвого борошна, а також ізофлавону, такого як геністеїн, дайдзеїн, гліцитеїн або еквол, або фітостеринів, фітостанолу або токотриенолу, розкритих в WO 2000/015201.

У деяких варіантах здійснення щонайменше один інший терапевтичний засіб вибраний із бета-лактамних інгібіторів всмоктування холестерину вибраний із розкритих в EP 675714.

У деяких варіантах здійснення щонайменше один інший терапевтичний засіб вибраний із засобів, що підвищують активність HDL. У деяких варіантах здійснення засіб, що підвищує активність HDL, вибраний із агоністів LXR.

У деяких варіантах здійснення щонайменше один інший терапевтичний засіб вибраний із агоністів PPAR- α і агоністів FXR.

У деяких варіантах здійснення щонайменше один інший терапевтичний засіб вибраний із стимуляторів катаболізму LDL. У деяких варіантах здійснення стимулятори катаболізму LDL вибрані з розкритих в EP 1022272.

У деяких варіантах здійснення щонайменше один інший терапевтичний засіб вибраний із інгібіторів натрій-протонного обміну. У деяких варіантах здійснення інгібітори натрій-протонного обміну вибрані з розкритих в DE 19622222.

У деяких варіантах здійснення щонайменше один інший терапевтичний засіб вибраний із індукторів рецепторів LDL і стероїдних глікозидів. У деяких варіантах здійснення індуктори рецепторів LDL і стероїдні глікозиди вибрані з розкритих у патенті США № 5698527 і GB 2304106.

У деяких варіантах здійснення щонайменше один інший терапевтичний засіб вибраний із антиоксидантів. У деяких варіантах здійснення антиоксидант вибраний із бета-каротину, аскорбінової кислоти, α -токоферолу, ретинолу й вітаміну С.

У деяких варіантах здійснення щонайменше один інший терапевтичний засіб вибраний із антигомоцистеїнових засобів. У деяких варіантах здійснення антигомоцистеїновий засіб вибраний із фолієвої кислоти, фолату, вітаміну B6, вітаміну B12, вітаміну E й ізоніазиду.

У деяких варіантах здійснення щонайменше один інший терапевтичний засіб вибраний із інгібіторів ланостеролдеметилази. У деяких варіантах здійснення інгібітор ланостеролдеметилази вибраний із розкритих в WO 97/48701.

У деяких варіантах здійснення щонайменше один інший терапевтичний засіб вибраний із агоністу PPAR- δ .

У деяких варіантах здійснення щонайменше один інший терапевтичний засіб вибраний із білка I, що зв'язує стеролрегулювальні елементи (SREBP-1). У деяких варіантах здійснення SREBP-1 вибраний із розкритих в WO 2000/050574, сфінголіпіду й нейтральної сфінгомелінази (N-Sмази) та їхніх фрагментів. У деяких варіантах здійснення SREBP-1 являє собою керамід.

У деяких варіантах здійснення щонайменше один інший терапевтичний засіб вибраний із правастатину, ловастатину, симвастатину, аторвастатину, флувастатину, пітавастатину, розувастатину, езетимібу, ніацину й холестагелю.

У деяких варіантах здійснення спосіб включає введення пацієнту, що потребує цього, фармацевтичної композиції, що містить терапевтично ефективну кількість (1) щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули (I) та проліків на їхній основі, і (2) щонайменше одного бігуаніду та/або щонайменше одного інгібітора DPP4.

У деяких варіантах здійснення спосіб включає введення пацієнту, що потребує цього, фармацевтичної композиції, що містить терапевтично ефективну кількість щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули (I) та проліків на їхній основі, окремо або в комбінації із щонайменше одним бігуанідом та/або щонайменше одним інгібітором DPP4.

У деяких варіантах здійснення спосіб включає введення пацієнту, що потребує цього, фармацевтичної композиції, що містить терапевтично ефективну кількість (1) щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули (I) та проліків на їхній основі, і (2) метформіну.

У деяких варіантах здійснення спосіб включає введення пацієнту, що потребує цього,

фармацевтичної композиції, що містить терапевтично ефективну кількість щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули (I) та проліків на їхній основі, окремо або в комбінації з метформіном.

5 У деяких варіантах здійснення спосіб включає введення пацієнту, що потребує цього, фармацевтичної композиції, що містить терапевтично ефективну кількість (1) щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули (I) та проліків на їхній основі, і (2) саксагліптину.

10 У деяких варіантах здійснення спосіб включає введення пацієнту, що потребує цього, фармацевтичної композиції, що містить терапевтично ефективну кількість щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули (I) та проліків на їхній основі, окремо або в комбінації з саксагліптином.

У деяких варіантах здійснення спосіб включає введення пацієнту, що потребує цього, фармацевтичної композиції, що містить терапевтично ефективну кількість (1) щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули (I) та проліків на їхній основі, і (2) метформіну, і (3) саксагліптину.

15 У деяких варіантах здійснення спосіб включає введення пацієнту, що потребує цього, фармацевтичної композиції, що містить терапевтично ефективну кількість щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули (I) та проліків на їхній основі, окремо або в комбінації з метформіном і саксагліптином.

20 У деяких варіантах здійснення щонайменше одне захворювання, порушення та/або стан, асоційований з HFpEF, вибраний із дисфункції скелетних м'язів, судинної дисфункції, гіпертензії, легеневої гіпертензії, ниркової недостатності, анемії, фібриляції передсердь і значних небажаних серцево-судинних явищ.

25 У деяких варіантах здійснення значне небажане серцево-судинне явище вибране з інфаркту міокарда, інсульту, смерті через серцево-судинну патологію й госпіталізації через серцево-судинну патологію. У деяких варіантах здійснення госпіталізація через серцево-судинну патологію пов'язана з нестабільною або стабільною стенокардією, серцевою недостатністю та/або коронарною реваскуляризацією.

У деяких варіантах здійснення спосіб приводить до поліпшення серцевої діастолічної функції. У деяких варіантах здійснення спосіб приводить до поліпшення серцевої діастолічної функції в порівнянні з плацебо. У деяких варіантах здійснення спосіб приводить до поліпшення серцевої діастолічної функції в порівнянні з плацебо за здійснення його додатково до стандарту надання медичної допомоги. У деяких варіантах здійснення спосіб приводить до ослаблення серцевого фіброзу. У деяких варіантах здійснення спосіб приводить до ослаблення серцевого фіброзу в порівнянні з плацебо. У деяких варіантах здійснення спосіб приводить до ослаблення серцевого фіброзу в порівнянні з плацебо за здійснення його додатково до стандарту надання медичної допомоги. У деяких варіантах здійснення спосіб приводить до ослаблення гіпертрофії. У деяких варіантах здійснення спосіб приводить до ослаблення гіпертрофії в порівнянні з плацебо. У деяких варіантах здійснення спосіб приводить до ослаблення гіпертрофії в порівнянні з плацебо за здійснення його додатково до стандарту надання медичної допомоги.

40 У деяких варіантах здійснення пацієнт є пацієнтом, у якого є діабет. У деяких варіантах здійснення пацієнт є пацієнтом, у якого відсутній діабет. У деяких варіантах здійснення у пацієнта рівень гемоглобіну A1c (HbA1c) становить > 11 %. У деяких варіантах здійснення у пацієнта рівень HbA1c перебуває в діапазоні від 7,0 до 11 %. У деяких варіантах здійснення у пацієнта рівень HbA1c становить < 7,0 %. У деяких варіантах здійснення у пацієнта рівень HbA1c становить < 6,5 %. У деяких варіантах здійснення у пацієнта рівень HbA1c становить < 6 %. У деяких варіантах здійснення у пацієнта рівень HbA1c становить < 5,7 %. У деяких варіантах здійснення у пацієнта рівень HbA1c перебуває в діапазоні від 6,0 до 6,9 %. У деяких варіантах здійснення у пацієнта рівень HbA1c становить від 5,7 до 6,5 %.

50 У деяких варіантах здійснення пацієнт має чоловічу стать. У деяких варіантах здійснення пацієнт має жіночу стать. У деяких варіантах здійснення пацієнт має вік \geq 40 років.

У деяких варіантах здійснення у пацієнта є документально підтверджений діагноз симптоматичної серцевої недостатності (класу II-IV відповідно до Нью-Йоркської кардіологічної асоціації або NYHA) до початку лікування за допомогою сполук, композиції та способів, розкритих у даному документі. У деяких варіантах здійснення у пацієнта в анамнезі є симптоми та/або ознаки серцевої недостатності протягом \geq 6 тижнів із щонайменше періодичною потребою в лікуванні діуретиками до початку лікування за допомогою сполук, композиції й способів, розкритих у даному документі.

60 У деяких варіантах здійснення щонайменше один симптом та/або ознака серцевої недостатності вибрані з задишки, ортопноє, пароксизмальної нічної задишки, зниження витривалості до фізичного навантаження, стомлюваності, втоми, збільшення часу відновлення

після фізичного навантаження, припухлості гомілковостопного суглоба, підвищення яремного венозного тиску, гепатоюгулярного рефлексу, третього тону серця (ритму галопу), латерально зміщеного апікального імпульсу, набору ваги (> 2 кг/тиждень), втрати ваги (у разі запущеної HF), западання тканин (кахексії), зниження апетиту, шуму в серці, периферичного набряку (гомілковостопного суглобу, крижів, мошонки), крепітацій у легенях, зниження надходження повітря й тупого звуку під час перкусії в основах легенів (плеврального випоту), тахікардії, нерівного пульсу, тахіпное, дихання Чейна-Стокса, гепатомегалії, асцити, холоду в кінцівках, олігурії та/або пульсового тиску у вузькому діапазоні.

У деяких варіантах здійснення у пацієнта фракція викиду лівого шлуночка становить $\geq 45\%$.
 У деяких варіантах здійснення у пацієнта фракція викиду лівого шлуночка становить $\geq 50\%$. У деяких варіантах здійснення у пацієнта фракція викиду лівого шлуночка перебуває в діапазоні від приблизно 40 до приблизно 49%.

У деяких варіантах здійснення ознаки структурного захворювання серця включають гіпертрофію лівого шлуночка та/або збільшення лівого передсердя. У деяких варіантах здійснення гіпертрофія лівого шлуночка визначається товщиною перегородки або товщиною задньої стінки, що становить $\geq 1,1$ см. У деяких варіантах здійснення збільшення лівого передсердя визначається шириною (діаметром) лівого передсердя, що становить $\geq 3,8$ см, довжиною лівого передсердя, що становить $\geq 5,0$ см, площею лівого передсердя, що становить ≥ 20 см², об'ємом лівого передсердя, що становить ≥ 55 мл, та/або індексом об'єму лівого передсердя, що становить ≥ 29 мл/м².

У деяких варіантах здійснення ознаки структурного захворювання серця документально підтверджуються за допомогою ехокардіограми та/або магнітно-резонансної томографії серця протягом 12 місяців до початку лікування за допомогою сполук, композицій й способів, розкритих у даному документі.

У деяких варіантах здійснення у пацієнта рівень NT-proBNP становить ≥ 300 пг/мл без тривалих фібриляції/тріпотіння передсердь до початку лікування за допомогою сполук, композицій й способів, розкритих у даному документі. У деяких варіантах здійснення у пацієнта рівень NT-proBNP становить ≥ 600 пг/мл за тривалих фібриляції/тріпотіння передсердь до початку лікування за допомогою сполук, композицій й способів, розкритих у даному документі.

У деяких варіантах здійснення пацієнт не отримувалася засоби терапії серцевої недостатності, що вводяться внутрішньовенно, у тому числі діуретики, за щонайменше 12 годин до початку лікування за допомогою сполук, композицій й способів, розкритих у даному документі. У деяких варіантах здійснення пацієнт не отримувалася засоби терапії серцевої недостатності, що вводяться внутрішньовенно, у тому числі діуретики, за щонайменше 24 години до початку лікування за допомогою сполук, композицій й способів, розкритих у даному документі.

У деяких варіантах здійснення пацієнт не отримувалася терапію інгібітором SGLT2 протягом 4 тижнів до початку лікування за допомогою сполук, композицій й способів, розкритих у даному документі.

У деяких варіантах здійснення у пацієнта відсутній цукровий діабет 1 типу.

У деяких варіантах здійснення у пацієнта рівень eGFR не становить < 25 мл/хв./1,73 м²(формула CKD-EPI) (см. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Intern Med. 2009 May 5; 150(9):604-12).

У деяких варіантах здійснення у пацієнта систолічний кров'яний тиск (BP) не становить < 95 мм рт. ст. за 2 послідовних вимірювань з 5-хвилинними інтервалами до початку лікування за допомогою сполук, композицій й способів, розкритих у даному документі.

У деяких варіантах здійснення у пацієнта систолічний BP не становить ≥ 160 мм рт. ст., якщо він не отримує лікування за допомогою ≥ 3 лікарських препаратів, що знижують кров'яний тиск, або ≥ 180 мм рт. ст. незалежно від видів лікування за 2 послідовних вимірювань з 5-хвилинними інтервалами до початку лікування за допомогою сполук, композицій й способів, розкритих у даному документі.

У деяких варіантах здійснення у пацієнта не було інфаркту міокарда (MI), нестабільної стенокардії (UA), коронарної ревазуляризації (черезшкірного коронарного втручання (PCI) або аортокоронарного шунтування (CABG)), абляції тріпотіння/фібриляції передсердь або відновлення/заміни клапана протягом 12 тижнів до початку лікування за допомогою сполук, композицій й способів, розкритих у даному документі.

У деяких варіантах здійснення у пацієнта не заплановані коронарна ревазуляризація, абляція тріпотіння/фібриляції передсердь або відновлення/заміна клапана.

У деяких варіантах здійснення у пацієнта не було інсульту або транзиторної ішемічної атаки (TIA) протягом 12 тижнів до початку лікування за допомогою сполук, композицій й способів,

розкритих у даному документі.

У деяких варіантах здійснення у пацієнта відсутні можливі альтернативні або супутні діагнози, які, на думку лікаря, могли б пояснити симптоми й ознаки HF у пацієнта (наприклад, анемія, гіпотиреоз).

5 У деяких варіантах здійснення у пацієнта індекс маси тіла не становить $> 50 \text{ кг/м}^2$.

У деяких варіантах здійснення у пацієнта відсутні первинна легенева гіпертензія, хронічна емболія легеневої артерії, тяжке захворювання легенів, у тому числі COPD (тобто за якого потрібна киснева терапія в домашніх умовах, постійна небулайзерна терапія або постійна терапія пероральними стероїдами або госпіталізація через загострення COPD, за якого потрібна штучна вентиляція легенів, протягом 12 місяців до початку лікування за допомогою сполук, композицій й способів, розкритих у даному документі).

У деяких варіантах здійснення у пацієнта не було раніше трансплантації серця або складного вродженого захворювання серця, і в нього не запланована серцева ресинхронізувальна терапія.

15 У деяких варіантах здійснення у пацієнта відсутня HF, обумовлена відомою інфільтративною кардіоміопатією (наприклад, амілоїдозом, саркоїдозом, лімфоною, ендоміокардіальним фіброзом), активним міокардитом, констриктивним перикардитом, тампонадою серця, відомою генетично обумовленою гіпертрофічною кардіоміопатією або обструктивною гіпертрофічною кардіоміопатією, аритмогенною кардіоміопатією/дисплазією
20 правого шлуночка (ARVC/D) або нескорегованою первинною клапанною вадою.

У деяких варіантах здійснення у пацієнта очікувана тривалість життя не становить менше 2 років внаслідок будь-якого стану, не пов'язаного з серцево-судинною системою, на підставі клінічного висновку лікаря.

25 У деяких варіантах здійснення у пацієнта відсутнє активне злоякісне новоутворення, у разі якого потрібне лікування (за винятком форм базальноклітинної або плоскоклітинної карциноми шкіри).

У деяких варіантах здійснення у пацієнта відсутнє гостре або хронічне захворювання печінки з тяжким порушенням функції печінки (наприклад, асцит, варикоз вен стравоходу, коагулопатія).

У деяких варіантах здійснення спосіб приводить до зниження показника часу до першого випадку смерті, обумовленої CV, у порівнянні з плацебо. У деяких варіантах здійснення спосіб приводить до зниження показника часу до першого випадку смерті, обумовленої CV, у порівнянні з плацебо у разі здійснення його додатково до стандарту надання медичної допомоги. У деяких варіантах здійснення спосіб приводить до зниження показника часу до першого випадку госпіталізації через HF у порівнянні з плацебо. У деяких варіантах здійснення спосіб приводить до зниження показника часу до першого випадку госпіталізації через HF у порівнянні з плацебо у разі здійснення його додатково до стандарту надання медичної допомоги. У деяких варіантах здійснення спосіб приводить до зниження показника часу до першого випадку екстреного візиту через HF у порівнянні з плацебо. У деяких варіантах здійснення спосіб приводить до зниження показника часу до першого випадку екстреного візиту через HF у порівнянні з плацебо у разі здійснення його додатково до стандарту надання медичної допомоги. У деяких варіантах здійснення екстрений візит через HF являє собою візит у відділення невідкладної медичної допомоги та/або амбулаторний візит. У деяких варіантах здійснення показник часу до першого випадку смерті, обумовленої CV, вимірюють у день 30 (± 7), 120 (± 7), 240 (± 7), 360 (± 7), 480 (± 14) та/або 600 (± 14). У деяких варіантах здійснення показник часу до першого випадку госпіталізації через HF вимірюють у день 30 (± 7), 120 (± 7), 240 (± 7), 360 (± 7), 480 (± 14) та/або 600 (± 14). У деяких варіантах здійснення показник часу до першого випадку екстреного візиту через HF вимірюють у день 30 (± 7), 120 (± 7), 240 (± 7), 360 (± 7), 480 (± 14) та/або 600 (± 14).

У деяких варіантах здійснення спосіб приводить до зниження загальної кількості випадків госпіталізації через HF і смерті, обумовленої CV, у порівнянні з плацебо. У деяких варіантах здійснення спосіб приводить до зниження загальної кількості випадків госпіталізації через HF і смерті, обумовленої CV, у порівнянні з плацебо у разі здійснення його додатково до стандарту надання медичної допомоги. У деяких варіантах здійснення загальна кількість випадків госпіталізації включає перший та/або повторні випадки госпіталізації. У деяких варіантах здійснення загальну кількість випадків госпіталізації через HF і смерті, обумовленої CV, вимірюють у день 30 (± 7), 120 (± 7), 240 (± 7), 360 (± 7), 480 (± 14) та/або 600 (± 14).

У деяких варіантах здійснення спосіб приводить до поліпшення результатів, повідомлюваних пацієнтами, вимірюваних за Канзаським опитувальником для хворих на кардіоміопатію (KCCQ) (тобто приводить до збільшення балу KCCQ). У деяких варіантах здійснення спосіб приводить до поліпшення результатів, повідомлюваних пацієнтами,

вимірюваних за KCCQ, у разі здійснення його додатково до стандарту надання медичної допомоги. У деяких варіантах здійснення спосіб приводить до поліпшення результатів, повідомлюваних пацієнтами, вимірюваних за KCCQ, у порівнянні з плацебо (тобто спричиняє більш значне збільшення або менш значне зменшення у порівнянні з плацебо). У деяких

5 варіантах здійснення спосіб приводить до поліпшення результатів, повідомлюваних пацієнтами, вимірюваних за KCCQ, у порівнянні з плацебо у разі здійснення його додатково до стандарту надання медичної допомоги. У деяких варіантах здійснення результати, повідомлювані пацієнтами, вимірювані за KCCQ, вимірюють у день 30 (± 7), 120 (± 7), 240 (± 7), 360 (± 7), 480 (± 14) та/або 600 (± 14).

10 У деяких варіантах здійснення спосіб приводить до поліпшення загального балу симптомів (TSS) в KCCQ у момент часу 8 місяців (тобто приводить до збільшення балу TSS). У деяких варіантах здійснення спосіб приводить до поліпшення TSS в KCCQ у момент часу 8 місяців у порівнянні з плацебо (тобто спричиняє більш значне збільшення або менш значне зменшення в порівнянні з плацебо). У деяких варіантах здійснення спосіб приводить до поліпшення TSS в

15 KCCQ у момент часу 8 місяців у порівнянні з плацебо у разі здійснення його додатково до стандарту надання медичної допомоги. У деяких варіантах здійснення TSS в KCCQ вимірюють у день 30 (± 7), 120 (± 7), 240 (± 7), 360 (± 7), 480 (± 14) та/або 600 (± 14).

У деяких варіантах здійснення спосіб приводить до поліпшення (тобто зниження) класу пацієнта за NYHA (наприклад, відбувається зниження з класу III до класу II за NYHA). У деяких

20 варіантах здійснення спосіб приводить до поліпшення класу пацієнта за NYHA у разі здійснення його додатково до стандарту надання медичної допомоги. У деяких варіантах здійснення спосіб приводить до поліпшення класу пацієнта за NYHA від вихідного рівня до моменту часу 8 місяців. У деяких варіантах здійснення спосіб приводить до поліпшення класу пацієнта за NYHA від вихідного рівня до моменту часу 8 місяців у разі здійснення його додатково до стандарту надання медичної допомоги. У деяких варіантах здійснення спосіб приводить до зниження частки пацієнтів із класом, що погіршився, за NYHA у порівнянні з плацебо (тобто спричиняє більш значне зниження або менш значне підвищення в порівнянні з плацебо). У деяких

25 варіантах здійснення спосіб приводить до зниження частки пацієнтів із класом, що погіршився, за NYHA відносно вихідного рівня в порівнянні з плацебо у разі здійснення його додатково до стандарту надання медичної допомоги. У деяких варіантах здійснення спосіб приводить до зниження частки пацієнтів із класом, що погіршився, за NYHA від вихідного рівня до моменту часу 8 місяців у порівнянні з плацебо. У деяких варіантах здійснення спосіб приводить до зниження частки пацієнтів із класом, що погіршився, за NYHA від вихідного рівня до моменту часу 8 місяців у порівнянні з плацебо у разі здійснення його додатково до стандарту надання медичної допомоги. У деяких варіантах здійснення клас пацієнта за NYHA вимірюють у день 30

30 (± 7), 120 (± 7), 240 (± 7), 360 (± 7), 480 (± 14) та/або 600 (± 14).

У деяких варіантах здійснення спосіб приводить до зниження показника часу до випадку смерті з будь-якої причини в порівнянні з плацебо. У деяких варіантах здійснення спосіб

40 приводить до зниження показника часу до випадку смерті з будь-якої причини в порівнянні з плацебо у разі здійснення його додатково до стандарту надання медичної допомоги. У деяких варіантах здійснення спосіб приводить до зниження показника часу до першого випадку госпіталізації з будь-якої причини в порівнянні з плацебо. У деяких варіантах здійснення спосіб приводить до зниження показника часу до першого випадку госпіталізації з будь-якої причини в порівнянні з плацебо у разі здійснення його додатково до стандарту надання медичної

45 допомоги. У деяких варіантах здійснення показник часу до випадку смерті з будь-якої причини вимірюють у день 30 (± 7), 120 (± 7), 240 (± 7), 360 (± 7), 480 (± 14) та/або 600 (± 14). У деяких варіантах здійснення показник часу до першого випадку госпіталізації з будь-якої причини вимірюють у день 30 (± 7), 120 (± 7), 240 (± 7), 360 (± 7), 480 (± 14) та/або 600 (± 14).

У деяких варіантах здійснення спосіб приводить до поліпшення стану здоров'я пацієнта, оцінюваного за допомогою п'ятикомпонентного п'ятирівневого опитувальника EuroQoL (EQ-5D-5L) (тобто приводить до збільшення балу EQ-5D-5L). У деяких варіантах здійснення спосіб

50 приводить до поліпшення стану здоров'я пацієнта, оцінюваного за допомогою EQ-5D-5L, у разі здійснення його додатково до стандарту надання медичної допомоги. У деяких варіантах здійснення спосіб приводить до поліпшення стану здоров'я, оцінюваного за допомогою EQ-5D-5L, у порівнянні з плацебо (тобто спричиняє більш значне збільшення або менш значне зменшення в порівнянні з плацебо). У деяких варіантах здійснення спосіб приводить до поліпшення стану здоров'я, оцінюваного за допомогою EQ-5D-5L, у порівнянні з плацебо у разі здійснення його додатково до стандарту надання медичної допомоги. У деяких варіантах здійснення стан здоров'я пацієнта, оцінюваний за допомогою EQ-5D-5L, вимірюють у день 30 (± 7), 120 (± 7), 240 (± 7), 360 (± 7), 480 (± 14) та/або 600 (± 14).

60

У деяких варіантах здійснення спосіб приводить до поліпшення стану здоров'я пацієнта, оцінюваного за допомогою опитувальника загальної оцінки тяжкості стану пацієнтом (PGIS) (тобто приводить до зменшення тяжкості симптомів). У деяких варіантах здійснення спосіб приводить до поліпшення стану здоров'я пацієнта, оцінюваного за допомогою опитувальника PGIS, у разі здійснення його додатково до стандарту надання медичної допомоги. У деяких варіантах здійснення спосіб приводить до поліпшення стану здоров'я, оцінюваного за допомогою опитувальника PGIS, у порівнянні з плацебо (тобто спричиняє більш значне зменшення або менш значне збільшення в порівнянні з плацебо). У деяких варіантах здійснення спосіб приводить до поліпшення стану здоров'я, оцінюваного за допомогою опитувальника PGIS, у порівнянні з плацебо у разі здійснення його додатково до стандарту надання медичної допомоги. У деяких варіантах здійснення стан здоров'я пацієнта, оцінюваний за допомогою опитувальника PGIS, вимірюють у день 30 (± 7), 120 (± 7), 240 (± 7), 360 (± 7), 480 (± 14) та/або 600 (± 14).

У деяких варіантах здійснення спосіб приводить до поліпшення (тобто зниження) систолічного ВР у пацієнта відносно вихідного рівня. У деяких варіантах здійснення спосіб приводить до поліпшення систолічного ВР відносно вихідного рівня у разі здійснення його додатково до стандарту надання медичної допомоги. У деяких варіантах здійснення спосіб приводить до поліпшення зміни систолічного ВР відносно вихідного рівня в порівнянні з плацебо (тобто спричиняє більш значне зниження або менш значне збільшення в порівнянні з плацебо). У деяких варіантах здійснення спосіб приводить до поліпшення зміни систолічного ВР відносно вихідного рівня в порівнянні з плацебо у разі здійснення його додатково до стандарту надання медичної допомоги. У деяких варіантах здійснення систолічний ВР у пацієнта вимірюють у день 30 (± 7), 120 (± 7), 240 (± 7), 360 (± 7), 480 (± 14) та/або 600 (± 14).

У деяких варіантах здійснення спосіб приводить до поліпшення (тобто зниження) ваги тіла пацієнта відносно вихідного рівня. У деяких варіантах здійснення спосіб приводить до зниження ваги тіла пацієнта відносно вихідного рівня у разі здійснення його додатково до стандарту надання медичної допомоги. У деяких варіантах здійснення спосіб приводить до поліпшення зміни ваги тіла відносно вихідного рівня в порівнянні з плацебо (тобто спричиняє більш значне зниження або менш значне збільшення в порівнянні з плацебо). У деяких варіантах здійснення спосіб приводить до поліпшення зміни ваги тіла відносно вихідного рівня в порівнянні з плацебо у разі здійснення його додатково до стандарту надання медичної допомоги. У деяких варіантах здійснення вагу тіла пацієнта вимірюють у день 30 (± 7), 120 (± 7), 240 (± 7), 360 (± 7), 480 (± 14) та/або 600 (± 14).

У деяких варіантах здійснення спосіб не приводить до зниження рівня eGFR у пацієнта відносно вихідного рівня. У деяких варіантах здійснення спосіб не приводить до зниження рівня eGFR у пацієнта відносно вихідного рівня у разі здійснення його додатково до стандарту надання медичної допомоги. У деяких варіантах здійснення спосіб приводить до поліпшення зміни рівня eGFR відносно вихідного рівня в порівнянні з плацебо (тобто спричиняє більш значне збільшення або менш значне зменшення в порівнянні з плацебо). У деяких варіантах здійснення спосіб приводить до поліпшення зміни рівня eGFR відносно вихідного рівня в порівнянні з плацебо у разі здійснення його додатково до стандарту надання медичної допомоги. У деяких варіантах здійснення рівень eGFR у пацієнта вимірюють у день 30 (± 7), 120 (± 7), 240 (± 7), 360 (± 7), 480 (± 14) та/або 600 (± 14).

У деяких варіантах здійснення спосіб приводить до поліпшення (тобто збільшення) клінічного сумарного балу (тобто суми балу загальних симптомів і балу фізичного функціонування), загального сумарного балу (тобто суми балу загальних симптомів, балу фізичного функціонування, балу соціальних обмежень і балу якості життя), TSS та/або балу якості життя (QoL) за KCCQ у пацієнта. У деяких варіантах здійснення спосіб приводить до поліпшення клінічного сумарного балу, загального сумарного балу, TSS та/або балу QoL за KCCQ у пацієнта у разі здійснення його додатково до стандарту надання медичної допомоги. У деяких варіантах здійснення спосіб приводить до поліпшення клінічного сумарного балу, загального сумарного балу, TSS та/або балу QoL за KCCQ у порівнянні з плацебо. У деяких варіантах здійснення спосіб приводить до поліпшення клінічного сумарного балу, загального сумарного балу, TSS та/або балу QoL за KCCQ у порівнянні з плацебо у разі здійснення його додатково до стандарту надання медичної допомоги. У деяких варіантах здійснення клінічний сумарний бал, загальний сумарний бал, TSS та/або бал QoL за KCCQ вимірюють у день 30 (± 7), 120 (± 7), 240 (± 7), 360 (± 7), 480 (± 14) та/або 600 (± 14).

У деяких варіантах здійснення стандарт надання медичної допомоги включає лікування для контролю супутніх патологічних процесів та/або види лікування для зниження сукупної кількості випадків смерті, обумовленої CV, і подій, обумовлених серцевою недостатністю. У деяких

варіантах здійснення події, обумовлені серцевою недостатністю, вибрані з госпіталізації через HF та/або екстрених візитів через HF. У деяких варіантах здійснення стандарт надання медичної допомоги включає контроль кров'яного тиску, частоти серцевих скорочень, об'єму крові й ішемії міокарда. У деяких варіантах здійснення стандарт надання медичної допомоги змінюється під час курсу лікування.

Усі публікації, патенти й опубліковані заявки на патент, згадані в даній заявці, спеціально включені в даний документ за допомогою посилання.

Терміни "здійснення лікування", або "лікування", або "лікувати" стосуються терапевтичних заходів, за допомогою яких здійснюють лікування, сповільнення, ослаблення симптомів та/або зупинку прогресування діагностованого патологічного захворювання, стану або порушення. Лікування не обов'язково повинно приводити до повноговиліковування стану; цей термін охоплює часткове інгібування або ослаблення стану, який піддають лікуванню.

Терміни "попереджувальний", або "попередження", або "попереджувати" стосуються профілактичних або превентивних заходів, які приводять до попередження та/або інгібування, ослаблення та/або зменшення ймовірності виникнення розвитку цільового патологічного захворювання, порушення або стану щонайменше одним статистичним, біологічним та/або клінічно значимим способом.

Застосовуваний у даному документі термін "приблизно" означає в межах 20 %, як, наприклад, у межах 10 %, а також, наприклад, у межах 5 %, від зазначеного значення або діапазону.

Термін "або" використовується в даному документі як такий, що передбачає "та/або" і використовується взаємозамінно з ним, якщо контекст явно не вказує на інше.

Термін "HFpEF", використовуваний у даному документі, стосується серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду, де EF > 40 % і наявні ознаки структурного захворювання серця.

Використовуваний у даному документі термін "пацієнт, у якого відсутній діабет" стосується пацієнта, у якого відсутній документально підтверджений цукровий діабет 1 типу або 2 типу до початку лікування за допомогою сполук, композиції й способів, розкритих у даному документі.

Використовуваний у даному документі термін "інший терапевтичний засіб" стосується терапевтичного засобу, відмінного від щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули (I) та проліків на їхній основі.

Використовуваний у даному документі термін "естерні проліки" включає естери й карбонати, які можуть перетворюватися, наприклад, у фізіологічних умовах або шляхом сольволізу, у дапагліфлозин. Таким чином, термін "естерні проліки" включає метаболічні попередники дапагліфлозину, які є фармацевтично прийнятними. Термін "естерні проліки" також включає ковалентно зв'язані носії, які вивільняють дапагліфлозин *in vivo*, коли такі проліки вводять пацієнту. Необмежувальні приклади естерних проліків включають естери й карбонати, що утворюються за допомогою реакції однієї або декількох гідроксильних груп дапагліфлозину з алкіл-, алкокси- або арилзаміщеними ацилювальними засобами з використанням процедур, відомих фахівцям у даній галузі, для одержання ацетатів, півалатів, метилкарбонатів, бензоатів тощо.

Різні форми проліків відомі з рівня техніки. Щодо прикладів таких похідних проліків див. (1) Design of Prodrugs, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) та Methods in Enzymology, Vol. 42, p. 309-396, edited by K. Widder, et al. (Academic Press, 1985); (2) A Textbook of Drug Design and Development, edited by Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard, Chapter 5 "Design and Application of Prodrugs", H. Bundgaard, p. 113-191 (1991); (3) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992); (4) H. Bundgaard, et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988); та (5) N. Kakeya, et al., Chem Pharm Bull, 32, 692 (1984).

У деяких варіантах здійснення щонайменше один інший терапевтичний засіб вводять до щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули (I) та проліків на їхній основі, після неї або одночасно з нею. У деяких варіантах здійснення щонайменше один інший терапевтичний засіб вводять до щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули (I) та проліків на їхній основі. У деяких варіантах здійснення щонайменше один інший терапевтичний засіб вводять після щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули (I) та проліків на їхній основі. У деяких варіантах здійснення щонайменше один інший терапевтичний засіб вводять одночасно з щонайменше однією сполукою, вибраною зі сполук формули (I) та проліків на їхній основі.

Ефективність сполук за даним винаходом під час лікування та/або попередження HFpEF та/або захворювань, порушень та/або станів, асоційованих з нею, може легко визначити фахівець звичайної кваліфікації у відповідній галузі. Визначення й корегування придатного режиму введення доз (наприклад, корегування кількості сполуки на дозу та/або кількості доз і частоти введення доз) також може легко виконати фахівець звичайної кваліфікації у відповідній

галузі. Один зі способів діагностики, у тому числі фізичне обстеження, оцінку і моніторинг клінічних симптомів, а також виконання аналітичних тестів і способів, описаних у даному документі, або будь-яку їхню комбінацію можна застосовувати для моніторингу стану здоров'я пацієнта.

5 Ефективна кількість або терапевтично ефективна кількість стосується кількості щонайменше однієї сполуки за даним винаходом або фармацевтичної композиції, що містить щонайменше одну таку сполуку, яка у разі введення пацієнту як однократної дози або як частини серії доз є ефективною під час одержання щонайменше одного терапевтичного ефекту. Оптимальні дози зазвичай можна визначати з використанням експериментальних моделей та/або клінічних випробувань. Планування і проведення доклінічних і клінічних досліджень для кожного з терапевтичних засобів (у тому числі у разі введення для досягнення профілактичного сприятливого ефекту), описаних у даному документі, повною мірою перебуває в компетенції фахівця звичайної кваліфікації у відповідній галузі. Оптимальна доза терапевтичного засобу може залежати від маси тіла, ваги та/або об'єму крові пацієнта. У пацієнтів зазвичай можуть здійснювати моніторинг терапевтичної ефективності з використанням аналізів, що підходять для захворювання, порушення та/або стану, які підлягають лікуванню або попередженню, при цьому дані аналізи будуть знайомі фахівцям звичайної кваліфікації в даній галузі й описані в даному документі. Моніторинг рівня сполуки, що вводиться пацієнту, можна здійснювати шляхом визначення рівня сполуки (або метаболіту сполуки) у біологічній рідині, наприклад у крові, фракції крові (наприклад, сироватці крові) та/або в сечі, та/або в іншому біологічному зразку від пацієнта. Будь-який спосіб, застосований на практиці у даній галузі для виявлення сполуки або її метаболіту, можна застосовувати для вимірювання рівня сполуки під час виконання режиму терапії.

Доза сполуки, описаної в даному документі, може залежати від стану пацієнта, тобто стадії захворювання, тяжкості симптомів, спричинених захворюванням, загального стану здоров'я, а також віку, статі і ваги та інших факторів, очевидних для фахівця середньої кваліфікації в галузі медицини. Аналогічно, дозу терапевтичного засобу для лікування захворювання, порушення та/або стану можна визначити відповідно до параметрів, зрозумілих для фахівця середньої кваліфікації в галузі медицини.

У деяких варіантах здійснення щонайменше одну сполуку, вибрану зі сполук формули (I) та проліків на їхній основі, уводять у дозі, еквівалентній від приблизно 1 до приблизно 1000 мг/день дапагліфлозину. У деяких варіантах здійснення щонайменше одну сполуку, вибрану зі сполук формули (I) та проліків на їхній основі, уводять у дозі, еквівалентній від приблизно 0,5 до приблизно 200 мг/день дапагліфлозину. У деяких варіантах здійснення щонайменше одну сполуку, вибрану зі сполук формули (I) та проліків на їхній основі, уводять у дозі, еквівалентній від приблизно 2 до приблизно 400 мг/день дапагліфлозину. У деяких варіантах здійснення щонайменше одну сполуку, вибрану зі сполук формули (I) та проліків на їхній основі, уводять у дозі, еквівалентній від приблизно 1 до приблизно 100 мг/день дапагліфлозину. У деяких варіантах здійснення щонайменше одну сполуку, вибрану зі сполук формули (I) та проліків на їхній основі, уводять у дозі, еквівалентній від приблизно 2,5 до приблизно 75 мг/день дапагліфлозину. У деяких варіантах здійснення щонайменше одну сполуку, вибрану зі сполук формули (I) та проліків на їхній основі, уводять у дозі, еквівалентній від приблизно 2,5 до приблизно 50 мг/день дапагліфлозину. У деяких варіантах здійснення щонайменше одну сполуку, вибрану зі сполук формули (I) та проліків на їхній основі, уводять у дозі, еквівалентній від приблизно 1 до приблизно 50 мг/день дапагліфлозину. У деяких варіантах здійснення щонайменше одну сполуку, вибрану зі сполук формули (I) та проліків на їхній основі, уводять у дозі, еквівалентній від приблизно 1 до приблизно 20 мг/день дапагліфлозину. У деяких варіантах здійснення щонайменше одну сполуку, вибрану зі сполук формули (I) та проліків на їхній основі, уводять у дозі, еквівалентній від приблизно 2,5 до приблизно 20 мг/день дапагліфлозину. У деяких варіантах здійснення щонайменше одну сполуку, вибрану зі сполук формули (I) та проліків на їхній основі, уводять у дозі, еквівалентній від приблизно 2,5 до приблизно 10 мг/день дапагліфлозину. У деяких варіантах здійснення щонайменше одну сполуку, вибрану зі сполук формули (I) та проліків на їхній основі, уводять у дозі, еквівалентній від приблизно 10 мг/день дапагліфлозину. У деяких варіантах здійснення щонайменше одну сполуку, вибрану зі сполук формули (I) та проліків на їхній основі, уводять у дозі, еквівалентній від приблизно 5 мг/день дапагліфлозину. У деяких варіантах здійснення щонайменше одну сполуку, вибрану зі сполук формули (I) та проліків на їхній основі, уводять у дозі, еквівалентній від приблизно 2,5 мг/день дапагліфлозину.

У деяких варіантах здійснення фармацевтична композиція містить щонайменше одну сполуку, вибрану зі сполук формули (I) та проліків на їхній основі, у ваговому співвідношенні зі

щонайменше одним іншим терапевтичним засобом у діапазоні від приблизно 0,01:1 до приблизно 300:1. У деяких варіантах здійснення фармацевтична композиція містить щонайменше одну сполуку, вибрану зі сполук формули (I) та проліків на їхній основі, у ваговому співвідношенні зі щонайменше одним іншим терапевтичним засобом у діапазоні від 0,1:1 до 200:1. У деяких варіантах здійснення фармацевтична композиція містить щонайменше одну сполуку, вибрану зі сполук формули (I) та проліків на їхній основі, у ваговому співвідношенні зі щонайменше одним іншим терапевтичним засобом у діапазоні від приблизно 0,2:1 до приблизно 100:1.

У деяких варіантах здійснення вагове співвідношення для комбінації зі щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули (I) та проліків на їхній основі, і щонайменше одного іншого терапевтичного засобу перебуває в діапазоні від приблизно 0,01:1 до приблизно 300:1. У деяких варіантах здійснення вагове співвідношення для комбінації зі щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули (I) та проліків на їхній основі, і щонайменше одного іншого терапевтичного засобу перебуває в діапазоні від приблизно 0,1:1 до приблизно 200:1. У деяких варіантах здійснення вагове співвідношення для комбінації зі щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули (I) та проліків на їхній основі, і щонайменше одного іншого терапевтичного засобу перебуває в діапазоні від приблизно 0,2:1 до приблизно 100:1.

Фармацевтичні композиції можна вводити будь-яким способом, придатним для захворювання, порушення та/або стану, які підлягають лікуванню, що визначається фахівцями середньої кваліфікації в галузі медицини. Відповідна доза й придатна тривалість і частота введення будуть визначатися такими факторами, як обговорювані в даному документі, у тому числі станом пацієнта, типом і тяжкістю захворювання пацієнта, конкретною формою активного інгредієнта й способом уведення. Як правило, за належної дози (або ефективної дози) і режиму лікування композиція(композиції), описана(описані) в даному документі, представлена(представлені) в кількості, достатній для забезпечення терапевтичного та/або профілактичного сприятливого ефекту (наприклад, покращеного клінічного результату, такого як частіші повні або часткові ремісії або триваліша виживаність без ознак захворювання та/або загальна виживаність, або зменшення тяжкості симптомів, або інших сприятливих ефектів, докладно описаних вище).

Фармацевтичну композицію можна скласти з використанням традиційних твердих або рідких основ, розріджувачів і фармацевтичних добавок залежно від способу бажаного введення. Фармацевтичні композиції можна вводити різними шляхами, у тому числі, наприклад, перорально, у формі таблеток, капсул, гранул, порошків тощо, парентерально, у формі ін'єкційних препаратів, інтраназально, ректально й трансдермально у формі пластирів, наприклад.

Вищезгадані лікарські форми можуть також містити необхідний фізіологічно прийнятний носій (тобто нетоксичний, інертний твердий, напівтвердий або рідкий заповнювач, розріджувач, інкапсулюючий матеріал або допоміжну речовину для складу будь-якого типу), наповнювач, змащувальну речовину, буфер, антибактеріальний засіб, засіб, що створює об'єм (такий як маніт), допоміжний засіб тощо.

Деякими прикладами матеріалів, які можуть служити фармацевтично прийнятними носіями, є цукри, такі як лактоза, глюкоза й сахароза; крохмалі, такі як кукурудзяний крохмаль і картопляний крохмаль; целюлоза й її похідні, такі як натрій-карбоксиметилцелюлоза, етилцелюлоза й ацетилцелюлоза; порошкоподібний трагакант; солод; желатин; тальк; наповнювачі, такі як масло какао й воски для супозиторіїв; олії, такі як арахісова олія, бавовняна олія, сафлорова олія, кунжутна олія, оливкова олія, кукурудзяна олія й соєва олія; гліколі, такі як пропіленгліколь; естери, такі як етилолеат і етиллаурат; агар; буферні засоби, такі як гідроксид магнію й гідроксид алюмінію; альгінова кислота; апірогенна вода; ізотонічний сольовий розчин; розчин Рінгера; етиловий спирт і фосфатні буферні розчини, а також інші нетоксичні сумісні змащувальні речовини, такі як лаурилсульфат натрію й стеарат магнію; барвники; розділювальні засоби; засоби для нанесення покриття; підсолоджувачі, ароматизатори й віддушки; консерванти й антиоксиданти.

Приклади придатних водних і неводних носіїв, розріджувачів, розчинників або основ включають воду, етанол, поліоли (пропіленгліколь, поліетиленгліколь, гліцерин тощо), їхні придатні суміші, рослинні олії (такі як оливкова олія) й органічні естери для ін'єкцій, наприклад, етилолеат. Належну текучість можна підтримувати, наприклад, шляхом застосування покриття, такого як лецитин, шляхом підтримки необхідного розміру частинок у випадку дисперсій і шляхом застосування поверхнево-активних речовин.

Приклади допоміжних засобів включають консервувальні засоби, змочувальні засоби, емульгувальні засоби, диспергувальні засоби, суспендувальні засоби, підсолоджувачі,

ароматизатори й віддушки. Запобігання впливу мікроорганізмів можна забезпечувати за допомогою різних антибактеріальних і протигрибкових засобів, наприклад, парабенів, хлорбутанолу, фенолу, сорбінової кислоти тощо. Також може бути бажано включати ізотонічні засоби, наприклад, цукри, хлорид натрію тощо. Пролонговане усмоктування ін'єкційних

5 фармацевтичних форм може забезпечуватися за допомогою застосування засобів, які сповільнюють усмоктування, наприклад, моностеарату алюмінію й желатину. Суспендувальні засоби включають, наприклад, етоксильовані ізостеарилові спирти, поліоксиетиленові естери сорбіту й сорбітану, мікрокристалічну целюлозу, метагідроксид алюмінію, бентоніт, агар-агар, трагакант і їх суміші.

10 Різні фармацевтичні композиції, використовувані в способах за даним винаходом, можуть необов'язково містити один або декілька заповнювачів або наповнювачів у кількості, що перебуває в діапазоні від приблизно 0 % до приблизно 90 % за вагою та у деяких варіантах здійснення від приблизно 1 % до приблизно 80 % за вагою. Приклади придатних заповнювачів або наповнювачів включають без обмеження лактозу, цукор, кукурудзяний крохмаль, модифікований кукурудзяний крохмаль, маніт, сорбіт, неорганічні солі, такі як карбонат кальцію, і похідні целюлози, такі як деревна целюлоза й мікрокристалічна целюлоза.

15 Одна або декілька зв'язувальних речовин можуть бути присутніми додатково до заповнювачів або замість них у кількості, що перебуває в діапазоні від приблизно 0 % до приблизно 35 %. У деяких варіантах здійснення зв'язувальні речовини присутні в кількості від приблизно 0,5 % до приблизно 30 % за вагою композиції. Приклади придатних зв'язувальних речовин включають полівінілпіролідон (з молекулярною масою, що перебуває в діапазоні від приблизно 5000 до приблизно 80000 і в деяких варіантах здійснення приблизно 40000), лактозу, крохмалі, наприклад, кукурудзяний крохмаль, модифікований кукурудзяний крохмаль, цукри, аравійську камедь тощо, а також воскову зв'язувальну речовину в тонкоподрібненій формі

20 (менше 500 мікрон), таку як карнаубський віск, парафін, спермацет, поліетилени й мікрокристалічний віск.

У деяких варіантах здійснення фармацевтична композиція представлена у формі таблетки, де таблетка містить одну або декілька змащувальних речовин для таблетування в кількості, що перебуває в діапазоні від приблизно 0,2 % до приблизно 8 % за вагою композиції. У деяких

25 варіантах здійснення змащувальна(змащувальні) речовина(речовини) для таблетування присутня(присутні) в кількості, що перебуває в діапазоні від приблизно 0,5 % до приблизно 2 % за вагою композиції. Приклади придатних змащувальних речовин для таблетування включають без обмеження стеарат магнію, стеаринову кислоту, пальмітинову кислоту, стеарат кальцію, тальк, карнаубський віск тощо. Необов'язково можуть бути присутніми інші інгредієнти, у тому числі, наприклад, консерванти, стабілізатори, барвники, антиадгезиви й стабілізатори потоку

30 або речовини, що сприяють ковзанню, на основі окису кремнію, такі як діоксид кремнію марки Syloid.

У деяких варіантах здійснення фармацевтична композиція представлена у формі таблетки, де таблетка містить шар покриття, який може становити від приблизно 0 % до приблизно 15 %

35 за вагою таблетованої композиції. Шар покриття може містити будь-які традиційні склади покриттів, які можуть містити, наприклад, один або декілька плівкоутворювачів або зв'язувальних речовин та/або один або декілька пластифікаторів. Приклади придатних плівкоутворювачів або зв'язувальних речовин включають без обмеження гідрофільні полімери, такі як гідроксипропілметилцелюлоза, гідрофобні полімери, такі як естери метакрилової кислоти, нейтральні полімери, етилцелюлозу, ацетилцелюлозу, співполімери полівінілового спирту й малеїнового ангідриду, полімери β -пінену, гліцериліві естери деревних смол тощо. Приклади придатних пластифікаторів включають без обмеження триетилцитрат, діетилфталат, пропіленгліколь, гліцерин, бутилфталат, рицинову олію тощо. Як серцевини таблеток, так і склади покриттів можуть містити алюмінієві лаки для надання кольору.

40 У деяких варіантах здійснення фармацевтична композиція представлена у формі таблетки, у якій плівкоутворювачі нанесені на таблетку із системи розчинників, що містить один або декілька розчинників, у тому числі воду, спирти, такі як метиловий спирт, етиловий спирт й ізопропіловий спирт, кетони, такі як ацетон й етилметилкетон, хлоровані вуглеводні, такі як метиленхлорид, дихлоретан і 1,1,1-трихлоретан.

45 У деяких варіантах здійснення фармацевтична композиція представлена у формі таблетки, де барвник нанесений разом з композиціями плівкоутворювача, пластифікатора й розчинника.

У деяких варіантах здійснення фармацевтичну композицію для застосування в способах за даним винаходом у формі таблетки можна одержати за допомогою способу, що включає стадії:

- 50 а) змішування неактивних інгредієнтів із щонайменше однією сполукою формули (I);
- 55 б) складання гранул;

- c) висушування та/або просівання гранул;
- d) змішування гранул і
- e) таблетування суміші, одержаної на (d), з одержанням таблеток.

У деяких варіантах здійснення на стадії a) способу використовують обладнання для ударного змішування або розмелювання та/або сортування за розміром. У деяких варіантах здійснення гранули на стадії b) способу складають шляхом сухої грануляції, вологої грануляції або прямого пресування. У деяких варіантах здійснення гранули складають шляхом сухої грануляції. У деяких варіантах здійснення гранули на стадії d) способу змішують із добавкою для таблетування або змащувальною речовиною й заповнювачем.

У деяких варіантах здійснення фармацевтичну композицію у формі капсули можна одержати за допомогою способу, що включає стадії:

- a) змішування неактивних інгредієнтів із щонайменше однією сполукою формули (I) із застосуванням комбінації способів змішування й розмелювання;
- b) складання гранул;
- c) висушування та/або просівання гранул і
- d) завантаження гранул у капсули.

У деяких варіантах здійснення на стадії a) способу використовують обладнання для ударного розмелювання або змішування та/або сортування за розміром. У деяких варіантах здійснення гранули на стадії b) способу складають шляхом сухої грануляції, вологої грануляції або прямого пресування. У деяких варіантах здійснення гранули складають шляхом сухої грануляції.

У деяких варіантах здійснення фармацевтична композиція також може містити допоміжні засоби, такі як консерванти, змочувальні засоби, емульгуювальні засоби й диспергувальні засоби. Запобігання впливу мікроорганізмів можна забезпечувати шляхом включення різних антибактеріальних і протигрибкових засобів, наприклад, парабену, хлорбутанолу, фенолу, сорбінової кислоти тощо. Також може бути бажано включати ізотонічні засоби, такі як цукри, хлорид натрію тощо. Пролонговане усмоктування ін'єкційних фармацевтичних форм може забезпечуватися за допомогою включення засобів, які сповільнюють усмоктування, таких як моностеарат алюмінію й желатин.

У деяких варіантах здійснення бажано сповільнити усмоктування лікарського засобу у разі підшкірної або внутрішньом'язової ін'єкції. У деяких варіантах здійснення це досягається завдяки використанню рідкої суспензії кристалічного або аморфного матеріалу з поганою розчинністю у воді. Швидкість усмоктування лікарського засобу, таким чином, залежить від швидкості його розчинення, яка, у свою чергу, може залежати від розміру кристалів і кристалічної форми. У деяких варіантах здійснення сповільнене усмоктування досягається шляхом розчинення або суспендування лікарського засобу в масляній основі.

У деяких варіантах здійснення фармацевтична композиція представлена в ін'єкційній депо-формі. У деяких варіантах здійснення ін'єкційна депо-форма містить мікрокапсульні матриці лікарського засобу у біорозкладаних полімерах, таких як полілактид/полігліколід. Залежно від співвідношення лікарського засобу й полімеру й природи конкретного використовуваного полімеру можна контролювати швидкість вивільнення лікарського засобу. Приклади інших біорозкладаних полімерів, придатних для застосування в даному документі, включають полі(ортоестери) і полі(ангідриди). У деяких варіантах здійснення ін'єкційні депо-склади одержують шляхом захоплення лікарського засобу в ліпосоми або мікроемульсії, які сумісні із тканинами організму.

У деяких варіантах здійснення фармацевтична композиція являє собою склад для ін'єкцій, де склад для ін'єкцій можна стерилізувати, наприклад, шляхом фільтрації через фільтр, що затримує бактерії, або шляхом включення до складу стерилізувальних засобів у формі стерильних твердих композицій, які можна розчинити або диспергувати у стерильній воді або іншому стерильному середовищі для ін'єкцій безпосередньо перед застосуванням.

У деяких варіантах здійснення фармацевтична композиція являє собою тверду лікарську форму, придатну для перорального введення. Тверді лікарські форми для перорального введення включають капсули, таблетки, пігулки, порошки й гранули. У деяких варіантах здійснення щонайменше одна сполука, вибрана зі сполук формули (I) та проліків на їхній основі, змішана із щонайменше одним інертним фармацевтично прийнятним наповнювачем або носієм, таким як цитрат натрію або фосфат дикальцію, та/або a) наповнювачами або сухими розріджувачами, такими як крохмалі, лактоза, сахароза, глюкоза, маніт і кремнієва кислота; b) зв'язувальними засобами, такими як карбоксиметилцелюлоза, альгірати, желатин, полівінілпіролідон, сахароза й аравійська камедь; c) зволожувальними засобами, такими як гліцерин; d) розпушувачами, такими як агар-агар, карбонат кальцію, картопляний або

маніоковий крохмаль, альгінова кислота, деякі силікати й карбонат натрію; е) засобами для сповільнення розчинення, такими як парафін; ф) прискорювачами усмоктування, такими як сполуки четвертинного амонію; г) змочувальними засобами, такими як, наприклад, цетиловий спирт і гліцеринмоностеарат; h) поглиначами, такими як каолінова й бентонітова глина, та/або і) змачувальними речовинами, такими як тальк, стеарат кальцію, стеарат магнію, тверді поліетиленгліколі, лаурилсульфат натрію й їх суміші. У деяких варіантах здійснення лікарська форма може також містити буферні засоби.

Тверді композиції подібного типу також можна використовувати як заповнювачі у м'яких і твердих заповнених желатинових капсулах, використовуючи такі наповнювачі, як лактоза або молочний цукор, а також високомолекулярні поліетиленгліколі тощо.

У деяких варіантах здійснення таблетки, драже, капсули, пігулки й гранули можна одержувати з покриттями й оболонками, такими як ентросоліюбильні покриття й інші покриття, добре відомі в галузі складання фармацевтичних складів. Вони можуть необов'язково містити засоби для затемнення й можуть також мати такий склад, за якого вони вивільняють активний(активні) інгредієнт(інгредієнти) тільки або переважно в певній частині кишкового тракту, необов'язково сповільненим способом. Приклади композицій для заливання, які можна застосовувати, включають полімерні речовини й воски.

У деяких варіантах здійснення щонайменше одна сполука, вибрана зі сполук формули (I) та проліків на їхній основі, може перебувати в мікроінкапсульованій формі, якщо необхідно, з одним або декількома вищезгаданими наповнювачами.

У деяких варіантах здійснення фармацевтична композиція може перебувати в рідкій лікарській формі, придатній для перорального введення, що включає фармацевтично прийнятні емульсії, розчини, суспензії, сиропи й настоянки. У деяких варіантах здійснення рідка лікарська форма може містити інертні розріджувачі, зазвичай застосовувані в даній галузі техніки, такі як, наприклад, вода або інші розчинники, соліюбілізувальні засоби й емульгатори, такі як етиловий спирт, ізопропіловий спирт, етилкарбонат, етилацетат, бензиловий спирт, бензилбензоат, пропіленгліколь, 1,3-бутиленгліколь, диметилформамід, олії (зокрема, бавовняна олія, олія земляного горіха, кукурудзяна олія, олія з зародків пшениці, оливкова, рицинова й кунжутна олії), гліцерин, тетрагідрофурфуриловий спирт, поліетиленгліколі й естери жирних кислот і сорбітану й їх суміші.

У наступних прикладах представлені ілюстративні варіанти здійснення даного винаходу. Фахівцеві звичайної кваліфікації в даній галузі буде відома безліч модифікацій й видозмін, які можна виконати без зміни сутності або обсягу даного винаходу. Такі модифікації й видозміни охоплюються обсягом даного винаходу. Наведені приклади жодним чином не обмежують даний винахід.

ПРИКЛАД ПРИКЛАД 1

Подвійне сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження фази III для оцінки ефекту дапагліфлозину щодо зниження кількості випадків смерті, обумовленої CV, або погіршення серцевої недостатності в пацієнтів із серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду (HFrEF)

План дослідження: загальний план

Це міжнародне багаточентрове кероване подіями рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження в паралельних групах у пацієнтів з HFrEF, в якому оцінюють ефект 10 мг дапагліфлозину в порівнянні з плацебо, що дається один раз на день на додачу до терапії, що є базовим регіональним стандартом надання медичної допомоги, яка включає види лікування для контролю супутніх патологічних процесів, щодо зниження сукупної кількості випадків смерті, обумовленої CV, або подій, обумовлених серцевою недостатністю.

Дорослі пацієнти з HFrEF (визначеної для цілей даного дослідження як LVEF > 40 % і наявність ознак структурного захворювання серця) у віці ≥ 40 років і з класом II-IV за NYHA (див. додаток А), які відповідають критеріям включення й не відповідають жодному з критеріїв виключення, будуть рандомізовані в співвідношенні 1:1 для отримання або 10 мг дапагліфлозину, або плацебо. Рандомізоване лікування буде почато якомога швидше й протягом 24 годин після рандомізації. Пацієнти будуть включатися в дослідження до досягнення цільового показника, що становить приблизно 4700 рандомізованих пацієнтів.

Процедури завершення дослідження будуть ініціюватися, коли згідно з прогнозами відбудеться досягнення попередньо визначеної кількості первинних кінцевих точок (n=844), тобто на дату цензурування в первинному аналізі (PACD). У пацієнтів буде запланований візит завершення дослідження (SCV) протягом 6 тижнів після PACD. Тривалість дослідження й кількість пацієнтів можна змінити, якщо показник рандомізації або частота подій відрізняються

від очікуваних. Дослідження можна припинити достроково.

Будуть зібрані дані про характеристики на вихідному рівні, в кінцевих точках і АЕ.

План дослідження: наукове обґрунтування плану дослідження

Це рандомізоване багатоцентрове подвійне сліпе дослідження в паралельних групах.

5 Цільова популяція включає дорослих (у віці ≥ 40 років) пацієнтів чоловічої й жіночої статі з HFpEF, які визначені в цьому дослідженні як індивідууми зі встановленим діагнозом серцевої недостатності й LVEF $> 40\%$ і структурним захворюванням серця, які відповідають граничним значенням рівня натрійуретичного пептиду. Пацієнти будуть являти собою амбулаторних пацієнтів або будуть включені в дослідження й рандомізовані під час госпіталізації з причини серцевої недостатності або протягом 21 дня з моменту виписки після госпіталізації з причини серцевої недостатності (підгостра підгрупа).

10 У досліджувану популяцію будуть включені як пацієнти з T2D, так і пацієнти без нього. Включення в дослідження може обмежуватися залежно від частки пацієнтів з T2D/ без T2D, у певних категоріях LVEF, у кожному класі за NYHA, з фібриляцією передсердь/ без фібриляції передсердь, рандомізованих під час госпіталізації з причини HF або незабаром після її завершення (підгостра підгрупа) і географічного регіону.

15 Контрольна група буде отримувати плацебо. Усі пацієнти будуть отримувати лікування відповідно до місцевих настанов з лікування, що є стандартом надання медичної допомоги для пацієнтів з HFpEF, із зосередженням уваги на лікуванні симптомів HF (наприклад, діуретиками) і супутніх патологічних процесів (у тому числі лікуванні високого кров'яного тиску, ішемічної хвороби серця, фібриляції передсердь).

20 У досліджувану популяцію будуть включати пацієнтів з рівнем eGFR, що становить ≥ 25 мл/хв./1,73 м² (формула СКД-EPI).

25 Первинні кінцеві точки ефективності дослідження являють собою підтверджену смерть, обумовлену CV, і події, обумовлені HF (госпіталізація з причини HF або екстрений візит з причини HF). Події, обумовлені серцевою недостатністю, включають як госпіталізації з причини HF, так і незаплановані візити з причини HF, у разі яких потрібне екстрене лікування, незалежно від того, чи призводить загострення HF до госпіталізації (згідно з визначеннями CDISC; Hicks et al., Draft Definitions for CDISC, August 20, 2014; Hicks et al., J Am Coll Cardiol, 71:1021-34 (2018)).

30 Хоча смерть, обумовлена CV, і госпіталізація з причини HF важливі для пацієнтів і систем охорони здоров'я, вплив HF на симптоми й фізичне/соціальне функціонування пацієнтів також може бути важливим. Для оцінки ефектів лікування щодо цих аспектів впливу HF автори даного винаходу будуть використовувати Канзаський опитувальник для хворих на кардіоміопатію (KCCQ) — специфічний для захворювання критерій результатів, повідомлюваних пацієнтами (PRO), розроблений для пацієнтів із хронічною HF. Як було показано, KCCQ є діючим, надійним і ефективним критерієм для пацієнтів з HF (Greene et al., JAMA Cardiol., 3(3):252-59 (2018); Spertus et al., J Am Heart, 150(4):707-15 (2005)).

35 План дослідження: обґрунтування дози

40 Доза 10 мг дапагліфлозину характеризується добре вивченим профілем ефективності й безпеки в програмі клінічної розробки T2D і є рекомендованою дозою в більшості країн в усьому світі.

Досліджувана популяція

45 У цьому протоколі "включені" у дослідження пацієнти визначаються як ті, хто підписав форму інформованої згоди (ICF) і отримав електронний код. "Рандомізовані" пацієнти визначаються як пацієнти, які проходять рандомізацію й отримують рандомізаційний код.

Пацієнти відповідають вимогам до рандомізації в дослідженні тільки в тому випадку, якщо застосовні всі наступні критерії включення, і не є застосовним жоден з наступних критеріїв виключення. Пацієнти, включені в дослідження, які з будь-якої причини не були рандомізовані, вважаються такими, що не пройшли скринінг.

50 Досліджувана популяція: критерії включення

Суб'єкти відповідають вимогам до рандомізації в дослідженні тільки в тому випадку, якщо застосовні всі наступні критерії включення, і не є застосовним жоден з наступних критеріїв виключення.

55 1. Надання підписаної інформованої згоди на проведення будь-яких процедур, пов'язаних з дослідженням.

2. Пацієнти чоловічої або жіночої статі у віці ≥ 40 років.

60 3. Документально підтверджений діагноз симптоматичної серцевої недостатності (клас II-IV за NYHA) на момент включення в дослідження й типові симптоми/ознаки серцевої недостатності в анамнезі за ≥ 6 тижнів до включення в дослідження з щонайменше періодичною потребою в лікуванні діуретиками.

4. Фракція викиду лівого шлуночка (LVEF) > 40 % і ознаки структурного захворювання серця (тобто гіпертрофія лівого шлуночка або збільшення лівого передсердя), документально підтверджені найбільш пізньою ехокардіограмою й/або MR серця протягом останніх 12 місяців до включення в дослідження. Для пацієнтів з попередніми гострими серцевими подіями або процедурами, які можуть призводити до зниження LVEF, наприклад, як визначено в критерії виключення 6, потрібна кваліфікована оцінка методом візуалізації серця через щонайменше 12 тижнів після процедури/події.

5. Рівень NT-pro BNP \geq 300 пг/мл під час візиту 1 для пацієнтів без тривалих фібриляції/тріпотіння передсердь. Якщо фібриляція/тріпотіння передсердь тривають під час візиту 1, то рівень NT-pro BNP повинен становити \geq 600 пг/мл.

6. Пацієнти можуть бути амбулаторними або госпіталізованими; пацієнти повинні припинити внутрішньовенну терапію серцевої недостатності (у тому числі приймання діуретиків) за щонайменше 12 годин до включення в дослідження й 24 години до рандомізації.

Досліджувана популяція: критерії виключення

1. Отримання терапії інгібітором SGLT2 протягом 4 тижнів до рандомізації або непереносимість інгібітору SGLT2, що існувала раніше.

2. Цукровий діабет 1 типу (T1D).

3. Рівень eGFR < 25 мл/хв./1,73 м² (формула СКД-EPI) під час візиту 1.

4. Систолічний кров'яний тиск (BP) < 95 мм рт. ст. за 2 послідовних вимірювань з 5-хвилинними інтервалами під час візиту 1 або під час візиту 2.

5. Систолічний BP \geq 160 мм рт. ст., якщо пацієнт не отримує лікування за допомогою \geq 3 лікарських препаратів, що знижують кров'яний тиск, або \geq 180 мм рт. ст. незалежно від видів лікування за 2 послідовних вимірювань з 5-хвилинними інтервалами під час візиту 1 або під час візиту 2.

6. МІ, нестабільна стенокардія, коронарна реваскуляризація (черезшкірне коронарне втручання (PCI) або аортокоронарне шунтування (CABG)), абляція тріпотіння/фібриляції передсердь, відновлення/заміна клапана протягом 12 тижнів до включення в дослідження. Перед включенням у дослідження ці пацієнти повинні пройти кваліфіковану ехокардіографію та/або МРТ-обстеження серця через щонайменше 12 тижнів після події.

7. Заплановані коронарна реваскуляризація, абляція тріпотіння/фібриляції передсердь і відновлення/заміна клапана.

8. Інсульт або транзиторна ішемічна атака (TIA) протягом 12 тижнів до включення в дослідження.

9. Можливі альтернативні або супутні діагнози, які на думку дослідника могли б пояснити симптоми й ознаки HF у пацієнта (наприклад, анемія, гіпотиреоз).

10. Індекс маси тіла > 50 кг/м².

11. Первинна легенева гіпертензія, хронічна емболія легеневої артерії, тяжке захворювання легенів, у тому числі COPD (тобто за якого потрібна киснева терапія в домашніх умовах, постійна небулайзерна терапія або постійна терапія пероральними стероїдами або госпіталізація через погіршення COPD, за якого потрібна штучна вентиляція легенів, протягом 12 місяців до включення в дослідження).

12. Проведена раніше трансплантація серця або складне вроджене захворювання серця. Запланована серцева ресинхронізувальна терапія.

13. HF, обумовлена кожним з наступного: відомої інфільтративної кардіоміопатії (наприклад, амілоїдозу, саркоїдозу, лімфоми, ендоміокардіального фіброзу), активного міокардиту, констриктивного перикардиту, тампонади серця, відомої генетично обумовленої гіпертрофічної кардіоміопатії або обструктивної гіпертрофічної кардіоміопатії, аритмогенної кардіоміопатії/дисплазії правого шлуночка (ARVC/D) або нескорегованої первинної клапанної вади.

14. Очікувана тривалість життя менше 2 років через будь-який стан, не пов'язаний із серцево-судинною системою, на підставі клінічного висновку дослідника.

15. Нездатність пацієнта на думку дослідника розуміти та/або виконувати вимоги щодо досліджуваних лікарських препаратів, процедур та/або наступного спостереження АБО будь-які стани, які на думку дослідника можуть зробити пацієнта нездатним завершити дослідження.

16. Активне злоякісне новоутворення, за якого потрібне лікування (за винятком форм базальноклітинної або плоскоклітинної карциноми шкіри).

17. Гостре або хронічне захворювання печінки з тяжким порушенням функції печінки (наприклад, асцит, варикоз вен стравоходу, коагулопатія).

18. Жінки, здатні до дітородіння (тобто ті, які не є стерилізованими хімічним або хірургічним шляхом або не перебувають у постменопаузі), що не бажають використовувати прийнятий у

медицині спосіб контрацепції, який вважається надійним на думку дослідника, АБО в яких був позитивний результат тесту на вагітність під час рандомізації, АБО які годують грудьми.

19. Участь у плануванні та/або проведенні дослідження.

20. Попередня рандомізація в даному дослідженні.

5 21. Участь в іншому клінічному дослідженні з використанням досліджуваного препарату (IP) або обладнання протягом останнього місяця до включення в дослідження.

Досліджувані види лікування

Досліджуваний вид лікування в даному дослідженні стосується дапагліфлозину або відповідного плацебо.

10

Досліджувані види лікування: засоби лікування, що вводяться

Досліджувані види лікування

	Дапагліфлозин	Плацебо
Назва досліджуваного препарату	Дапагліфлозин, 10 мг	Відповідне плацебо, 10 мг
Шлях введення	Пероральний	Пероральний
Вказівки щодо введення доз	Один раз на день	Один раз на день

Досліджувані види лікування: супутня терапія - заборонений лікарський препарат

Супутнє лікування у відкритому режимі за допомогою інгібіторів SGLT2, наприклад, дапагліфлозину, емпагліфлозину, канагліфлозину, ертугліфлозину, тофогліфлозину й лузеогліфлозину, а також комбінацій фіксованих доз, що містять ці лікарські засоби, не буде застосовуватися.

15

Досліджувані види лікування: супутня терапія – базовий стандарт надання медичної допомоги у разі серцевої недостатності

Пацієнти можуть отримувати засоби терапії, що є базовим стандартом надання медичної допомоги для пацієнтів з HFrEF, відповідно до місцевих настанов, у тому числі діуретики, коли це необхідно для контролю симптомів і перевантаження об'ємом, а також належне лікування супутніх патологічних процесів, таких як гіпертензія й ішемічна хвороба серця.

20

Досліджувані види лікування: супутня терапія – лікування діабету

Лікування діабету може здійснюватися відповідно до встановлених настанов, як, наприклад, відповідно до глікемічних цілей, рекомендованих Американською діабетичною асоціацією (ADA) і Європейською асоціацією з вивчення діабету (EASD) й їхньою спільною офіційною заявою (Inzucchi et al., Diabetes Care, 35(6):1364-79 (2012); Inzucchi et al., Diabetes Care, 38(1):140-49 (2015)).

25

За необхідності види лікування T2D можна скорегувати на розсуд дослідника або постачальника медичних послуг щодо діабету.

30

Досліджувані види лікування: супутня терапія - інша супутня терапія

Лікарські препарати, відмінні від описаних вище, які вважаються необхідними для безпеки й благополуччя пацієнта, можна давати на розсуд дослідника.

Припинення лікування

Якщо пацієнт тимчасово або остаточно припиняє приймання IP, то даний пацієнт може залишатися учасником дослідження й продовжувати робити візити, передбачені дослідженням, а збір даних може тривати відповідно до протоколу дослідження до завершення дослідження.

35

Пацієнти можуть припинити приймання IP у наступних ситуаціях.

- Протипоказання до подальшого введення доз IP, на думку дослідника, такі як небажане явище або інші причини, пов'язані з безпекою.

40

- Серйозне недотримання протоколу дослідження.

- Діабетичний кетоацидоз (DKA).

- Позитивний результат тесту на вагітність.

- Рішення пацієнта.

45

Оцінки й процедури в межах дослідження: період включення в дослідження (візит 1, включення в дослідження (від дня -21 до дня -1)

Допускається включення в дослідження госпіталізованих пацієнтів.

У разі включення в дослідження будуть відбуватися наступні оцінки й процедури.

- Пацієнт підписує ICF

50

- Пацієнти, які згодні на необов'язковий забір зразків крові для генетичного дослідження,

- надають свою згоду
- Дослідник розглядає критерії включення й виключення
 - Пацієнт буде включений у дослідження й одержить електронний код в IxRS за умови дотримання критеріїв включення/виключення
- 5 - Будуть записані демографічні дані й відповідний анамнез (включаючи попередні оцінки методом візуалізації серця)
- Буде проведене фізикальне обстеження
 - Буде оцінена й записана функціональна класифікація за NYHA
 - Буде записана ECG у 12 відведеннях
- 10 - Будуть оцінені й записані показники життєво важливих функцій (BP, частота пульсу), зріст і вага
- Будуть узяті зразки крові для оцінки рівня NT-proBNP, креатиніну (для розрахунків рівня eGFR) і HbA1c (у центральній лабораторії)
- 15 Оцінки й процедури в межах дослідження: період лікування (візит 2, рандомізація (день 1))
- Перед візитом 2 дослідник оцінить відповідність установленим вимогам на підставі оцінок із центральної лабораторії, одержаних під час візиту 1. Пацієнти, які не відповідають встановленим вимогам, будуть вважатися такими, що не пройшли скринінг, і не повинні продовжувати участь до візиту 2.
- Допускається рандомізація госпіталізованих пацієнтів.
- 20 У разі рандомізації будуть відбуватися наступні оцінки й процедури.
- Буде повторно оцінений анамнез (включаючи оцінки методом візуалізації серця)
 - Буде проведене фізикальне обстеження
 - Для жінок, здатних до дітородіння, буде проводитися тест на вагітність на місці за допомогою тест-смужки, наданої центральною лабораторією, і результат буде записаний у медичній карті
- 25 - Будуть оцінені й записані показники життєво важливих функцій (BP, частота пульсу)
- Буде оцінена й записана функціональна класифікація за NYHA
 - Дослідник повторно розгляне критерії включення й виключення
 - Будуть заповнені опитувальники KCCQ, PGIS і EQ-5D-5L
- 30 - Розгляд супутніх лікарських препаратів і запис інформації про відповідні лікарські препарати
- Якщо пацієнт зіштовхнувся з будь-якими SAE з моменту останнього візиту, це буде записано в eCRF
 - Рандомізація у співвідношенні 1:1 до IP (дапагліфлозин за 10 мг або плацебо) буде здійснюватися в IxRS
 - IP буде видаватися пацієнту за допомогою IxRS. Пацієнту будуть дані вказівки приймати IP відповідно до протоколу без перерв і приносити всі видані флакони на всі візити, передбачені дослідженням
- 40 - Пацієнти, які дали згоду на забір зразків для генетичного дослідження, нададуть зразок крові
- Оцінки й процедури в межах дослідження: період лікування (візит 3 (день 30; ± 7 днів))
- Під час візиту 3 будуть проведені наступні оцінки й процедури.
- Будуть заповнені опитувальники KCCQ і PGIS
 - Буде оцінена й записана функціональна класифікація за NYHA
- 45 - Будуть оцінені й записані показники життєво важливих функцій (BP, частота пульсу)
- Розгляд і оновлення даних про супутні лікарські препарати й запис інформації про відповідні лікарські препарати
 - Розгляд і запис інформації про будь-які кардіологічні процедури й процедури, пов'язані з HF
- 50 - Розгляд можливих подій, пов'язаних з ефективністю й безпекою
- Якщо пацієнт зіштовхнувся з будь-якими потенційними кінцевими точками, SAE, DAE та/або ампутаціями, небажаними явищами (AE), що призводять до ампутації, і AE, які є потенційними факторами ризику ампутацій, що впливають на нижні кінцівки, з моменту останнього візиту, це буде записано в eCRF
- 55 - Будуть узяті зразки крові для оцінки рівня креатиніну (для розрахунків рівня eGFR) (у центральній лабораторії)
- Оцінки й процедури в межах дослідження: період лікування (візит 4 (день 120; ± 7 днів))
- Під час візиту 4 будуть проведені наступні оцінки й процедури.
- Будуть заповнені опитувальники KCCQ і PGIS
 - Буде оцінена й записана функціональна класифікація за NYHA
- 60

- Розгляд і оновлення даних про супутні лікарські препарати й запис інформації про відповідні лікарські препарати
- Розгляд і запис інформації про будь-які кардіологічні процедури й процедури, пов'язані з HF
- 5 - Розгляд можливих подій, пов'язаних з ефективністю й безпекою
- Якщо пацієнт зіштовхнувся з будь-якими потенційними кінцевими точками, SAE, DAE та/або ампутаціями, небажаними явищами (AE), що приводять до ампутації, і AE, які є потенційними факторами ризику ампутацій, що впливають на нижні кінцівки, з моменту останнього візиту, це буде записано в eCRF
- 10 - Будуть узяті зразки крові для оцінки рівня креатиніну (для розрахунків рівня eGFR) (у центральній лабораторії)
- IP буде видаватися пацієнту за допомогою IxRS. Буде перевірений облік лікарського засобу щодо поверненого IP. Пацієнту будуть дані вказівки приймати IP відповідно до протоколу й без перерв.
- 15 Оцінки й процедури в межах дослідження: період лікування (візит 5 (день 240; ± 7 днів))
- Під час візиту 5 будуть проведені наступні оцінки й процедури.
- Будуть заповнені опитувальники KCCQ, PGIS і EQ-5D-5L
- Буде оцінена й записана функціональна класифікація за NYHA
- Розгляд і оновлення даних про супутні лікарські препарати й запис інформації про
- 20 відповідні лікарські препарати
- Розгляд і запис інформації про будь-які кардіологічні процедури й процедури, пов'язані з HF
- Розгляд можливих подій, пов'язаних з ефективністю й безпекою
- Якщо пацієнт зіштовхнувся з будь-якими потенційними кінцевими точками, SAE, DAE
- 25 та/або ампутаціями, небажаними явищами (AE), що приводять до ампутації, і AE, які є потенційними факторами ризику ампутацій, що впливають на нижні кінцівки, з моменту останнього візиту, це буде записано в eCRF
- IP буде видаватися пацієнту за допомогою IxRS. Буде перевірений облік лікарського засобу щодо поверненого IP. Пацієнту будуть дані вказівки приймати IP відповідно до протоколу
- 30 й без перерв.
- Оцінки й процедури в межах дослідження: період лікування (візит 6 (день 360; ± 7 днів))
- Під час візиту 6 будуть проведені наступні оцінки й процедури.
- Будуть оцінені й записані показники життєво важливих функцій (BP, частота пульсу) і вага
- Розгляд і оновлення даних про супутні лікарські препарати й запис інформації про
- 35 відповідні лікарські препарати
- Розгляд і запис інформації про будь-які кардіологічні процедури й процедури, пов'язані з HF
- Розгляд можливих подій, пов'язаних з ефективністю й безпекою
- Якщо пацієнт зіштовхнувся з будь-якими потенційними кінцевими точками, SAE, DAE
- 40 та/або ампутаціями, небажаними явищами (AE), що приводять до ампутації, і AE, які є потенційними факторами ризику ампутацій, що впливають на нижні кінцівки, з моменту останнього візиту, це буде записано в eCRF
- IP буде видаватися пацієнту за допомогою IxRS. Буде перевірений облік лікарського засобу щодо поверненого IP. Пацієнту будуть дані вказівки приймати IP відповідно до протоколу
- 45 й без перерв.
- Будуть узяті зразки крові для оцінки рівня креатиніну (для розрахунків рівня eGFR) (у центральній лабораторії)
- Оцінки й процедури в межах дослідження: період лікування (візит 7 і далі (день 480 і кожні 120 днів; ± 14 днів))
- Під час візиту 7 і наступних візитів будуть проведені наступні оцінки й процедури.
- 50 - Кожні 12 місяців будуть оцінюватися й записуватися показники життєво важливих функцій (BP, частота пульсу) і вага
- Розгляд і оновлення даних про супутні лікарські препарати й запис інформації про відповідні лікарські препарати
- Розгляд і запис інформації про будь-які кардіологічні процедури й процедури, пов'язані з
- 55 HF
- Розгляд можливих подій, пов'язаних з ефективністю й безпекою
- Якщо пацієнт зіштовхнувся з будь-якими потенційними кінцевими точками, SAE, DAE та/або ампутаціями, небажаними явищами (AE), що приводять до ампутації, і AE, які є потенційними факторами ризику ампутацій, що впливають на нижні кінцівки, з моменту
- 60 останнього візиту, це буде записано в eCRF

- IP буде видаватися пацієнту за допомогою IxRS. Буде перевірений облік лікарського засобу щодо поверненого IP. Пацієнту будуть дані вказівки приймати IP відповідно до протоколу й без перерв.
- 5 - Кожні 12 місяців будуть братися зразки крові для оцінки рівня креатиніну (для розрахунків рівня eGFR) (у центральній лабораторії)
- Оцінки й процедури в межах дослідження: період лікування (візит завершення дослідження)
- Дата цензурування в первинному аналізі (PACD) буде заявлена, виходячи з показника нагромадження кінцевих точок. Візит завершення дослідження (SCV) буде запланований протягом 6 тижнів після PACD.
- 10 - Пацієнт перестане приймати IP під час SCV. Будуть проведені наступні оцінки й процедури.
 - Будуть заповнені опитувальники KCCQ, PGIS і EQ-5D-5L
 - Буде оцінена функціональна класифікація за NYHA
 - Буде проведене фізикальне обстеження
- 15 - Будуть оцінені й записані показники життєво важливих функцій (BP, частота пульсу) і вага
- Розгляд і оновлення даних про супутні лікарські препарати й запис інформації про відповідні лікарські препарати
- Розгляд і запис інформації про будь-які кардіологічні процедури й процедури, пов'язані з HF
- Розгляд можливих подій, пов'язаних з ефективністю й безпекою
- 20 - Якщо пацієнт зіштовхнувся з будь-якими потенційними кінцевими точками, SAE, DAE та/або ампутаціями, небажаними явищами (AE), що призводять до ампутації, і AE, які є потенційними факторами ризику ампутацій, що впливають на нижні кінцівки, з моменту останнього візиту, це буде записано в eCRF
- Буде перевірений облік лікарського засобу щодо поверненого IP
- 25 - Оцінки й процедури в межах дослідження: оцінки ефективності (оцінки клінічних результатів (COA))
- COA являє собою будь-яку оцінку, на яку може впливати вибір, судження або мотивація людини і яка може підтверджувати прямі або непрямі свідчення сприятливого ефекту лікування. Результати, повідомлювані пацієнтами (PRO), являють собою один з типів COA. PRO являє собою будь-який звіт про стан здоров'я пацієнта, який надходить безпосередньо від пацієнта, без інтерпретації кого-небудь ще. PRO стали важливою кінцевою точкою під час оцінки співвідношення користь/ризик для видів лікування в клінічних випробуваннях. Будуть зібрані наступні PRO: KCCQ, PGIS і EQ-5D-5L (див. додаток B, додаток C, додаток D).
- 30 - Оцінки й процедури в межах дослідження: оцінки ефективності (COA: KCCQ)
- 35 - Канзаський опитувальник для хворих на кардіоміопатію (KCCQ) являє собою самостійно заповнюваний специфічний для захворювання документ із 23 пунктів, який, як було показано, є діючим, надійним і ефективним критерієм для пацієнтів з HF (Greene et al., JAMA Cardiol., 3(3):252-59 (2018); Spertus et al., J Am Heart, 150(4)707-15 (2005)). KCCQ був розроблений для незалежного вимірювання сприйняття пацієнтом свого стану здоров'я, який включає симптоми, пов'язані із серцевою недостатністю (частоту, вагу й недавні зміни), вплив на фізичне й соціальне функціонування, упевненість у власних силах і знання, а також те, як впливає серцева недостатність пацієнтів на їхню якість життя (QOL). Бали перетворюються в діапазон від 0 до 100. Більш високі бали представляють кращий результат.
- 40 - Інструмент KCCQ дозволяє кількісно оцінити наступні шість (6) окремих доменів і два (2) сумарних бали.
 - 45 - Домен симптомів KCCQ дозволяє кількісно оцінити частоту й тягар клінічних симптомів серцевої недостатності, у тому числі стомлюваність, задишку, пароксизмальну нічну задишку й набряк/припухлість у пацієнтів. В аналізах зазвичай використовують загальний бал симптомів; також доступні бали за підшкалами як частоти, так і ваги. Загальний бал симптомів поєднує домени симптомів у єдиний бал.
 - Домен фізичного функціонування KCCQ дозволяє виміряти обмеження, з якими пацієнти зустрічаються через їхні симптоми серцевої недостатності під час виконання повсякденних дій. Дії є звичайними, гендерно-нейтральними й можуть бути узагальнені між різними культурами, а також ураховують ряд вимог до фізичного навантаження.
 - 50 - Домен якості життя KCCQ призначений для відображення оцінки пацієнтами якості свого життя з урахуванням поточного статусу їх серцевої недостатності.
 - Домен соціальних обмежень KCCQ дозволяє кількісно оцінити ступінь, у якому симптоми серцевої недостатності погіршують здатність пацієнтів взаємодіяти під час виконання ряду гендерно-нейтральних соціальних дій.
 - 60 - Домен упевненості у власних силах KCCQ дозволяє кількісно оцінити сприйняття

пацієнтами того, як попередити погіршення серцевої недостатності й управляти ускладненнями, коли вони виникають. Ця шкала не включена в сумарні бали.

5 - Домен стабільності симптомів KCCQ дозволяє виміряти недавні зміни симптомів пацієнтів; їхньої задишки, стомлюваності або припухлості. Він дозволяє порівняти частоту симптомів серцевої недостатності в пацієнтів на момент заповнення KCCQ з їхньою частотою 2 тижні тому. Як міру зміни його найбільшою мірою можна інтерпретувати як вихідну оцінку стабільності симптомів пацієнтів на початку дослідження й незабаром після цього як міру гострої відповіді на лікування. Цей домен не включений у сумарні бали.

10 - Клінічний сумарний бал включає бали загальних симптомів і фізичного функціонування, що відповідають класифікації за NYHA.

- Загальний сумарний бал включає бали загальних симптомів, фізичного функціонування, соціальних обмежень і якості життя.

Оцінки й процедури в межах дослідження: оцінки ефективності (COA: PGIS)

15 Пункт PGIS включений для оцінки того, як пацієнт сприймає свою загальну тяжкість поточних симптомів серцевої недостатності. Пацієнти будуть вибирати з варіантів відповіді від "відсутності симптомів" до "дуже тяжких симптомів".

Оцінки й процедури в межах дослідження: оцінки ефективності (COA: EQ-5D-5L)

20 EQ-5D-5L являє собою опитувальник для самостійного повідомлення, який використовується для одержання стандартизованої міри стану здоров'я, що також називається балом корисності. Бали корисності EQ-5D-5L отримали широке визнання серед організацій, що відшкодовують витрати на лікування, і будуть використовуватися для підтвердження економічних оцінок здоров'я.

Оцінки й процедури в межах дослідження: оцінка безпеки (фізикальні обстеження)

25 Буде проведено фізикальне обстеження, яке включає оцінку наступного: загального зовнішнього вигляду, дихальної й серцево-судинної систем (включаючи набряк) і черевної порожнини.

Дати проведення оцінок будуть записані в eCRF.

Оцінки й процедури в межах дослідження: оцінка безпеки (показники життєво важливих функцій)

30 Частота пульсу й ВР будуть вимірюватися під час усіх належних візитів, і всі вимірювання будуть реєструватися в eCRF.

Оцінки й процедури в межах дослідження: оцінка безпеки (електрокардіограма)

35 ECG у 12 відведеннях (стандартна ECG зі швидкістю протягання паперової стрічки 25-50 мм/с, що охоплює щонайменше 6 послідовних випадків биття) буде записана на вихідному рівні (візит 1) після того, як пацієнт пролежить у стані спокою протягом щонайменше 5 хвилин, для підтвердження наявності або відсутності фібриляції/тріпотіння передсердь у разі включення в дослідження.

Оцінки й процедури в межах дослідження: оцінка безпеки (лабораторні оцінки безпеки)

40 Дані про рівень креатиніну в сироватці крові будуть збиратися для розрахунків рівня eGFR з використанням формули CKD-EPI (Levey et al., Ann Intern Med, 150(9):604-12 (2009)).

Статистичні аспекти: статистичні гіпотези

Для первинних і вторинних кінцевих точок буде тестуватися наступна гіпотеза за допомогою 2-стороннього критерію за рівня значимості 4,980 %:

45 H0: HR [дапагліфлозин:плацебо] = 1

порівняно з

H1: HR [дапагліфлозин:плацебо] ≠ 1.

Статистичні аспекти: статистичні аналізи (аналізи ефективності: аналіз первинної змінної)

50 Первинною змінною є час від рандомізації до першої події, включеної в комбіновану первинну кінцеву точку. Первинний аналіз буде заснований на принципі ITT з використанням FAS, включаючи події, що відбуваються під час або до PACD, згідно з рішенням комітету з СЕА.

Під час аналізу комбінованої первинної кінцевої точки види лікування (дапагліфлозин і плацебо) будуть порівнюватися з використанням моделі пропорційних ризиків Кокса з фактором, що являють собою групу лікування, і стратифікацією за статусом T2D у разі рандомізації. Будуть представлені р-значення, HR і 95 % довірчий інтервал.

55 Буде вивчений внесок кожного компонента комбінованої первинної кінцевої точки в загальний ефект лікування. Методи, подібні до тих, які описані для первинного аналізу, будуть використовуватися для окремого аналізу часу від рандомізації до першого випадку появи кожного компонента комбінованої первинної кінцевої точки. Будуть представлені HR і 95 % довірчі інтервали.

60 Оцінки кумулятивної частоти виникнення за методом Каплана-Мейера для першого випадку

появи будь-якої події в первинній кінцевій точці будуть розраховані й нанесені на графік для загального аналізу й для аналізу окремих компонентів.

Статистичні аспекти: статистичні аналізи (аналізи ефективності: аналіз вторинних змінних)

Результати всіх госпіталізацій через HF (першу й повторні) і смерть внаслідок CV будуть аналізуватися за допомогою напівпараметричної моделі пропорційних частот (Lin et al, 2000) для тестування ефекту лікування й кількісної оцінки різниці між видами лікування. Будуть представлені відношення частот, його 95 % довірчий інтервал і відповідне р-значення для двостороннього критерію.

Частка пацієнтів з погіршенням згідно із класифікацією за NYHA від вихідного рівня до моменту часу 8 місяців буде проаналізована за допомогою логістичної регресії з урахуванням групи лікування, класифікації за NYHA на вихідному рівні й T2D у разі рандомізації як факторів. Будуть представлені відношення шансів між групами лікування, його 95 % довірчий інтервал і відповідне р-значення для двостороннього критерію.

Аналіз зміни відносно вихідного рівня для загального балу симптомів за KCCQ у момент часу 8 місяців буде додатково докладно описаний у плані статистичного аналізу, наприклад, з урахуванням поводження з померлими пацієнтами. Крім вторинної кінцевої точки, будуть проаналізовані загальний бал симптомів, загальний сумарний бал, клінічний сумарний бал і бали доменів. Також буде проводитися аналіз даних пацієнтів, що відповіли на лікування (більш докладно представлений в SAP).

Аналіз часу від рандомізації до смертності з будь-якої причини буде аналізуватися таким самим способом, як і первинна змінна.

Статистичні аспекти: статистичні аналізи (аналізи ефективності: аналіз у підгрупах)

Змінні підгруп для первинної кінцевої точки ефективності включають демографічні дані, характеристики захворювання на вихідному рівні, супутні лікарські препарати на вихідному рівні й інші. Модель пропорційних ризиків Кокса зі стратифікацією за T2D і факторами, що являють собою групу лікування, змінну підгрупи й взаємодію між лікуванням і підгрупою, буде використовуватися для вивчення ефектів лікування у відповідних підгрупах окремо. У кожній моделі Кокса буде виконуватися тест взаємодії між рандомізованою групою лікування й змінною підгрупи. У р-значення для аналізів у підгрупах не будуть вносити виправлення на сукупності порівнянь, оскільки тести є пошуковими й будуть інтерпретуватися описово. Для кожної підгрупи буде представлена різниця між видами лікування з 95 % довірчими інтервалами. Показники HR і CI для загального аналізу й аналізу в підгрупах також будуть представлені на лісоподібних діаграмах. Додаткові подробиці аналізу в підгрупах, у тому числі перелік змінних підгруп, будуть представлені в SAP.

Додаток А (Функціональна класифікація за NYHA)

Клас	Симптоми пацієнта
I	Без обмеження фізичної активності. Звичайна фізична активність не викликає надмірну стомлюваність, прискорене серцебиття, диспное (задишку).
II	Невеликі обмеження фізичної активності. Нічого не турбує в стані спокою. Звичайна фізична активність викликає стомлюваність, прискорене серцебиття, диспное (задишку).
III	Виражені обмеження фізичної активності. Нічого не турбує в стані спокою. Фізична активність меншої інтенсивності порівняно зі звичайною викликає стомлюваність, прискорене серцебиття або диспное.
IV	Неможливість здійснювати будь-яку фізичну активність без дискомфорту. Симптоми серцевої недостатності в стані спокою. У разі здійснення будь-якої фізичної активності дискомфорт підсилюється.

Додаток В (опитувальник КС для хворих на кардіоміопатію)

Опитувальник КС для хворих на кардіоміопатію

Наступні питання стосуються вашої серцевої недостатності й того, як вона може вплинути на ваше життя. Прочитайте наступні питання й відповідайте на них. Не існує правильних або неправильних відповідей. Позначте відповідь, яка найбільшою мірою вам відповідає.

1. Серцева недостатність впливає на різних людей по-різному. Деякі відчувають задишку, тоді як інші відчувають стомлюваність. Вкажіть, наскільки сильно вас обмежує серцева недостатність (задишка або стомлюваність) у вашій здатності здійснювати наступні види

діяльності за останні 2 тижні

Поставте X в один квадрат у кожному рядку

Діяльність	Надзвичайно обмежена	Суттєво обмежена	Помірно обмежена	Трохи обмежена	Зовсім не обмежена	Обмежена з інших причин або діяльність не відбувалася
Самостійне вдягання	-	-	-	-	-	-
Прийняття душу/ванни	-	-	-	-	-	-
Проходження 1 кварталу по рівній місцевості	-	-	-	-	-	-
Робота у саду, у будинку або носіння продуктів харчування	-	-	-	-	-	-
Підйом на сходовий проліт без зупинки	-	-	-	-	-	-
Поспішний біг або біг підтюпцем (начебто доганяючи автобус)	-	-	-	-	-	-

- 5 2. У порівнянні з 2 останніми тижнями чи змінилися у вас симптоми серцевої недостатності (задишка, стомлюваність або припухлість гомілковостопного суглоба)?
Мої симптоми серцевої недостатності стали...

Набагато гірше	Трохи гірше	Не змінилися	Трохи краще	Набагато краще	За останні 2 тижні в мене не було ніяких симптомів
-	-	-	-	-	-

- 10 3. За останні 2 тижні як часто у вас з'являлася припухлість на стопах, гомілковостопних суглобах або гомілках, коли ви просипалися вранці?

Щоранку	3 або більше разів Щотижня, але не щодня	1-2 рази на тиждень	Менше одного разу на тиждень	Жодного разу за останні 2 тижня
-	-	-	-	-

- 15 4. За останні 2 тижні наскільки сильно вас турбувала припухлість стоп, гомілковостопних суглобів або гомілок?
Вона ...

Надзвичайно турбувала	Суттєво турбувала	Помірно турбувала	Трохи турбувала	Зовсім не турбувала	У мене не було припухлості
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

- 20 5. За останні 2 тижні, у середньому, як часто стомлюваність обмежувала вашу здатність робити те, що ви хочете?

Увесь час	Декілька разів на день	Щонайменше один раз на день	3 або більше раз на тиждень, але не щодня	1-2 рази на тиждень	Менше одного разу на тиждень	Жодного разу за останні 2 тижні
-	-	-	-	-	-	-

6. За останні 2 тижні наскільки сильно вас турбувала стомлюваність?
Вона ...

Надзвичайно турбувала	Суттєво турбувала	Помірно турбувала	Трохи турбувала	Зовсім не турбувала	У мене не було стомлюваності
-	-	-	-	-	-

5

7. За останні 2 тижні, у середньому, як часто задишка обмежувала вашу здатність робити те, що ви хочете?

Увесь час	Декілька разів на день	Щонайменше один раз на день	3 або більше раз на тиждень, але не щодня	1-2 рази на тиждень	Менше одного разу на тиждень	Жодного разу за останні 2 тижні
-	-	-	-	-	-	-

10

8. За останні 2 тижні наскільки сильно вас турбувала задишка?
Вона ...

Надзвичайно турбувала	Суттєво турбувала	Помірно турбувала	Трохи турбувала	Зовсім не турбувала	У мене не було задишки
-	-	-	-	-	-

15

9. За останні 2 тижні, у середньому, як часто ви були змушено спати сидячи в кріслі або із щонайменше 3 подушками для опори через задишку?

Щоночі	3 або більше разів на тиждень, але не щодня	1-2 рази на тиждень	Менше одного разу на тиждень	Жодного разу за останні 2 тижня
-	-	-	-	-

20

10. Симптоми серцевої недостатності можуть погіршуватися з ряду причин. Наскільки ви впевнені, що знаєте, що робити або кому дзвонити, якщо серцева недостатність у вас погіршиться?

Зовсім не впевнений	Не дуже впевнений	Частково впевнений	В основному впевнений	Повністю впевнений
-	-	-	-	-

25

11. Наскільки добре ви розумієте, що ви можете зробити для того, щоб ваші симптоми серцевої недостатності не погіршилися? (наприклад, зважуватися, дотримуватися низькосольової дієти тощо)

Зовсім не розумію	Не дуже добре розумію	Частково розумію	В основному розумію	Повністю розумію
-	-	-	-	-

30

12. За останні 2 тижні як часто серцева недостатність обмежувала ваше задоволення від життя?

Вона надзвичайно обмежувала моє задоволення від життя	Вона суттєво обмежувала моє задоволення від життя	Вона помірно обмежувала моє задоволення від життя	Вона трохи обмежувала моє задоволення від життя	Вона зовсім не обмежувала моє задоволення від життя
-	-	-	-	-

5

13. Якби вам довелося провести решту свого життя з серцевою недостатністю на такому її рівні, як зараз, як би ви віднеслися до цього?

Зовсім не задоволений	В основному не задоволений	Частково задоволений	В основному задоволений	Повністю задоволений
-	-	-	-	-

14. За останні 2 тижні як часто ви відчували себе розсердженим або пригніченим через серцеву недостатність?

Я відчував себе так увесь час	Я відчував себе так більшу частину часу	Я періодично відчував себе так	Я рідко відчував себе так	Я ніколи не відчував себе так
-	-	-	-	-

10

15. Наскільки серцева недостатність впливає на ваш спосіб життя? Вкажіть, як серцева недостатність могла обмежити вашу участь у наступних видах діяльності за останні 2 тижні. Поставте X в один квадрат у кожному рядку

Діяльність	Серйозно обмежена	Суттєво обмежена	Помірно обмежена	Трохи обмежена	Зовсім не обмежена	Не застосовно або діяльність не відбувалася з інших причин
Хобі, оздоровча діяльність	-	-	-	-	-	-
Робота або виконання домашніх справ	-	-	-	-	-	-
Нанесення візиту родині або друзям поза вашим будинком	-	-	-	-	-	-
Інтимні стосунки з рідними й близькими	-	-	-	-	-	-

Copyright © 1992 - 2005 John Spertus, MD, MPH Original US English

15

Додаток С (Опитувач EQ-5D-5L)



опитувальник щодо здоров'я

Позначте під кожним заголовком ОДИН квадрат, який найкраще описує ваше здоров'я СЬОГОДНІ
РУХЛИВІСТЬ

У мене немає проблем з ходьбою	<input type="checkbox"/>
У мене невеликі проблеми з ходьбою	<input type="checkbox"/>
У мене помірні проблеми з ходьбою	<input type="checkbox"/>
У мене серйозні проблеми з ходьбою	<input type="checkbox"/>
Я не можу ходити	<input type="checkbox"/>

5

ДОГЛЯД ЗА СОБОЮ

- У мене немає проблем із самостійним миттям або вдяганням
- У мене невеликі проблеми із самостійним миттям або вдяганням
- У мене помірні проблеми із самостійним миттям або вдяганням
- У мене серйозні проблеми із самостійним миттям або вдяганням
- Я не можу самостійно митися або одягатися

10

ЗВИЧАЙНА ДІЯЛЬНІСТЬ (наприклад, робота, навчання, робота у будинку,

- сімейні заняття або заняття на дозвіллі)
- У мене немає проблем з виконанням моєї звичайної діяльності
- У мене невеликі проблеми з виконанням моєї звичайної діяльності
- У мене помірні проблеми з виконанням моєї звичайної діяльності
- У мене серйозні проблеми з виконанням моєї звичайної діяльності
- Я не можу виконувати свою звичайну діяльність

БІЛЬ/ДИСКОМФОРТ

- сімейні заняття або заняття на дозвіллі)
- У мене немає проблем з виконанням моєї звичайної діяльності
- У мене невеликі проблеми з виконанням моєї звичайної діяльності
- У мене помірні проблеми з виконанням моєї звичайної діяльності
- У мене серйозні проблеми з виконанням моєї звичайної діяльності
- Я не можу виконувати свою звичайну діяльність
- Я не відчуваю біль або дискомфорт
- Я відчуваю невеликий біль або дискомфорт
- Я відчуваю помірний біль або дискомфорт
- Я відчуваю сильний біль або дискомфорт
- Я відчуваю надзвичайний біль або дискомфорт

15

ТРИВОЖНІСТЬ/ДЕПРЕСІЯ

- Я не відчуваю тривожність або депресію
- Я відчуваю невелику тривожність або депресію
- Я відчуваю помірну тривожність або депресію
- Я відчуваю сильну тривожність або депресію
- Я відчуваю надзвичайну тривожність або депресію

20

- Ми хотіли б дізнатися, наскільки добрим або поганим є ваш стан здоров'я СЬОГОДНІ.
- Дана шкала пронумеровано від 0 до 100.
- 100 означає найкращий стан здоров'я, який ви можете собі уявити.
- 0 означає найгірший стан здоров'я, який ви можете собі уявити.
- Відзначте X на шкалі, щоб позначити ваш стан здоров'я СЬОГОДНІ.
- Тепер напишіть число, яке ви відзначили на шкалі, у полі нижче.

ВАШ СТАН ЗДОРОВ'Я СЬОГОДНІ =

USA (English) © 2009 EuroQol Group. EQ-5D™ є торговельною маркою EuroQol Group

Додаток D (Загальна оцінка пацієнтом тяжкості симптомів серцевої недостатності)

Загальна оцінка пацієнтом тяжкості симптомів серцевої недостатності

5 Загалом як би ви сьогодні оцінили в себе тяжкість симптомів серцевої недостатності?

Симптоми відсутні

Дуже слабкі

Слабкі

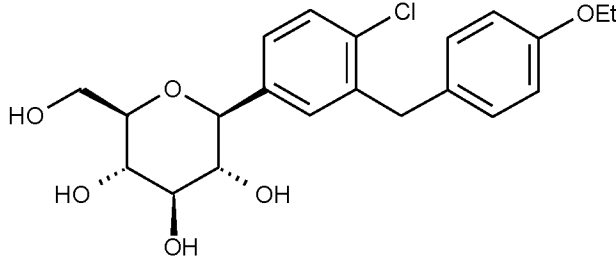
Помірні

10 Серйозні

Дуже серйозні

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

15 1. Спосіб лікування та/або попередження HFpEF, при цьому спосіб включає введення пацієнту, у якого відсутній діабет, який потребує цього, фармацевтичної композиції, що містить терапевтично ефективну кількість щонайменше однієї сполуки, вибраної зі сполук формули (I):



, (I)

де в пацієнта, у якого відсутній діабет, рівень гемоглобіну A1c становить <5,7 %.

20 2. Спосіб за п. 1, де спосіб являє собою спосіб лікування HFpEF.

3. Спосіб за п. 1 або 2, де фармацевтична композиція додатково містить щонайменше один інший терапевтичний засіб.

4. Спосіб за п. 1 або 2, де фармацевтичну композицію вводять у комбінації з щонайменше одним іншим терапевтичним засобом.

25 5. Спосіб за п. 4, де щонайменше один інший терапевтичний засіб вводять до фармацевтичної композиції, після неї або одночасно з нею.

6. Спосіб за будь-яким із пп. 3-5, де щонайменше один інший терапевтичний засіб вибраний із протидіабетичних засобів, засобів проти ожиріння, антигіперліпідемічних засобів, антиатеросклеротичних засобів, антигіпертензивних засобів, антитромбоцитарних засобів, антитромботичних засобів й антикоагулянтних засобів.

30 7. Спосіб за п. 6, де щонайменше один інший терапевтичний засіб вибраний з бігуанідів та/або інгібіторів DPP4.

8. Спосіб за п. 7, де бігуанід являє собою метформін або його фармацевтично прийнятну сіль.

35 9. Спосіб за п. 7, де інгібітор DPP4 являє собою саксагліптин або його фармацевтично прийнятну сіль.

10. Спосіб за п. 7, де щонайменше один інший терапевтичний засіб являє собою метформін або його фармацевтично прийнятну сіль і саксагліптин або його фармацевтично прийнятну сіль.

11. Спосіб за будь-яким із пп. 1-10, де фармацевтична композиція придатна для перорального введення.

40 12. Спосіб за п. 11, де фармацевтична композиція представлена у формі таблетки.

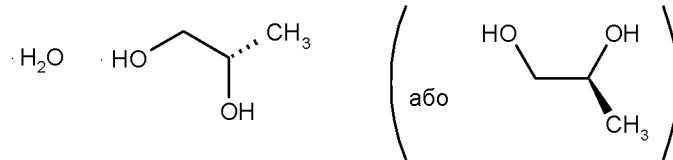
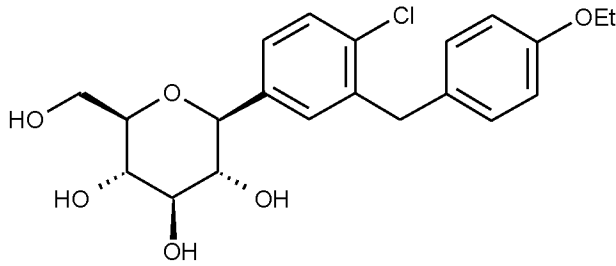
13. Спосіб за будь-яким із пп. 1-12, де щонайменше одна сполука вибрана зі сполук формули (I).

14. Спосіб за будь-яким із пп. 1-13, де щонайменше одна сполука представлена у формі фармацевтично прийнятної сольвати, змішаного сольвату або комплексу.

45 15. Спосіб за будь-яким із пп. 1-14, де щонайменше одна сполука представлена у формі некрystalічної твердої речовини.

16. Спосіб за будь-яким із пп. 1-14, де щонайменше одна сполука представлена у формі кристалічної твердої речовини.

17. Спосіб за будь-яким із пп. 1-16, де щонайменше одна сполука представлена у формі (S)-пропіленгліколевого сольвату ((S)-PG), який має структуру:



18. Спосіб за будь-яким із пп. 1-17, де фармацевтична композиція містить дозу, еквівалентну приблизно 2,5, 5 або 10 мг/день дапагліфлозину.
19. Спосіб за будь-яким із пп. 1-17, де фармацевтична композиція містить дозу, еквівалентну приблизно 10 мг/день дапагліфлозину.
20. Спосіб за будь-яким із пп. 1-19, де фармацевтичну композицію вводять один раз на день.
21. Спосіб за будь-яким із пп. 1 і 3-20, де щонайменше одне захворювання, порушення та/або стан, асоційований з HFpEF, вибраний із дисфункції скелетних м'язів, судинної дисфункції, гіпертензії, легеневої гіпертензії, ниркової недостатності, анемії, фібриляції передсердь і значних небажаних серцево-судинних явищ.
22. Спосіб за п. 21, де значне небажане серцево-судинне явище вибране з інфаркту міокарда, інсульту, смерті через серцево-судинну патологію й госпіталізації через серцево-судинну патологію.
23. Спосіб за п. 22, де госпіталізація через серцево-судинну патологію пов'язана з нестабільною або стабільною стенокардією, серцевою недостатністю та/або коронарною ревазуляризацією.
24. Спосіб за будь-яким із пп. 1-23, де пацієнт, у якого відсутній діабет, відповідає щонайменше одній з наступних умов:
- пацієнт, у якого відсутній діабет, має рівень гемоглобіну A1c, що становить <5,7 %;
 - пацієнт, у якого відсутній діабет, має вік ≥40 років;
 - у пацієнта, у якого відсутній діабет, є документально підтверджений діагноз симптоматичної серцевої недостатності класу II-IV за NYHA до початку лікування;
 - у пацієнта, у якого відсутній діабет, в анамнезі є симптоми та/або ознаки серцевої недостатності протягом ≥6 тижнів із щонайменше періодичною потребою в лікуванні діуретиками до початку лікування;
 - у пацієнта, у якого відсутній діабет, є ознаки структурного захворювання серця, документально підтверджені ехокардіограмою та/або магнітно-резонансною томографією серця протягом 12 місяців до початку лікування; або
 - у пацієнта, у якого відсутній діабет, рівень NT-proBNP становить ≥300 пг/мл без тривалих фібриляції/тріпотіння передсердь або рівень NT-proBNP становить ≥600 пг/мл у разі тривалих фібриляції/тріпотіння передсердь до початку лікування.
25. Спосіб за п. 24, де щонайменше один симптом та/або ознака серцевої недостатності вибрані із: задишки, ортопное, пароксизмальної нічної задишки, зниження витривалості до фізичного навантаження, стомлюваності, втоми, збільшення часу відновлення після фізичного навантаження, припухлості гомілковостопного суглоба, підвищення яремного венозного тиску, гепатоюгулярного рефлексу, третього тону серця, латерально зміщеного апікального імпульсу, набору ваги, що становить >2 кг/тиждень, втрати ваги у разі запущеної HF, кахексії, зниження апетиту, шуму в серці, периферичного набряку, крепітацій у легенях, зниження надходження повітря й тупого звуку під час перкусії в основах легенів, тахікардії, нерівного пульсу, тахіпное, дихання Чейна-Стокса, гепатомегалії, асцити, холоду в кінцівках, олігурії та/або пульсового тиску у вузькому діапазоні.
26. Спосіб за п. 24 або 25, де ознаки структурного захворювання серця включають гіпертрофію лівого шлуночка та/або збільшення лівого передсердя.
27. Спосіб за п. 26, де гіпертрофія лівого шлуночка визначається товщиною перегородки або товщиною задньої стінки, що становить ≥1,1 см.
28. Спосіб за п. 26, де збільшення лівого передсердя визначається шириною (діаметром) лівого передсердя, що становить ≥3,8 см, довжиною лівого передсердя, що становить ≥5,0 см,

площею лівого передсердя, що становить ≥ 20 см², об'ємом лівого передсердя, що становить ≥ 55 мл, та/або індексом об'єму лівого передсердя, що становить ≥ 29 мл/м².

29. Спосіб за будь-яким із пп. 24-28, де пацієнт, у якого відсутній діабет, відповідає кожній з умов (а)-(f) із п. 24.

5 30. Спосіб за будь-яким із пп. 1-29, де пацієнт, у якого відсутній діабет, відповідає щонайменше одній з наступних умов:

(а) пацієнт, у якого відсутній діабет, не отримував засоби терапії серцевої недостатності, що вводяться внутрішньовенно, у тому числі діуретики, за щонайменше 12 годин до початку лікування;

10 (b) пацієнт, у якого відсутній діабет, не отримував терапію інгібітором SGLT2 протягом 4 тижнів до початку лікування;

(c) у пацієнта, у якого відсутній діабет, рівень eGFR не становить < 25 мл/хв/1,73 м²;

(d) у пацієнта, у якого відсутній діабет, систолічний кров'яний тиск (BP) не становить < 95 мм рт. ст. за 2 послідовних вимірювань з 5-хвилинними інтервалами до початку лікування;

15 (e) у пацієнта, у якого відсутній діабет, систолічний BP не становить ≥ 160 мм рт. ст., якщо він не отримує лікування за допомогою ≥ 3 лікарських препаратів, що знижують кров'яний тиск, або ≥ 180 мм рт. ст. незалежно від видів лікування за 2 послідовних вимірювань з 5-хвилинними інтервалами до початку лікування;

20 (f) у пацієнта, у якого відсутній діабет, не було інфаркту міокарда, нестабільної стенокардії, коронарної ревазуляризації, абляції тріпотіння/фібриляції передсердь або відновлення/заміни клапана протягом 12 тижнів до початку лікування;

(g) у пацієнта, у якого відсутній діабет, не заплановані коронарна ревазуляризація, абляція тріпотіння/фібриляції передсердь або відновлення/заміна клапана;

25 (h) у пацієнта, у якого відсутній діабет, не було інсульту або транзиторної ішемічної атаки протягом 12 тижнів до початку лікування;

(i) у пацієнта, у якого відсутній діабет, відсутні можливі альтернативні або супутні діагнози, які, на думку лікаря, могли б пояснити симптоми й ознаки HF у пацієнта;

(j) у пацієнта, у якого відсутній діабет, індекс маси тіла не становить > 50 кг/м²;

30 (k) у пацієнта, у якого відсутній діабет, відсутні первинна легенева гіпертензія, хронічна емболія легеневої артерії, тяжке захворювання легенів;

(l) у пацієнта, у якого відсутній діабет, відсутня HF, обумовлена відомою інфільтративною кардіоміопатією, активним міокардитом, констриктивним перикардитом, тампонадою серця, відомою генетично обумовленою гіпертрофічною кардіоміопатією або обструктивною гіпертрофічною кардіоміопатією, аритмогенною кардіоміопатією/дисплазією правого шлуночка або нескоригованою первинною клапанною вадою;

35 (m) у пацієнта, у якого відсутній діабет, очікувана тривалість життя не становить менше 2 років внаслідок будь-якого стану, не пов'язаного з серцево-судинною системою, на підставі клінічного висновку лікаря;

40 (n) у пацієнта, у якого відсутній діабет, відсутнє активне злоякісне новоутворення, за якого потрібне лікування (за винятком форм базальноклітинної або плоскоклітинної карциноми шкіри); або

(o) у пацієнта, у якого відсутній діабет, відсутнє гостре або хронічне захворювання печінки з тяжким порушенням функції печінки.

31. Спосіб за п. 30, де пацієнт, у якого відсутній діабет, відповідає кожній з умов (а)-(o) із п. 30.

45 32. Спосіб за будь-яким із пп. 1-31, де у пацієнта, у якого відсутній діабет, фракція викиду лівого шлуночка становить ≥ 45 %.

33. Спосіб за будь-яким із пп. 1-31, де у пацієнта, у якого відсутній діабет, фракція викиду лівого шлуночка становить ≥ 50 %.

50 34. Спосіб за будь-яким із пп. 1-31, де у пацієнта, у якого відсутній діабет, фракція викиду лівого шлуночка знаходиться в діапазоні від приблизно 40 до приблизно 49 %.

35. Спосіб за будь-яким із пп. 1-34, де спосіб приводить до зниження показника часу до першого випадку смерті внаслідок CV порівняно з плацебо.

36. Спосіб за п. 35, де показник часу до першого випадку смерті внаслідок CV вимірюють у день 30 (± 7), 120 (± 7), 240 (± 7), 360 (± 7), 480 (± 14) та/або 600 (± 14).

55 37. Спосіб за будь-яким із пп. 1-36, де спосіб приводить до зниження показника часу до першого випадку госпіталізації через HF порівняно з плацебо.

38. Спосіб за п. 37, де показник часу до першого випадку госпіталізації через HF вимірюють у день 30 (± 7), 120 (± 7), 240 (± 7), 360 (± 7), 480 (± 14) та/або 600 (± 14).

60 39. Спосіб за будь-яким із пп. 1-38, де спосіб приводить до зниження показника часу до першого випадку екстреного візиту через HF порівняно з плацебо.

40. Спосіб за п. 39, де показник часу до першого випадку екстреної НФ вимірюють у день 30 (± 7), 120 (± 7), 240 (± 7), 360 (± 7), 480 (± 14) та/або 600 (± 14).
41. Спосіб за п. 40, де екстрений візит через НФ являє собою візит у відділення невідкладної медичної допомоги та/або амбулаторний візит.
- 5 42. Спосіб за будь-яким із пп. 1-41, де спосіб приводить до зниження загальної кількості випадків госпіталізації через НФ і смерть внаслідок CV порівняно із плацебо.
43. Спосіб за п. 42, де загальна кількість випадків госпіталізації включає перший та/або повторні випадки госпіталізації.
44. Спосіб за п. 42 або 43, де загальна кількість випадків госпіталізації через НФ і смерть внаслідок CV вимірюють у день 30 (± 7), 120 (± 7), 240 (± 7), 360 (± 7), 480 (± 14) та/або 600 (± 14).
- 10 45. Спосіб за будь-яким із пп. 1-44, де спосіб приводить до поліпшення одного або декількох результатів, повідомлюваних пацієнтами, вимірюваних за KCCQ.
46. Спосіб за будь-яким із пп. 1-44, де спосіб приводить до поліпшення одного або декількох результатів, повідомлюваних пацієнтами, вимірюваних за KCCQ, порівняно з плацебо.
- 15 47. Спосіб за п. 45 або 46, де результати, повідомлювані пацієнтами, вимірювані за KCCQ, вимірюють у день 30 (± 7), 120 (± 7), 240 (± 7), 360 (± 7), 480 (± 14) та/або 600 (± 14).
48. Спосіб за п. 45 або 46, де результати, повідомлювані пацієнтами, вимірювані за KCCQ, вимірюють у момент часу 8 місяців.
49. Спосіб за будь-яким із пп. 1-48, де спосіб приводить до поліпшення загального балу симптомів за KCCQ.
- 20 50. Спосіб за будь-яким із пп. 1-48, де спосіб приводить до поліпшення зміни загального балу симптомів за KCCQ відносно вихідного рівня порівняно з плацебо.
51. Спосіб за п. 49 або 50, де загальний бал симптомів за KCCQ вимірюють у день 30 (± 7), 120 (± 7), 240 (± 7), 360 (± 7), 480 (± 14) та/або 600 (± 14).
- 25 52. Спосіб за п. 49 або 50, де загальний бал симптомів за KCCQ вимірюють у момент часу 8 місяців.
53. Спосіб за будь-яким із пп. 1-52, де спосіб приводить до поліпшення класу пацієнта за NYHA відносно вихідного рівня.
54. Спосіб за будь-яким із пп. 1-52, де спосіб приводить до зниження частки пацієнтів із класом за NYHA, що погіршився, відносно вихідного рівня порівняно з плацебо.
- 30 55. Спосіб за п. 53 або 54, де клас пацієнта за NYHA вимірюють у день 30 (± 7), 120 (± 7), 240 (± 7), 360 (± 7), 480 (± 14) та/або 600 (± 14).
56. Спосіб за п. 54 або 55, де клас пацієнта за NYHA вимірюють у момент часу 8 місяців.
- 35 57. Спосіб за будь-яким із пп. 1-56, де спосіб приводить до зниження показника часу до випадку смерті з будь-якої причини порівняно з плацебо.
58. Спосіб за п. 57, де показник часу до випадку смерті з будь-якої причини вимірюють у день 30 (± 7), 120 (± 7), 240 (± 7), 360 (± 7), 480 (± 14) та/або 600 (± 14).
59. Спосіб за будь-яким із пп. 1-58, де спосіб приводить до зниження показника часу до першого випадку госпіталізації з будь-якої причини порівняно з плацебо.
- 40 60. Спосіб за п. 59, де показник часу до першого випадку госпіталізації з будь-якої причини вимірюють у день 30 (± 7), 120 (± 7), 240 (± 7), 360 (± 7), 480 (± 14) та/або 600 (± 14).
61. Спосіб за будь-яким із пп. 1-60, де спосіб приводить до поліпшення стану здоров'я пацієнта, оцінюваного за допомогою опитувальника EQ-5D-5L.
- 45 62. Спосіб за будь-яким із пп. 1-61, де спосіб приводить до поліпшення стану здоров'я, оцінюваного за допомогою опитувальника EQ-5D-5L, порівняно з плацебо.
63. Спосіб за п. 61 або 62, де стан здоров'я пацієнта, оцінюваний за допомогою опитувальника EQ-5D-5L, вимірюють у день 30 (± 7), 120 (± 7), 240 (± 7), 360 (± 7), 480 (± 14) та/або 600 (± 14).
64. Спосіб за будь-яким із пп. 1-63, де спосіб приводить до поліпшення стану здоров'я пацієнта, оцінюваного за допомогою опитувальника PGIS.
- 50 65. Спосіб за будь-яким із пп. 1-63, де спосіб приводить до поліпшення стану здоров'я, оцінюваного за допомогою опитувальника PGIS, порівняно з плацебо.
66. Спосіб за п. 64 або 65, де стан здоров'я пацієнта, оцінюваний за допомогою опитувальника PGIS, вимірюють у день 30 (± 7), 120 (± 7), 240 (± 7), 360 (± 7), 480 (± 14) та/або 600 (± 14).
67. Спосіб за будь-яким із пп. 1-66, де спосіб приводить до поліпшення систолічного ВР у пацієнта відносно вихідного рівня.
- 55 68. Спосіб за будь-яким із пп. 1-67, де спосіб приводить до поліпшення зміни систолічного ВР відносно вихідного рівня порівняно з плацебо.
69. Спосіб за п. 67 або 68, де систолічний ВР у пацієнта вимірюють у день 30 (± 7), 120 (± 7), 240 (± 7), 360 (± 7), 480 (± 14) та/або 600 (± 14).

70. Спосіб за будь-яким із пп. 1-69, де спосіб приводить до поліпшення ваги тіла пацієнта відносно вихідного рівня.
71. Спосіб за будь-яким із пп. 1-69, де спосіб приводить до поліпшення зміни ваги тіла відносно вихідного рівня порівняно з плацебо.
- 5 72. Спосіб за п. 70 або 71, де вагу тіла пацієнта вимірюють у день 30 (± 7), 120 (± 7), 240 (± 7), 360 (± 7), 480 (± 14) та/або 600 (± 14).
73. Спосіб за будь-яким із пп. 1-72, де спосіб не приводить до зниження рівня eGFR у пацієнта відносно вихідного рівня.
74. Спосіб за будь-яким із пп. 1-72, де спосіб приводить до поліпшення зміни рівня eGFR відносно вихідного рівня порівняно з плацебо.
- 10 75. Спосіб за п. 73 або 74, де рівень eGFR у пацієнта вимірюють у день 30 (± 7), 120 (± 7), 240 (± 7), 360 (± 7), 480 (± 14) та/або 600 (± 14).
76. Спосіб за будь-яким із пп. 1-75, де спосіб приводить до поліпшення сумарного балу, загального сумарного балу, TSS та/або балу QoL за KCCQ у пацієнта.
- 15 77. Спосіб за будь-яким із пп. 1-75, де спосіб приводить до поліпшення сумарного балу, загального сумарного балу, TSS та/або балу QoL за KCCQ порівняно з плацебо.
78. Спосіб за п. 76 або 77, де сумарний бал, загальний сумарний бал, TSS та/або бал QoL за KCCQ вимірюють у день 30 (± 7), 120 (± 7), 240 (± 7), 360 (± 7), 480 (± 14) та/або 600 (± 14).
79. Спосіб за будь-яким із пп. 1-78, де спосіб включає введення фармацевтичної композиції додатково до терапії, що є стандартом надання медичної допомоги.
- 20 80. Спосіб за п. 79, де терапія, що є стандартом надання медичної допомоги, включає види лікування для контролю супутніх патологічних процесів та/або види лікування для зниження сукупної кількості випадків смерті, обумовленої CV, і подій, обумовлених серцевою недостатністю.
- 25 81. Спосіб за п. 80, де події, обумовлені серцевою недостатністю, вибрані з госпіталізації через HF та/або екстрених візитів через HF.

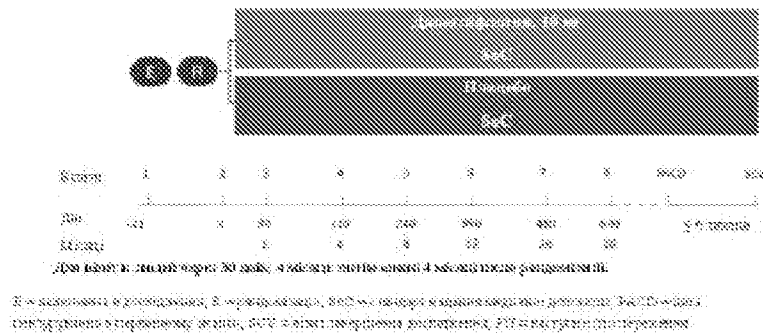


Fig. 1