



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61K 38/26 (2021.01); A61K 47/02 (2021.01); A61K 47/10 (2021.01); A61P 3/10 (2021.01); A61P 9/00 (2021.01); A61P 9/10 (2021.01)

(21)(22) Заявка: 2018134061, 03.03.2017

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
03.03.2017

Дата регистрации:
29.03.2021

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

04.03.2016 EP 16158739.9;

10.06.2016 EP 16173917.2;

13.06.2016 EP 16001329.8;

09.01.2017 US 15/401,651

(43) Дата публикации заявки: 06.04.2020 Бюл. № 10

(45) Опубликовано: 29.03.2021 Бюл. № 10

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 04.10.2018

(86) Заявка РСТ:

EP 2017/054990 (03.03.2017)

(87) Публикация заявки РСТ:

WO 2017/149112 (08.09.2017)

Адрес для переписки:

197101, Санкт-Петербург, а/я 128, "АРС-
ПАТЕНТ", С.В. Новоселовой

(72) Автор(ы):

РАСМУССЕН, Сёрен (DK),
КВИСТ, Кайса (DK)

(73) Патентообладатель(и):

НОВО НОРДИСК А/С (DK)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: SCHEEL-THOMSEN J et al. Diabetes
and stroke: liraglutide is associated with a
decreased risk of stroke in type 2 diabetes
mellitus. A nested case-control study. Journal of
Neurology, 2014, vol. 21, no. Suppl.1, ISSN 1351-
5101, p. 154. LEE WC et al. Long-term clinical
and economic outcomes associated with
liraglutide versus sitagliptin therapy (см. прод.)

(54) ЛИРАГЛУТИД ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОСТОЯНИЯХ

(57) Реферат:

Изобретение относится к области медицины, а именно к внутренним болезням, и предназначено для лечения сердечно-сосудистых состояний у субъекта. Для уменьшения развития серьезного нежелательного сердечно-сосудистого явления (МАСЕ) у человека-субъекта, имеющего диабет 2 типа и сердечно-сосудистое заболевание, применяют лираглутид, который вводят в терапевтически эффективном количестве

субъекту, нуждающемуся в этом. Указанное МАСЕ представляет собой смерть по причине сердечно-сосудистой патологии, нелетальный инфаркт миокарда и нелетальный инсульт. Использование изобретения обеспечивает уменьшение развития МАСЕ у человека-субъекта, имеющего диабет 2 типа и сердечно-сосудистое заболевание. 13 з.п. ф-лы, 11 табл., 1 пр., 7 ил.

(56) (продолжение):
when added to metformin in the treatment of type 2 diabetes: a CORE Diabetes Model analysis. J Med Econ, 2012, 15 Suppl 2, p.28-37. US 2003220255 A1, 14.11.2003. MUNDIL DHANWANTEE et al. GLP-1 receptor agonists: A clinical perspective on cardiovascular effects. Diab Vasc Dis Res, 2012, 9(2), p.95-108. ZAVATTARO MARCO et al. One-year treatment with liraglutide improved renal function in patients with type 2 diabetes: a pilot prospective study. Endocrine, 2015 Dec, 50(3), p.620-6. RIZZO M et al. Liraglutide Reduces Oxidative Stress And Restores Heme Oxygenase-1 and Ghrelin Levels in Patients with Type 2 Diabetes: A Prospective Pilot Study. J Clin Endocrinol Metab, 2015, 100(2), p.603-6.

R U 2 7 4 5 6 0 4 C 2

R U 2 7 4 5 6 0 4 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

A61P 9/00 (2006.01)*A61P 9/10* (2006.01)*A61K 38/26* (2006.01)*A61K 47/02* (2006.01)*A61K 47/10* (2006.01)*A61P 3/10* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

A61K 38/26 (2021.01); A61K 47/02 (2021.01); A61K 47/10 (2021.01); A61P 3/10 (2021.01); A61P 9/00 (2021.01); A61P 9/10 (2021.01)

(21)(22) Application: **2018134061, 03.03.2017**

(24) Effective date for property rights:
03.03.2017

Registration date:
29.03.2021

Priority:

(30) Convention priority:

04.03.2016 EP 16158739.9;**10.06.2016 EP 16173917.2;****13.06.2016 EP 16001329.8;****09.01.2017 US 15/401,651**(43) Application published: **06.04.2020 Bull. № 10**(45) Date of publication: **29.03.2021 Bull. № 10**(85) Commencement of national phase: **04.10.2018**

(86) PCT application:
EP 2017/054990 (03.03.2017)

(87) PCT publication:
WO 2017/149112 (08.09.2017)

Mail address:
**197101, Sankt-Peterburg, a/ya 128, "ARS-
PATENT", S.V. Novoselovoj**

(72) Inventor(s):

**RASMUSSEN, Seren (DK),
KVIST, Kajsa (DK)**

(73) Proprietor(s):

NOVO NORDISK A/S (DK)(54) **LYRAGLUTIDE FOR CARDIOVASCULAR DISEASE**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention relates to medicine, namely to internal diseases, and is intended for treatment cardiovascular disease treatment. Liraglutide is used to reduce the development of a major adverse cardiovascular event (MACE) in a human subject with type 2 diabetes and cardiovascular disease, which is administered in a therapeutically effective amount to a

subject who needs it. The indicated MACE represents death due to cardiovascular disease, non-fatal myocardial infarction and non-fatal stroke.

EFFECT: reduces the development of MACE in a human subject with type 2 diabetes and cardiovascular disease.

13 cl, 11 tbl, 1 ex, 7 dwg

Настоящее изобретение относится к агонисту рецептора глюкагоноподобного пептида 1 (GLP-1) лираглутиду для применения при сердечно-сосудистых состояниях у субъекта, имеющего по меньшей мере диабет.

ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

5 Диабет представляет собой метаболическое расстройство, характеризующееся гипергликемией, которое ассоциировано с высоким риском связанных с сердечно-сосудистой системой и других серьезных последствий для здоровья. У человека с диабетом вероятность умереть от причин, обусловленных сердечно-сосудистой системой, в два-три раза выше, чем у людей без истории диабета, даже в случае контроля других
10 относящихся к сердечно-сосудистой системе факторов риска. Они также подвергаются очень высокому риску развития серьезных микрососудистых осложнений, приводящих в конечном итоге к преждевременной смерти, таких как нефропатия и почечная недостаточность, заболевание сетчатки и слепота, вегетативная и периферическая нейропатия, а также других, связанных с сосудистой системой состояний, таких как
15 гипертензия, ампутация нижних конечностей, снижение когнитивных способностей и эректильная дисфункция.

Большинство людей с диабетом имеют диабет 2 типа, который характеризуется инсулинорезистентностью и, в конечном счете, нарушенной секрецией инсулина. Оптимальный гликемический контроль составляет цель лечения субъектов с диабетом
20 2 типа, поскольку риск долгосрочных осложнений возрастает при плохом гликемическом контроле. Несмотря на доступность нескольких пероральных антидиабетических лекарственных средств и инсулина, значительная часть субъектов с диабетом 2 типа не добивается реализации рекомендуемых исследуемых уровней. В связи с ростом заболеваемости диабетом 2 типа и ростом распространенности диабета 2 типа
25 существует неудовлетворенная медицинская потребность в альтернативных вариантах лечения с улучшенной эффективностью, безопасностью и удобством.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В некоторых воплощениях настоящее изобретение относится к способу лечения диабета 2 типа, включающему введение лираглутида в терапевтически эффективном
30 количестве субъекту, нуждающемуся в этом, при этом указанный субъект имеет (1) одно или более сосудистых заболеваний, выбранных из группы, состоящей из сердечно-сосудистого заболевания, нарушения мозгового кровообращения, заболевания периферических сосудов, хронической почечной недостаточности и хронической сердечной недостаточности, и/или (2) один или более факторов риска сосудистого
35 заболевания, выбранных из группы, состоящей из микроальбуминурии, протеинурии, гипертензии, гипертрофии левого желудочка, систолической дисфункции левого желудочка, диастолической дисфункции левого желудочка и лодыжечно-брахиального индекса $<0,9$; при этом указанный способ задерживает или уменьшает развитие серьезного нежелательного сердечно-сосудистого явления (MACE).

40 КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

На Фиг. 1 показано время до наступления первого MACE, выбранного из группы, состоящей из CV смерти (смерти по причине сердечно-сосудистой патологии), нелетального инфаркта миокарда (MI) и нелетального инсульта, после введения лираглутида или соответствующего ему плацебо.

45 На Фиг. 2 показано время до наступления CV смерти после введения лираглутида или соответствующего ему плацебо.

На Фиг. 3 показано время до наступления первого нелетального MI после введения лираглутида или соответствующего ему плацебо.

На Фиг. 4 показано время до наступления первого нелетального инсульта после введения лираглутида или соответствующего ему плацебо.

На Фиг. 5 показано время до наступления первой госпитализации по причине нестабильной стенокардии после введения лираглутида или соответствующего ему плацебо.

На Фиг. 6 показано время до наступления первой коронарной реваскуляризации после введения лираглутида или соответствующего ему плацебо.

На Фиг. 7 показано время до наступления первой госпитализации по причине сердечной недостаточности после введения лираглутида или соответствующего ему плацебо.

На Фиг. 1-7 показано число субъектов с риском релевантного(ых) события(ий) в разные моменты времени после рандомизации, и оно представлено в виде графика Каплана-Майера для времени до наступления события.

ОПИСАНИЕ

В некоторых воплощениях настоящее изобретение относится к способу лечения диабета 2 типа, включающему введение лираглутида в терапевтически эффективном количестве субъекту, нуждающемуся в этом, при этом указанный субъект имеет (1) одно или более сосудистых заболеваний, выбранных из группы, состоящей из сердечно-сосудистого заболевания, нарушения мозгового кровообращения, заболевания периферических сосудов, хронической почечной недостаточности и хронической сердечной недостаточности, и/или (2) один или более факторов риска сосудистого заболевания, выбранных из группы, состоящей из микроальбуминурии, протеинурии, гипертензии, гипертрофии левого желудочка, систолической дисфункции левого желудочка, диастолической дисфункции левого желудочка и лодыжечно-брахиального индекса $<0,9$; при этом указанный способ уменьшает или задерживает наступление серьезного нежелательного сердечно-сосудистого явления (MACE).

Термин "MACE", использованный в данном описании, относится к серьезному нежелательному сердечно-сосудистому явлению. В некоторых воплощениях MACE представляет собой события, выбранные из группы, состоящей из смерти по причине сердечно-сосудистой (CV) патологии, нелетального MI, нелетального инсульта, коронарной реваскуляризации, госпитализации по причине нестабильной стенокардии и госпитализации по причине хронической сердечной недостаточности. В некоторых воплощениях MACE представляет собой CV смерть. В некоторых воплощениях MACE представляет собой нелетальный MI. Термин "нелетальный MI", использованный в данном описании, относится к нелетальному инфаркту миокарда. В некоторых воплощениях MACE представляет собой события, выбранные из группы, состоящей из CV смерти, нелетального MI и нелетального инсульта. В некоторых воплощениях MACE представляет собой нелетальный инсульт. В некоторых воплощениях MACE представляет собой коронарную реваскуляризацию. В некоторых воплощениях MACE представляет собой госпитализацию по причине нестабильной стенокардии. В некоторых воплощениях MACE представляет собой госпитализацию по причине хронической сердечной недостаточности.

В некоторых воплощениях настоящее изобретение относится к способу лечения диабета 2 типа, включающему введение лираглутида в терапевтически эффективном количестве субъекту, нуждающемуся в этом, при этом указанный субъект имеет сосудистое заболевание и/или один или более факторов риска сосудистого заболевания. В некоторых воплощениях сосудистое заболевание выбрано из группы, состоящей из сердечно-сосудистого заболевания, нарушения мозгового кровообращения, заболевания

периферических сосудов, хронической почечной недостаточности и хронической сердечной недостаточности. В некоторых воплощениях субъект имеет (1) сосудистое заболевание, выбранное из группы, состоящей из сердечно-сосудистого заболевания, нарушения мозгового кровообращения, заболевания периферических сосудов, хронической почечной недостаточности и хронической сердечной недостаточности. В некоторых воплощениях субъект имеет (2) один или более факторов риска сосудистого заболевания, выбранных из группы, состоящей из микроальбуминурии, протеинурии, гипертензии, гипертрофии левого желудочка, систолической дисфункции левого желудочка, диастолической дисфункции левого желудочка и лодыжечно-брахиального индекса $<0,9$. В некоторых воплощениях сосудистое заболевание и/или указанные один или более факторов риска сосудистого заболевания присутствовали до начала введения лираглутида.

В некоторых воплощениях данный способ уменьшает или задерживает наступление серьезного нежелательного сердечно-сосудистого явления (MACE). В некоторых воплощениях данный способ снижает риск развития у указанного субъекта серьезного нежелательного сердечно-сосудистого явления (MACE). В некоторых воплощениях данный способ снижает риск развития у указанного субъекта его первого MACE. Термин "первое MACE", использованный в данном описании, относится к наступлению первого MACE у субъекта после начала введения лираглутида.

В некоторых воплощениях один или более факторов риска сосудистого заболевания выбраны из группы, состоящей из а) микроальбуминурии или протеинурии; b) гипертензии и/или гипертрофии левого желудочка по данным ЭКГ (электрокардиографии) или визуализации; c) систолической или диастолической дисфункции левого желудочка по данным визуализации; и d) лодыжечно-брахиального индекса $<0,9$. В некоторых воплощениях фактор риска сосудистого заболевания представляет собой микроальбуминурию. В некоторых воплощениях фактор риска сосудистого заболевания представляет собой протеинурию. В некоторых воплощениях фактор риска сосудистого заболевания представляет собой гипертензию и гипертрофию левого желудочка. В некоторых воплощениях фактор риска сосудистого заболевания представляет собой систолическую дисфункцию левого желудочка. В некоторых воплощениях фактор риска сосудистого заболевания представляет собой диастолическую дисфункцию левого желудочка. В некоторых воплощениях фактор риска сосудистого заболевания представляет собой лодыжечно-брахиальный индекс $<0,9$.

В некоторых воплощениях MACE выбрано из группы, состоящей из CV смерти, нелетального MI, нелетального инсульта, коронарной реваскуляризации, госпитализации по причине сердечной недостаточности и госпитализации по причине нестабильной стенокардии. В некоторых воплощениях число случаев (вероятность, риск) MACE уменьшается или его наступление задерживается по меньшей мере на 1% по сравнению с плацебо. В некоторых воплощениях число случаев MACE уменьшается или его наступление задерживается на величину от примерно 1% до примерно 3% по сравнению с плацебо. В некоторых воплощениях число случаев MACE уменьшается примерно на 2,4% по сравнению с плацебо. В некоторых воплощениях число случаев первого MACE уменьшается или его наступление задерживается по меньшей мере на 1% по сравнению с плацебо. В некоторых воплощениях число случаев первого MACE уменьшается или его наступление задерживается на величину от примерно 1% до примерно 3% по сравнению с плацебо. В некоторых воплощениях число случаев первого MACE уменьшается примерно на 2,4% по сравнению с плацебо.

В некоторых воплощениях МАСЕ выбрано из группы, состоящей из CV смерти, нелетального MI, нелетального инсульта, коронарной реваскуляризации и госпитализации по причине сердечной недостаточности. В некоторых воплощениях МАСЕ выбрано из группы, состоящей из CV смерти, нелетального MI и нелетального инсульта. В некоторых воплощениях число случаев МАСЕ уменьшается или его наступление задерживается по меньшей мере на 10% по сравнению с плацебо. В некоторых воплощениях число случаев МАСЕ уменьшается или его наступление задерживается на величину от примерно 10% до примерно 15% по сравнению с плацебо. В некоторых воплощениях число случаев МАСЕ уменьшается или его наступление задерживается примерно на 13% по сравнению с плацебо. В некоторых воплощениях МАСЕ имеет соотношение рисков примерно 0,87 по сравнению с плацебо. В некоторых воплощениях МАСЕ имеет соотношение рисков 0,87 с 95% ДИ (0,78; 0,97) по сравнению с плацебо. В некоторых воплощениях риск развития МАСЕ у указанного субъекта снижается по меньшей мере на 10% по сравнению с плацебо. В некоторых воплощениях риск развития МАСЕ у указанного субъекта снижается на величину от примерно 10% до примерно 15% по сравнению с плацебо. В некоторых воплощениях риск развития МАСЕ у указанного субъекта снижается примерно на 13% по сравнению с плацебо. В некоторых воплощениях развитие МАСЕ у субъекта имеет соотношение рисков примерно 0,87 по сравнению с плацебо. В некоторых воплощениях развитие МАСЕ у субъекта имеет соотношение рисков 0,87 с 95% ДИ (0,78; 0,97) по сравнению с плацебо. В некоторых воплощениях развитие у субъекта своего первого МАСЕ уменьшается или задерживается по меньшей мере на 10% по сравнению с плацебо. В некоторых воплощениях число случаев МАСЕ уменьшается или его наступление задерживается на величину от примерно 10% до примерно 15% по сравнению с плацебо. В некоторых воплощениях число случаев первого МАСЕ уменьшается или его наступление задерживается примерно на 13% по сравнению с плацебо. В некоторых воплощениях развитие у субъекта своего первого МАСЕ имеет соотношение рисков примерно 0,87 по сравнению с плацебо. В некоторых воплощениях развитие у субъекта своего первого МАСЕ имеет соотношение рисков 0,87 с 95% ДИ (0,78; 0,97) по сравнению с плацебо.

В некоторых воплощениях МАСЕ представляет собой CV смерть. В некоторых воплощениях число случаев CV смерти уменьшается по меньшей мере на 10% по сравнению с плацебо. В некоторых воплощениях число случаев CV смерти уменьшается или ее наступление задерживается на величину от примерно 10% до примерно 35% по сравнению с плацебо. В некоторых воплощениях число случаев CV смерти уменьшается или ее наступление задерживается на величину от примерно 15% до примерно 30% по сравнению с плацебо. В некоторых воплощениях число случаев CV смерти уменьшается или ее наступление задерживается примерно на 22% по сравнению с плацебо.

В некоторых воплощениях МАСЕ представляет собой нелетальный MI. В некоторых воплощениях число случаев нелетального MI уменьшается или его наступление задерживается по меньшей мере на 8% по сравнению с плацебо. В некоторых воплощениях число случаев нелетального MI уменьшается или его наступление задерживается на величину от примерно 8% до примерно 20% по сравнению с плацебо. В некоторых воплощениях число случаев нелетального MI уменьшается или его наступление задерживается на величину от примерно 10% до примерно 15% по сравнению с плацебо. В некоторых воплощениях число случаев нелетального MI уменьшается или его наступление задерживается примерно на 12% по сравнению с плацебо.

5

15

25

40

4.

воплощениях МАСЕ представляет собой а) CV смерть, и при этом число случаев указанной CV смерти уменьшается или ее наступление задерживается примерно на 22% по сравнению с плацебо; б) нелетальный MI, и при этом число случаев указанного нелетального MI уменьшается или его наступление задерживается примерно на 12% по сравнению с плацебо; с) нелетальный инсульт, и при этом число случаев указанного нелетального инсульта уменьшается или его наступление задерживается примерно на 11% по сравнению с плацебо; и/или d) госпитализацию по причине сердечной недостаточности, и при этом число случаев указанной госпитализации по причине сердечной недостаточности уменьшается или ее наступление задерживается примерно на 23% по сравнению с плацебо.

В некоторых воплощениях данный способ дополнительно снижает риск смерти указанного субъекта, при этом причиной указанной смерти является любая причина. В некоторых воплощениях риск смерти указанного субъекта снижен по меньшей мере на 10% по сравнению с плацебо. В некоторых воплощениях риск смерти указанного субъекта снижен на величину от примерно 10% до примерно 20% по сравнению с плацебо. В некоторых воплощениях риск смерти указанного субъекта снижен примерно на 15% по сравнению с плацебо.

В некоторых воплощениях введение лираглутида представляет собой длительное лечение, причем лираглутид вводят а) в течение по меньшей мере 15 месяцев, и при этом указанный способ уменьшает число случаев или задерживает наступление смерти по причине сердечно-сосудистой патологии (CV смерти); б) в течение по меньшей мере 6 месяцев (и возможно до 54 месяцев включительно), и при этом указанный способ уменьшает число случаев или задерживает наступление нелетального инфаркта миокарда (MI); с) в течение по меньшей мере 40 месяцев, и при этом указанный способ уменьшает число случаев или задерживает наступление нелетального инсульта; d) в течение по меньшей мере 32 месяцев (и возможно до 56 месяцев включительно), и при этом указанный способ снижает необходимость или риск коронарной реваскуляризации; и/или в течение по меньшей мере 17 месяцев (и возможно до 54 месяцев включительно), и при этом указанный способ уменьшает число случаев или задерживает наступление госпитализации по причине сердечной недостаточности.

В некоторых воплощениях введение лираглутида представляет собой длительное лечение, причем лираглутид вводят в течение по меньшей мере 15 месяцев, и при этом указанный способ уменьшает число случаев или задерживает наступление смерти по причине сердечно-сосудистой патологии (CV смерти). В некоторых воплощениях введение лираглутида представляет собой длительное лечение, причем лираглутид вводят в течение по меньшей мере 12 или по меньшей мере 18 месяцев, и при этом указанный способ уменьшает число случаев или задерживает наступление смерти по причине сердечно-сосудистой патологии (CV смерти). В некоторых воплощениях введение лираглутида представляет собой длительное лечение, причем лираглутид вводят в течение по меньшей мере 6 месяцев (и возможно до 54 месяцев включительно), и при этом указанный способ уменьшает число случаев или задерживает наступление нелетального инфаркта миокарда (MI). В некоторых воплощениях введение лираглутида представляет собой длительное лечение, причем лираглутид вводят в течение по меньшей мере 5 или 7 месяцев, и при этом указанный способ уменьшает число случаев или задерживает наступление смерти по причине сердечно-сосудистой патологии (CV смерти). В некоторых воплощениях введение лираглутида представляет собой длительное лечение, причем лираглутид вводят в течение по меньшей мере 40 месяцев, и при этом указанный способ уменьшает число случаев или задерживает наступление

нелетального инсульта. В некоторых воплощениях введение лираглутида представляет собой длительное лечение, причем лираглутид вводят в течение по меньшей мере 36 или 40 месяцев, и при этом указанный способ уменьшает число случаев или задерживает наступление смерти по причине сердечно-сосудистой патологии (CV смерти). В некоторых воплощениях введение лираглутида представляет собой длительное лечение, причем лираглутид вводят в течение по меньшей мере 32 месяцев (и возможно до 56 месяцев включительно), и при этом указанный способ снижает необходимость или риск коронарной реваскуляризации. В некоторых воплощениях введение лираглутида представляет собой длительное лечение, причем лираглутид вводят в течение по меньшей мере 30 или 35 месяцев, и при этом указанный способ уменьшает число случаев или задерживает наступление смерти по причине сердечно-сосудистой патологии (CV смерти). В некоторых воплощениях введение лираглутида представляет собой длительное лечение, причем лираглутид вводят в течение по меньшей мере 17 месяцев (и возможно до 54 месяцев включительно), и при этом указанный способ уменьшает число случаев госпитализации или откладывает госпитализацию по причине сердечной недостаточности.

В некоторых воплощениях введение лираглутида представляет собой длительное лечение, причем лираглутид вводят в течение по меньшей мере 15 или 20 месяцев, и при этом указанный способ уменьшает число случаев или задерживает наступление смерти по причине сердечно-сосудистой патологии (CV смерти). В некоторых воплощениях возраст субъекта составляет меньше 60 лет. В некоторых воплощениях субъект постоянно проживает в Европе или Азии. В некоторых воплощениях субъект относится к этнической группе азиатского происхождения. В некоторых воплощениях субъект имеет BMI (индекс массы тела) выше 30 кг/м^2 . В некоторых воплощениях субъект имеет BMI по меньшей мере $30,4 \text{ кг/м}^2$. В некоторых воплощениях субъект имеет уровень HbA1c (гликозилированный гемоглобин, фракция C) выше 8,3%. В некоторых воплощениях субъект имеет уровень HbA1c по меньшей мере 8,4%. В некоторых воплощениях субъект имеет уровень HbA1c по меньшей мере 9,0%. В некоторых воплощениях субъекту был диагностирован диабет 2 типа за период времени не более 11 лет до начала введения лираглутида. В некоторых воплощениях возраст субъекта составляет по меньшей мере 50 лет, и он имеет CV заболевание. В некоторых воплощениях возраст субъекта составляет по меньшей мере 60 лет, и он имеет CV заболевание. В некоторых воплощениях субъект не имеет хронической сердечной недостаточности. В некоторых воплощениях субъект одновременно получает лекарственную терапию, состоящую из одного перорального антидиабетического лекарственного средства (OAD). В некоторых воплощениях субъект ранее не получал антидиабетической терапии. В некоторых воплощениях субъект не получает дополнительной антидиабетической терапии. В некоторых воплощениях субъект имеет умеренное и/или тяжелое нарушение функции почек. В некоторых воплощениях субъект имеет умеренное нарушение функции почек. В некоторых воплощениях субъект имеет установленную скорость клубочковой фильтрации (eGFR) ниже $60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$, например, ниже $40 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ или ниже $30 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$, при этом указанная eGFR может быть определена согласно MDRD (Модификация диеты при почечном заболевании). В некоторых воплощениях субъект имеет eGFR в диапазоне 30-59 мл/мин/1,73 м², при этом указанная eGFR может быть определена согласно MDRD. В некоторых воплощениях субъект имеет eGFR в диапазоне от выше 40 до ниже 50 мл/

мин/1,73 м², при этом указанная eGFR может быть определена согласно MDRD.

В некоторых воплощениях термины "смерть по причине сердечно-сосудистой патологии" или "CV смерть" используются в данной заявке взаимозаменяемо для описания смерти, при этом причина смерти выбрана из группы, состоящей из сердечно-сосудистого заболевания или неизвестной причины. В некоторых воплощениях CV смерть выбрана из группы, состоящей из случая смерти по причинам сердечно-сосудистой патологии и случаев смерти, для которых отсутствие связи с сосудистой системой не нашло четкого документального подтверждения. Смерть по причинам сердечно-сосудистой патологии может включать внезапную сердечную смерть, смерть вследствие острого инфаркта миокарда, смерть вследствие сердечной недостаточности и смерть вследствие инсульта.

В некоторых воплощениях термины "смерть по причине сердечно-сосудистой патологии" или "CV смерть" используются в данной заявке взаимозаменяемо для описания смерти, при этом причина смерти выбрана из группы, состоящей из сердечно-сосудистого заболевания, и также упоминаются в данном описании как "CV смерть за исключением смерти по неизвестной причине".

В некоторых воплощениях нелетальный МИ представляет собой миокардиальный некроз, указывающий на миокардиальную ишемию без смерти субъекта. В некоторых воплощениях МИ диагностируют на основе переопределений, предложенных рабочей группой ESC (Европейское общество кардиологов)/ACCF (Фонд Американской коллегии кардиологов)/АНА (Американская ассоциация сердца)/WHF (Всемирная федерация сердца), как описано в Thygesen K, et al. "Universal Definition of Myocardial Infarction", J. Am. Coll. Cardiol., 2007, Nov. 27, 50 (22): 2173-95.

В некоторых воплощениях коронарная реваскуляризация представляет собой восстановление кровообращения в сердце, например, путем "очистки" окклюзированных или нарушенных кровеносных сосудов либо путем хирургических замен посредством имплантации.

В некоторых воплощениях госпитализация по причине нестабильной стенокардии (UAP) представляет собой экстренную госпитализацию, вызванную ишемическими симптомами, указывающими на острый коронарный синдром, и отсутствие возрастания уровня сердечных биомаркеров, в том числе отсутствие возрастания уровня тропонина и сердечных биомаркеров, говорит об отрицательном результате в отношении миокардиального некроза. Возрастание уровня тропонина может составлять по меньшей мере 1 значение выше 99-ой процентиля верхнего референтного предела, например, определенного как сердечный тропонин I или сердечный тропонин T. Возрастание уровня тропонина может соответствовать уровню сердечного тропонина I (cTnI) (например, определенного согласно анализу TnI-Ultra на иммуноанализаторе ADVIA Centaur XP, оба от Siemens Healthcare Diagnostics), составляющему выше 0,04 нг/мл. В некоторых воплощениях UAP не обнаруживается при наличии STEMI (инфаркта миокарда с подъемом ST-сегмента) или NSTEMI (инфаркта миокарда без подъема ST-сегмента) (критерии для STEMI: новый случай подъема ST-сегмента обнаруживается в 2-х или нескольких соседних отведениях на ЭКГ в 12 отведениях; критерии для NSTEMI: подъем ST-сегмента отсутствует в 2-х или нескольких соседних отведениях на ЭКГ в 12 отведениях; при этом указанная ЭКГ демонстрирует проявления острой миокардиальной ишемии и может вовлекать 1) подъем ST-сегмента как новый случай подъема ST-сегмента в точке J в двух соседних отведениях с пороговыми точками: $\geq 0,2$ мВ у мужчин или $\geq 0,15$ мВ у женщин в отведениях V2-V3 и/или $\geq 0,1$ мВ в других отведениях; и/или 2) депрессию ST-сегмента и изменения в зубце T как новый случай

горизонтальной или косонисходящей депрессии ST-сегмента, составляющей $\geq 0,05$ мВ в двух соседних отведениях; и/или инверсию зубца Т, составляющую $\geq 0,1$ мВ в двух соседних отведениях с выраженным зубцом R или соотношением $R/S > 1$). Острый коронарный синдром может вовлекать по меньшей мере один из критериев, выбранных из группы, состоящей из: нового случая или ухудшения ST-сегмента либо изменений зубца Т на ЭКГ, при этом указанные изменения на ЭКГ соответствуют по меньшей мере одному из приведенных ниже критериев для острой миокардиальной ишемии (в отсутствие гипертрофии левого желудочка и блокады левой ножки предсердно-желудочкового пучка): подъему ST-сегмента; новому случаю преходящего (как известно, составляющего меньше 20 минут) подъема ST-сегмента в точке J в двух соседних отведениях с пороговыми точками: $\geq 0,2$ мВ у мужчин или $\geq 0,15$ мВ у женщин в отведениях V2-V3 и/или $\geq 0,1$ мВ в других отведениях; депрессии ST-сегмента и изменениям в зубце Т; новому случаю горизонтальной или косонисходящей депрессии ST-сегмента, составляющей $\geq 0,05$ мВ в двух соседних отведениях; и/или инверсии зубца Т $\geq 0,1$ мВ в двух соседних отведениях с выраженным зубцом R или соотношением $R/S > 1$; признакам ишемии на ЭКГ с физической нагрузкой с использованием визуализации сердца; признакам ишемии на ЭКГ с физической нагрузкой без использования визуализации сердца, но с использованием ангиографических данных, соответствующих $\geq 70\%$ -ному поражению и/или наличию тромба в эпикардиальной коронарной артерии или инициации/увеличению доз антиангиальной терапии; и ангиографических данных, соответствующих $\geq 70\%$ -ному поражению и/или наличию тромба в эпикардиальной коронарной артерии.

В некоторых воплощениях нелетальный инсульт представляет собой инсульт без смерти субъекта, при этом инсульт включает транзиторную ишемическую атаку, ишемический инсульт и геморрагический инсульт. В некоторых воплощениях транзиторную ишемическую атаку (ТИА) определяют как преходящий эпизод неврологической дисфункции, вызванной очаговой ишемией головного мозга, спинного мозга или сетчатки, без острого инфаркта. В некоторых воплощениях ишемический инсульт определяют как острый эпизод очаговой дисфункции головного мозга, спинного мозга или сетчатки, вызванной инфарктом ткани центральной нервной системы, который возникает в результате наличия тромба или эмбола, нарушающего перфузию центральной нервной системы (не из-за кровоизлияния) и наличие которого подтверждается документально посредством визуализации; кроме того, признаки геморрагического инсульта, полученные при аутопсии, также могут подтвердить этот диагноз, и/или постановке такого диагноза могут способствовать данные люмбальной пункции. В некоторых воплощениях геморрагический инсульт определяют как острый эпизод очаговой или глобальной дисфункции головного мозга, спинного мозга или сетчатки, вызванной нетравматическим интрапаренхимальным, интравентрикулярным или субарахноидальным кровоизлиянием с документальным подтверждением церебральной геморрагии по данным визуализации (например, при сканировании с использованием компьютерной томографии (СТ) или магнитно-резонансной визуализации (MRI)), т.е. вызванной интрапаренхимальным, интрапаренхимальным с проникновением в желудочки, интравентрикулярным или субарахноидальным кровоизлиянием; субдуральные и эпидуральные кровоизлияния не включают; кроме того, признаки геморрагического инсульта, полученные при аутопсии, также могут подтвердить этот диагноз, и/или постановке такого диагноза могут способствовать данные люмбальной пункции.

В некоторых воплощениях госпитализация по причине сердечной недостаточности

представляет собой госпитализацию, определенную как поступление в стационарное отделение или посещение отделения неотложной помощи с пребыванием там в результате по меньшей мере в течение 12 часов, при этом должно присутствовать по меньшей мере одно из следующих клинических проявлений сердечной недостаточности:

5 новый случай или обострение одышки, новый случай или обострение ортопноэ, новый случай или обострение пароксизмальной ночной одышки, новый случай или обострение отека, новый случай или обострение влажных хрипов в базальных отделах легких, новый случай или обострение набухания яремных вен, новый случай или обострение третьего тона сердца или ритм галопа, либо должны иметься рентгенологические данные

10 ухудшения сердечной недостаточности. Госпитализация по причине сердечной недостаточности также может включать (1) дополнительную и/или усиленную терапию, в том числе а) инициирование лечения внутривенными диуретиками, ионотропными или сосудорасширяющими средствами; б) повышение доз внутривенной терапии, если уже осуществляется процесс лечения; с) инициирование механического воздействия или

15 хирургического вмешательства (механической поддержки кровообращения); d) трансплантацию сердца или желудочковую стимуляцию для улучшения функции сердца или применение ультрафильтрации, гемофильтрации или диализа, специально предназначенных для лечения сердечной недостаточности; и/или (2) этот диагноз будет подтвержден результатами использования биомаркеров (например, натрийуретического

20 пептида головного мозга), указывающих на застойную сердечную недостаточность.

В некоторых воплощениях способы по настоящему изобретению уменьшают вероятность наступления события. В некоторых воплощениях термин "уменьшает или задерживает" при использовании в данном описании со ссылкой на способ изобретения означает "снижение риска чего-либо".

25 Субъект и субпопуляции

Субъектом, подлежащим введению лираглутида по настоящему изобретению, может быть человек, например, взрослый человек. Субъект, получающий введение лираглутида в соответствии со способами по настоящему изобретению, может иметь диабет 2 типа и имеет (1) одно или более сосудистых заболеваний, выбранных из группы, состоящей

30 из сердечно-сосудистого заболевания, нарушения мозгового кровообращения, заболевания периферических сосудов, хронической почечной недостаточности и/или хронической сердечной недостаточности, и/или (2) один или более факторов риска сосудистого заболевания. В некоторых воплощениях субъект имеет диабет 2 типа и сердечно-сосудистое заболевание, нарушение мозгового кровообращения, заболевание

35 периферических сосудов, хроническую почечную недостаточность и/или хроническую сердечную недостаточность. Субъект может иметь диабет 2 типа и сердечно-сосудистое заболевание. Субъект может иметь диабет 2 типа и нарушение мозгового кровообращения. Субъект может иметь диабет 2 типа и заболевание периферических сосудов. Субъект может иметь диабет 2 типа и хроническую почечную недостаточность.

40 Субъект может иметь диабет 2 типа и хроническую сердечную недостаточность. В некоторых воплощениях субъект имеет диабет 2 типа и один или более факторов риска сосудистого заболевания. Эти сосудистые заболевания могут быть упомянуты как одновременно происходящие, т.е. у субъекта одновременно имеются одно или более сосудистых заболеваний типа диабета 2 типа.

45 В некоторых воплощениях возраст субъекта составляет по меньшей мере 50 лет, например, по меньшей мере 60 лет.

В некоторых воплощениях уровень HbA_{1c} у субъекта составляет по меньшей мере 7,0%, например, до получения введения лираглутида. В некоторых воплощениях уровень

HbA_{1c} у субъекта превышает 8,3%, например, до получения введения лираглутида. В некоторых воплощениях уровень HbA_{1c} у субъекта составляет по меньшей мере 8,4%, например, до получения введения лираглутида. В некоторых воплощениях уровень HbA_{1c} у субъекта составляет по меньшей мере 9,0%, например, до получения введения лираглутида. Уровень HbA_{1c} может быть определен в соответствии с методами, известными в данной области техники, например, в виде процентного содержания, оцененного в соответствии с методом, определенным в исследовании по контролю диабета и его осложнений (DCCT), см. New Engl. J. Med., 1993, 329: 977-986.

В некоторых воплощениях субъект, помимо лираглутида, не получал ранее лечения антидиабетическими лекарственными средствами, либо получает лечение одним или несколькими пероральными антидиабетическими лекарственными средствами (OAD), либо получает лечение человеческим инсулином - нейтральным проаминам Хагедорна (NPH), или длительно действующим аналогом инсулина, или готовой смесью инсулинов, по отдельности или в комбинации с OAD. Субъект может не получать лечения антидиабетическими лекарственными средствами. Субъект может получать лечение одним или несколькими пероральными антидиабетическими лекарственными средствами (OAD). Субъект может получать лечение человеческим NPH инсулином, или длительно действующим аналогом инсулина, или готовой смесью инсулинов, по отдельности или в комбинации с OAD. В некоторых воплощениях OAD может быть выбрано из группы, состоящей из сульфонилмочевин, средств, усиливающих секрецию инсулина, тиазолидиндионов, ингибиторов альфа-глюкозидазы, ингибиторов дипептидилпептидазы-4, ингибиторов совместных переносчиков-2 ионов натрия и глюкозы и их комбинаций. В некоторых воплощениях OAD представляет собой сульфонилмочевину (например, глимепирид, глипизид, глибурид). В некоторых воплощениях OAD представляет собой средства, усиливающие секрецию инсулина (например, бигуаниды, такие как метформин, или меглитиниды, такие как натеглинид). В некоторых воплощениях OAD представляет собой тиазолидиндионы (например, пиоглитазон, розиглитазон). В некоторых воплощениях OAD представляет собой ингибиторы альфа-глюкозидазы (например, акарбозу, миглитол, воглибозу). В некоторых воплощениях OAD представляет собой ингибиторы совместных переносчиков-2 ионов натрия и глюкозы (например, дапаглифлозин, канаглифлозин, эмпаглифлозин). В некоторых воплощениях OAD представляет собой ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (например, ситаглиптин). В некоторых воплощениях OAD не является ингибитором дипептидилпептидазы-4.

В некоторых воплощениях субъект (1) имеет возраст по меньшей мере 50 лет и имеет сердечно-сосудистое заболевание, нарушение мозгового кровообращения, заболевание периферических сосудов, хроническую почечную недостаточность и/или хроническую сердечную недостаточность, или (2) возраст по меньшей мере 60 лет и имеет один или более факторов риска сосудистого заболевания. В некоторых воплощениях возраст субъекта составляет по меньшей мере 60 лет, и он имеет сердечно-сосудистое заболевание, нарушение мозгового кровообращения, заболевание периферических сосудов, хроническую почечную недостаточность и/или хроническую сердечную недостаточность. В некоторых воплощениях возраст субъекта составляет по меньшей мере 60 лет, и он имеет сердечно-сосудистое заболевание, нарушение мозгового кровообращения, заболевание периферических сосудов, хроническую почечную недостаточность и/или хроническую сердечную недостаточность.

В некоторых воплощениях субъект а) имеет возраст (1) по меньшей мере 50 лет и

имеет одно или более сосудистых заболеваний, выбранных из группы, состоящей из сердечно-сосудистого заболевания, нарушения мозгового кровообращения, заболевания периферических сосудов, хронической почечной недостаточности и/или хронической сердечной недостаточности, или (2) по меньшей мере 60 лет и имеет факторы риска сосудистого заболевания; б) имеет уровень HbA_{1c} по меньшей мере 7,0%, например, в момент времени перед получением введения лираглутида; и с) не получал ранее лечения антидиабетическими лекарственными средствами, либо получает лечение одним или несколькими пероральными антидиабетическими лекарственными средствами (OAD), либо получает лечение человеческим NPH инсулином, или длительно действующим аналогом инсулина, или готовой смесью инсулинов, по отдельности или в комбинации с OAD.

В некоторых воплощениях субъект имеет нарушение функции почек. В некоторых воплощениях субъект имеет умеренное нарушение функции почек (т.е. $eGFR$ 30-59 согласно MDRD). В некоторых воплощениях субъект имеет тяжелое нарушение функции почек (т.е. $eGFR$ ниже 30 согласно MDRD). В некоторых воплощениях субъект имеет нарушение функции почек, при котором установленная скорость клубочковой фильтрации ($eGFR$) составляет ниже 60, например, ниже 60 мл/мин/1,73 м² согласно исследованию по модификации диеты при почечном заболевании (MDRD). В некоторых воплощениях субъект имеет $eGFR$ ниже 60 мл/мин/1,73 м² согласно MDRD. В некоторых воплощениях субъект имеет $eGFR$ ниже 50 мл/мин/1,73 м² согласно MDRD. В некоторых воплощениях субъект имеет $eGFR$ ниже 40 мл/мин/1,73 м² согласно MDRD. В некоторых воплощениях субъект имеет $eGFR$ ниже 30 мл/мин/1,73 м² согласно MDRD. В некоторых воплощениях субъект имеет $eGFR \geq 10$ мл/мин/1,73 м² согласно MDRD. В некоторых воплощениях установленную скорость клубочковой фильтрации ($eGFR$) рассчитывают на основании концентрации креатинина в сыворотке крови с последующим применением либо уравнения по формуле из исследования "Модификация диеты при почечном заболевании" (MDRD), либо уравнения, разработанного в рамках программы "Сотрудничество в области эпидемиологии хронических заболеваний почек" (CKD-EPI), при этом в обоих случаях включены переменные, учитывающие возраст, пол и расовую принадлежность субъекта. Значение $eGFR$, определенное согласно MDRD, можно обозначить как $eGFR$ -MDRD. Значение $eGFR$, определенное согласно CKD-EPI, можно обозначить как $eGFR$ -CKD-EPI. Уравнение для $eGFR$ -MDRD может быть представлено в виде формулы V: $eGFR$ (мл/мин/1,73 м²) = $175 \times (S_{cr})^{-1,154} \times (\text{возраст})^{-0,203} \times (0,742 \text{ в случае женщин}) \times (1,212 \text{ в случае афро-американцев})$ [V]. Уравнение для CKD-EPI может быть представлено в виде формулы VI: $eGFR = 141 \times \text{мин.}^a \times \text{макс.}^{-1,209} \times 0,993^{\text{возраст}} \times (1,018 \text{ в случае женщин}) \times (1,159 \text{ в случае негроидной расы})$ [VI], где "мин." указывает минимальное значение S_{cr}/K или 1, "макс." указывает максимальное значение S_{cr}/K или 1, S_{cr} означает концентрацию креатинина в сыворотке крови в мг/дл, K равно 0,7 для женщин и 0,9 для мужчин, и a равно -0,329 для женщин или -0,411 для мужчин.

В некоторых воплощениях сердечно-сосудистое заболевание, нарушение мозгового кровообращения, заболевание периферических сосудов, хроническая почечная недостаточность и/или хроническая сердечная недостаточность выбраны из группы, состоящей из инфаркта миокарда, инсульта, транзиторной ишемической атаки (TIA), коронарной реваскуляризации, каротидной реваскуляризации, реваскуляризации

периферических артерий, стеноза коронарных артерий более чем на 50%, стеноза сонных артерий более чем на 50%, стеноза артерий нижних конечностей более чем на 50%, истории симптоматического коронарного заболевания сердца (например, подтвержденного документально положительными результатами ЭКГ с физической нагрузкой или любого метода визуализации сердца), нестабильной стенокардии (например, с изменениями на электрокардиограмме (ЭКГ)), бессимптомной сердечной ишемии (например, подтвержденной документально положительными результатами теста с применением радионуклидной визуализации, или теста на физическую нагрузку, или добутаминовой стресс-эхокардиографии), хронической сердечной недостаточности II-III класса согласно NYHA и хронической почечной недостаточности в степени от умеренной до тяжелой (например, клинически достигшей стадии, соответствующей скорости клубочковой фильтрации ниже 60 мл/мин/1,73 м² согласно исследованию по модификации диеты при почечном заболевании (MDRD) или ниже 60 мл/мин по формуле Кокрофта-Голта). В некоторых воплощениях сердечно-сосудистое заболевание, нарушение мозгового кровообращения, заболевание периферических сосудов, хроническая почечная недостаточность и/или хроническая сердечная недостаточность выбраны из группы, состоящей из инфаркта миокарда, инсульта, транзиторной ишемической атаки (ТИА), коронарной реваскуляризации, каротидной реваскуляризации, реваскуляризации периферических артерий, при этом данное событие имело место до начала введения лираглутида. В некоторых воплощениях сердечно-сосудистое заболевание, нарушение мозгового кровообращения, заболевание периферических сосудов, хроническая почечная недостаточность и/или хроническая сердечная недостаточность могут быть выбраны из группы, состоящей из: а) инфаркта миокарда; б) инсульта или перенесенной ранее транзиторной ишемической атаки (ТИА); в) коронарной реваскуляризации, каротидной реваскуляризации, реваскуляризации периферических артерий; г) стеноза более чем на 50% по данным ангиографии или другого метода визуализации коронарных артерий, сонных артерий или артерий нижних конечностей; е) истории симптоматического коронарного заболевания сердца, подтвержденного документально положительными результатами ЭКГ с физической нагрузкой или любого метода визуализации сердца, либо нестабильной стенокардии с изменениями на электрокардиограмме (ЭКГ); ф) бессимптомной сердечной ишемии, подтвержденной документально положительными результатами теста с применением радионуклидной визуализации, или теста на физическую нагрузку, или добутаминовой стресс-эхокардиографии; г) хронической сердечной недостаточности II-III класса согласно NYHA; и h) хронической почечной недостаточности, клинически достигшей стадии, соответствующей скорости клубочковой фильтрации ниже 60 мл/мин/1,73 м² согласно исследованию по модификации диеты при почечном заболевании (MDRD) или ниже 60 мл/мин по формуле Кокрофта-Голта. В некоторых воплощениях субъект перенес а) инфаркт миокарда; б) инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА); или в) реваскуляризацию коронарных, сонных или периферических артерий в качестве перенесенного ранее события до момента введения лираглутида. В некоторых воплощениях сердечно-сосудистое заболевание, нарушение мозгового кровообращения, заболевание периферических сосудов, хроническая почечная недостаточность и/или хроническая сердечная недостаточность выбраны из группы, состоящей из перенесенного ранее инфаркта миокарда, перенесенного ранее инсульта и перенесенной ранее транзиторной ишемической атаки (ТИА). В некоторых воплощениях сердечно-сосудистое заболевание, нарушение мозгового кровообращения, заболевание периферических сосудов, хроническая почечная недостаточность и/или хроническая

сердечная недостаточность выбраны из группы, состоящей из перенесенной ранее коронарной реваскуляризации, перенесенной ранее каротидной реваскуляризации и перенесенной ранее реваскуляризации периферических артерий. В некоторых воплощениях сердечно-сосудистое заболевание, нарушение мозгового кровообращения, заболевание периферических сосудов, хроническая почечная недостаточность и/или хроническая сердечная недостаточность выбраны из группы, состоящей из стеноза коронарных артерий более чем на 50%, стеноза сонных артерий более чем на 50% и стеноза артерий нижних конечностей более чем на 50%. В некоторых воплощениях сердечно-сосудистое заболевание, нарушение мозгового кровообращения, заболевание периферических сосудов, хроническая почечная недостаточность и/или хроническая сердечная недостаточность выбраны из группы, состоящей из истории симптоматического коронарного заболевания сердца (например, подтвержденного документально положительными результатами ЭКГ с физической нагрузкой или любого метода визуализации сердца) и нестабильной стенокардии (например, с изменениями на электрокардиограмме (ЭКГ)). В некоторых воплощениях сердечно-сосудистое заболевание, нарушение мозгового кровообращения, заболевание периферических сосудов, хроническая почечная недостаточность и/или хроническая сердечная недостаточность выбраны из группы, состоящей из бессимптомной сердечной ишемии (например, подтвержденной документально положительными результатами теста с применением радионуклидной визуализации, или теста на физическую нагрузку, или добутаминовой стресс-эхокардиографии). В некоторых воплощениях сердечно-сосудистое заболевание, нарушение мозгового кровообращения, заболевание периферических сосудов, хроническая почечная недостаточность и/или хроническая сердечная недостаточность выбраны из группы, состоящей из хронической сердечной недостаточности II-III класса согласно NYHA. В некоторых воплощениях сердечно-сосудистое заболевание, нарушение мозгового кровообращения, заболевание периферических сосудов, хроническая почечная недостаточность и/или хроническая сердечная недостаточность выбраны из группы, состоящей из хронической почечной недостаточности в степени от умеренной до тяжелой (например, клинически достигшей стадии, соответствующей скорости клубочковой фильтрации ниже 60 мл/мин/1,73 м² согласно исследованию по модификации диеты при почечном заболевании (MDRD) или ниже 60 мл/мин по формуле Кокрофта-Голта). В некоторых воплощениях термин "перенесенный ранее", использованный в данном описании, означает "до введения лираглутида".

Скорость клубочковой фильтрации может быть определена альтернативно по "формуле Кокрофта-Голта", которая может быть приведена в виде формулы III: $CrCl \text{ (мл/мин)} = (N \times [140 - \text{возраст (годы)}] \times \text{масса тела}^* \text{ (кг)}) / \text{креатинин в сыворотке крови (мкМ)} \text{ [III]}$, где CrCl представляет собой клиренс креатинина по Кокрофту-Голту, при этом N равно 1,23 для мужчин и 1,04 для женщин, и при этом, если действительная масса составляет выше 120% IBW, тогда масса является идеальной массой тела (IBW), которая определена по формуле IIIa: $IBW \text{ (кг)} = (\text{число дюймов выше 5 футов} \times 2,3) + M \text{ [IIIa]}$, где M равно 50 для мужчин и 45,5 для женщин.

Сердечная недостаточность существует в разных степенях тяжести. Наиболее часто используемой системой классификации сердечной недостаточности является функциональная классификация согласно Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (также обозначаемой как "NYHA"). NYHA классифицирует субъектов в один из четырех классов I-IV (Таблица A), исходя из степени их ограничения во время физической нагрузки, и возможно в дополнительную подгруппу A-D, исходя из объективных оценок;

для получения подробной информации см. The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. 9-е изд. Boston, Mass: Little, Brawn & Co; 1994: 253-256. В некоторых воплощениях субъект имеет сердечную недостаточность I-III класса согласно NYHA, например, I класса, II класса или III класса.

Таблица А. Критерии I-IV класса согласно NYHA

Класс согласно NYHA	Функциональная возможность субъекта
I	Субъекты с болезнью сердца, но без обуславливающегося ею ограничения физической нагрузки. Обычная физическая нагрузка не вызывает чрезмерной утомляемости, сердцебиения, одышки или стенокардической боли.
II	Субъекты с болезнью сердца, обуславливающей незначительное ограничение физической нагрузки. Они чувствуют себя комфортно в состоянии покоя. Обычная физическая нагрузка вызывает утомляемость, сердцебиение, одышку или стенокардическую боль.
III	Субъекты с болезнью сердца, обуславливающей заметное ограничение физической нагрузки. Они чувствуют себя комфортно в состоянии покоя. Физическая нагрузка меньше обычной вызывает утомляемость, сердцебиение, одышку или стенокардическую боль.
IV	Субъекты с болезнью сердца, обуславливающей неспособность переносить любую физическую нагрузку без ощущения дискомфорта. Даже в состоянии покоя могут иметь место симптомы сердечной недостаточности или симптомокомплекс. Если предпринимается какая-либо физическая деятельность, дискомфорт увеличивается.

Термин "сердечно-сосудистое заболевание, нарушение мозгового кровообращения, заболевание периферических сосудов, хроническая почечная недостаточность и/или хроническая сердечная недостаточность" может относиться к инфаркту миокарда. Термин "сердечно-сосудистое заболевание, нарушение мозгового кровообращения, заболевание периферических сосудов, хроническая почечная недостаточность и/или хроническая сердечная недостаточность" может относиться к инсульту или перенесенной ранее транзиторной ишемической атаке (ТИА). Термин "сердечно-сосудистое заболевание, нарушение мозгового кровообращения, заболевание периферических сосудов, хроническая почечная недостаточность и/или хроническая сердечная недостаточность" может относиться к реваскуляризации коронарных, сонных или периферических артерий. Термин "сердечно-сосудистое заболевание, нарушение мозгового кровообращения, заболевание периферических сосудов, хроническая почечная недостаточность и/или хроническая сердечная недостаточность" может относиться к стенозу более чем на 50%

по данным ангиографии или другой визуализации коронарных артерий, сонных артерий или артерий нижних конечностей. Термин "сердечно-сосудистое заболевание, нарушение мозгового кровообращения, заболевание периферических сосудов, хроническая почечная недостаточность и/или хроническая сердечная недостаточность" может относиться к истории симптоматического коронарного заболевания сердца, подтвержденного документально положительными результатами ЭКГ с физической нагрузкой или любого метода визуализации сердца, или нестабильной стенокардии с изменениями на ЭКГ. Термин "сердечно-сосудистое заболевание, нарушение мозгового кровообращения, заболевание периферических сосудов, хроническая почечная недостаточность и/или хроническая сердечная недостаточность" может относиться к бессимптомной сердечной ишемии, подтвержденной документально положительными результатами теста с применением радионуклидной визуализации, или теста на физическую нагрузку, или добутаминовой стресс-эхокардиографии. Термин "сердечно-сосудистое заболевание, нарушение мозгового кровообращения, заболевание периферических сосудов, хроническая почечная недостаточность и/или хроническая сердечная недостаточность" может относиться к хронической сердечной недостаточности II-III класса согласно NYHA. Термин "сердечно-сосудистое заболевание, нарушение мозгового кровообращения, заболевание периферических сосудов, хроническая почечная недостаточность и/или хроническая сердечная недостаточность" может относиться к хронической почечной недостаточности, клинически достигшей стадии, соответствующей скорости клубочковой фильтрации ниже 60 мл/мин/1,73 м² согласно исследованию по модификации диеты при почечном заболевании (MDRD) или ниже 60 мл/мин по формуле Кокрофта-Голта.

В некоторых воплощениях субъект имеет BMI, составляющий по меньшей мере 30 кг/м². BMI (индекс массы тела) является мерой содержания жира в организме с учетом роста и массы. Формула для расчета представляет собой $BMI = (\text{масса в килограммах}) / (\text{рост в метрах})^2$. В некоторых воплощениях субъект имеет BMI в диапазоне 30-50 кг/м². В некоторых воплощениях субъект имеет BMI по меньшей мере 33 кг/м². В некоторых воплощениях субъект имеет BMI по меньшей мере 35 кг/м². В некоторых воплощениях субъект имеет BMI по меньшей мере 37 кг/м². В некоторых воплощениях субъект имеет BMI по меньшей мере 40 кг/м². В некоторых воплощениях субъект имеет BMI до 45 кг/м² включительно. В некоторых воплощениях субъект имеет BMI до 40 кг/м² включительно.

В некоторых воплощениях термин "постоянное проживание" субъекта, использованный в данном описании, относится к юрисдикции, согласно которой указанный субъект имеет свой адрес, зарегистрированный органами указанной юрисдикции, например, в Европе или Азии.

В некоторых воплощениях субъект не имеет диабета 1 типа. В некоторых воплощениях субъекту не назначают введение агониста рецептора GLP-1 (эксенатида или другого), или прамлинтида, или любого ингибитора дипептидилпептидазы 4 (DPP-4) перед началом введения лираглутида по настоящему изобретению. В некоторых воплощениях субъекту не назначают введение инсулина, отличающегося от инсулина, выбранного из группы, состоящей из человеческого инсулина - нейтрального протамина Хагедорна (NPH), длительно действующего аналога инсулина или готовой смеси инсулинов. В некоторых воплощениях и в связи с интеркуррентным заболеванием субъект получает кратковременное введение инсулина, отличающегося от инсулина,

выбранного из группы, состоящей из человеческого NPH инсулина, длительно действующего аналога инсулина или готовой смеси инсулинов. Экстренная декомпенсация гликемического контроля требует незамедлительной интенсификации лечения для предотвращения острых осложнений диабета (например, диабетического кетоацидоза) в предшествующие 3 месяца. В некоторых воплощениях субъект не имеет острого коронарного или цереброваскулярного события в предшествующие 14 суток. В некоторых воплощениях субъект не получает постоянной заместительной почечной терапии. В некоторых воплощениях субъект не имеет заболевания печени в конечной стадии. В некоторых воплощениях субъект не имеет хронической сердечной недостаточности IV класса согласно NYHA. В некоторых воплощениях субъект не имеет перенесенной ранее цельноорганной трансплантации или не ожидает цельноорганной трансплантации. В некоторых воплощениях субъект не имеет семейной или личной истории множественной эндокринной неоплазии 2 типа (MEN2) или семейного медуллярного рака щитовидной железы (FMTC). В некоторых воплощениях субъект не имеет личной истории несемейного медуллярного рака щитовидной железы. В некоторых воплощениях субъект не имеет злокачественного новообразования с необходимостью химиотерапии, хирургического вмешательства, лучевой или паллиативной терапии в предшествующие 5 лет. В некоторых воплощениях субъект имеет интраэпителиальную плоскоклеточную карциному кожи (болезнь Боуэна), подлежащую местному лечению 5-фторурацилом (5FU), и субъекты имеют базальноклеточный рак кожи.

Лираглутид

Лираглутид представляет собой агонист рецептора GLP-1 Arg34,Lys26-(N-эпсилон-(гамма-L-глутамил(N-альфа-гексадеканойл))-GLP-1(7-37). Лираглутид может быть получен так, как описано в примере 37 из WO98/08871.

Фармацевтическая композиция

Лираглутид можно вводить в форме фармацевтической композиции.

Фармацевтическая композиция может содержать лираглутид в концентрации от 0,1 мг/мл до 100 мг/мл. В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция содержит лираглутид в концентрации 0,01-50 мг/мл, или 0,01-20 мг/мл или 0,01-10 мг/мл. В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция содержит лираглутид в концентрации 1-20 мг/мл.

Фармацевтические композиции, описанные в данной заявке, могут дополнительно содержать один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов, например, выбранных из группы, состоящей из буферной системы, консерванта, вещества, регулирующего тоничность, хелатирующего агента, стабилизатора и поверхностно-активного вещества. В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция содержит один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов, например, один или несколько выбранных из группы, состоящей из буфера, изотонического агента и консерванта. Приготовление композиций на основе фармацевтически активных ингредиентов с различными эксципиентами известно в данной области техники, см., например, Remington: The Science and Practice of Pharmacy (например, 19-ое издание (1995) и любые более поздние издания). Термин "эксципиент" в своем широком смысле относится к любому компоненту, отличающемуся от активного(ых) терапевтического(их) ингредиента(ов), например лираглутиду. Эксципиент может представлять собой инертное вещество, неактивное вещество и/или вещество, не являющееся активным с медицинской точки зрения.

В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция содержит фосфатный

буфер, как например, буфер на основе фосфата натрия, например дифосфата натрия. В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция содержит изотонический агент, такой как пропиленгликоль. В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция содержит консервант, такой как фенол.

5 Фармацевтическая композиция может быть в форме раствора или суспензии. В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция представляет собой водную композицию, такую как водный раствор или водная суспензия. Термин "водная композиция" определяет композицию, содержащую по меньшей мере 50% (масс./масс.) воды. Аналогичным образом, термин "водный раствор" определяет раствор, содержащий
10 по меньшей мере 50% (масс./масс.) воды, а термин "водная суспензия" определяет суспензию, содержащую по меньшей мере 50% (масс./масс.) воды. Водная композиция может содержать по меньшей мере 50% (масс./масс.) воды или по меньшей мере 60%, 70%, 80% или даже по меньшей мере 90% (масс./масс.) воды. В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция имеет рН в диапазоне 7,5-9,0.

15 В некоторых воплощениях лираглутид вводят в форме фармацевтической композиции, содержащей лираглутид в концентрации примерно 1-20 мг/мл, примерно 2-15 мМ фосфатный буфер, пропиленгликоль в концентрации примерно 2-25 мг/мл, фенол в концентрации примерно 1-18 мг/мл, и имеющей рН в диапазоне 7,5-9,0. В некоторых воплощениях лираглутид вводят в форме фармацевтической композиции, содержащей
20 лираглутид в концентрации примерно 6 мг/мл, дифосфата натрия дигидрат в концентрации примерно 1,42 мг/мл, пропиленгликоль в концентрации примерно 14,0 мг/мл, фенол в концентрации примерно 5,5 мг/мл, и имеющей рН примерно 8,15. В некоторых воплощениях лираглутид вводят в форме фармацевтической композиции, содержащей лираглутид в концентрации примерно 6 мг/мл, дифосфата натрия дигидрат
25 в концентрации примерно 1,42 мг/мл, пропиленгликоль в концентрации примерно 14,0 мг/мл, фенол в концентрации 5,5 мг/мл, и имеющей рН 8,15.

Режим введения

Лираглутид можно вводить в терапевтически эффективном количестве, таком как количество, терапевтически эффективное для лечения диабета 2 типа. Оценка
30 терапевтически эффективного количества лираглутида может быть выполнена лечащим врачом. Дозировка лираглутида может находиться в диапазоне от 0,1 до 10 мг.

Лираглутид можно вводить один раз в сутки. В некоторых воплощениях лираглутид вводят один раз в сутки в любой момент в течение суток. В некоторых воплощениях суточная дозировка лираглутида находится в диапазоне от 0,4 до 4,0 мг, например, в
35 диапазоне от 0,4 до 2,0 мг. В некоторых воплощениях суточная дозировка лираглутида выбрана из группы, состоящей из 0,6, 1,2 и 1,8 мг. В некоторых воплощениях суточная дозировка лираглутида составляет 3,0 мг.

В некоторых воплощениях термин "длительное лечение", использованный в данном описании со ссылкой на лираглутид, означает введение в количестве и с частотой,
40 которые обеспечивают достижение терапевтического эффекта. В некоторых воплощениях термин "длительное лечение", использованный в данном описании со ссылкой на лираглутид, означает введение один раз в сутки 0,4-4,0 мг, например, 0,6, 1,2 или 1,8 мг лираглутида.

Лираглутид можно вводить посредством парентерального введения, например, подкожной инъекцией. Лираглутид можно вводить, используя шприц-ручку, например,
45 одноразовую шприц-ручку емкостью 3 мл.

Если не установлено иное, приведенные в данном описании диапазоны включают свои конечные точки. В некоторых воплощениях единственное число существительного

означает "один или более". В некоторых воплощениях и если в описании не указано иное, термины, представленные в форме единственного числа, также включают ситуацию для множественного числа. Используемый в данном описании термин "примерно" означает $\pm 10\%$ от указанного значения и включает это значение.

5 Неограничивающие воплощения изобретения

Неограничивающие воплощения изобретения включают следующие далее.

1. Способ лечения диабета 2 типа, включающий введение лираглутида в терапевтически эффективном количестве субъекту, нуждающемуся в этом, при этом указанный субъект имеет (1) одно или более сосудистых заболеваний, выбранных из группы, состоящей из сердечно-сосудистого заболевания, нарушения мозгового кровообращения, заболевания периферических сосудов, хронической почечной недостаточности и хронической сердечной недостаточности, и/или (2) один или более факторов риска сосудистого заболевания, выбранных из группы, состоящей из микроальбуминурии, протеинурии, гипертензии, гипертрофии левого желудочка, систолической дисфункции левого желудочка, диастолической дисфункции левого желудочка и лодыжечно-брахиального индекса $<0,9$; при этом указанный способ уменьшает или задерживает развитие серьезного нежелательного сердечно-сосудистого явления (МАСЕ).

2. Способ лечения диабета 2 типа, включающий введение лираглутида в терапевтически эффективном количестве субъекту, нуждающемуся в этом, при этом указанный субъект имеет (1) одно или более сосудистых заболеваний, выбранных из группы, состоящей из сердечно-сосудистого заболевания, нарушения мозгового кровообращения, заболевания периферических сосудов, хронической почечной недостаточности и хронической сердечной недостаточности, и/или (2) один или более факторов риска сосудистого заболевания, выбранных из группы, состоящей из микроальбуминурии, протеинурии, гипертензии, гипертрофии левого желудочка, систолической дисфункции левого желудочка, диастолической дисфункции левого желудочка и лодыжечно-брахиального индекса $<0,9$; при этом указанный способ снижает риск развития у указанного субъекта серьезного нежелательного сердечно-сосудистого явления (МАСЕ).

3. Способ лечения диабета 2 типа, включающий введение лираглутида в терапевтически эффективном количестве субъекту, нуждающемуся в этом, при этом указанный субъект имеет (1) одно или более сосудистых заболеваний, выбранных из группы, состоящей из сердечно-сосудистого заболевания, нарушения мозгового кровообращения, заболевания периферических сосудов, хронической почечной недостаточности и хронической сердечной недостаточности, и/или (2) один или более факторов риска сосудистого заболевания, выбранных из группы, состоящей из а) микроальбуминурии или протеинурии; б) гипертензии и/или гипертрофии левого желудочка по данным ЭКГ или визуализации; в) систолической или диастолической дисфункции левого желудочка по данным визуализации; и d) лодыжечно-брахиального индекса $<0,9$; при этом указанный способ снижает риск развития у указанного субъекта серьезного нежелательного сердечно-сосудистого явления (МАСЕ).

4. Способ по любому из пп. 1-3, где указанный субъект имеет (1) сосудистое заболевание, выбранное из группы, состоящей из сердечно-сосудистого заболевания, нарушения мозгового кровообращения, заболевания периферических сосудов, хронической почечной недостаточности и хронической сердечной недостаточности.

5. Способ по любому из пп. 1-4, где указанный субъект имеет (2) один или более факторов риска сосудистого заболевания, выбранных из группы, состоящей из

микроальбуминурии, протеинурии, гипертензии, гипертрофии левого желудочка, систолической дисфункции левого желудочка, диастолической дисфункции левого желудочка и лодыжечно-брахиального индекса $<0,9$.

5 6. Способ по любому из пп. 1-5, где указанный субъект имеет (2) один или более факторов риска сосудистого заболевания, выбранных из группы, состоящей из а) микроальбуминурии или протеинурии; б) гипертензии и/или гипертрофии левого желудочка по данным ЭКГ или визуализации; в) систолической или диастолической дисфункции левого желудочка по данным визуализации; и d) лодыжечно-брахиального индекса $<0,9$.

10 7. Способ по любому из пп. 1-6, где указанное сосудистое заболевание и/или указанный один или более факторов риска сосудистого заболевания присутствовали до начала введения лираглутида.

8. Способ по любому из пп. 1-7, где указанное MACE выбрано из группы, состоящей из CV смерти, нелетального MI, нелетального инсульта, коронарной реваскуляризации, 15 госпитализации по причине сердечной недостаточности и госпитализации по причине нестабильной стенокардии.

9. Способ по любому из пп. 1-8, где число случаев (вероятность, риск) указанного MACE уменьшается или его наступление задерживается по меньшей мере на 1% по сравнению с плацебо.

20 10. Способ по любому из пп. 1-9, где число случаев указанного MACE уменьшается или его наступление задерживается на величину от примерно 1% до примерно 3% по сравнению с плацебо.

11. Способ по любому из пп. 1-10, где число случаев указанного MACE уменьшается примерно на 2,4% по сравнению с плацебо.

25 12. Способ по любому из пп. 1-11, где число случаев первого MACE уменьшается или его наступление задерживается по меньшей мере на 1% по сравнению с плацебо.

13. Способ по любому из пп. 1-12, где число случаев первого MACE уменьшается или его наступление задерживается на величину от примерно 1% до примерно 3% по сравнению с плацебо.

30 14. Способ по любому из пп. 1-13, где число случаев первого MACE уменьшается примерно на 2,4% по сравнению с плацебо.

15. Способ по любому из пп. 1-14, где указанное MACE выбрано из группы, состоящей из CV смерти, нелетального MI, нелетального инсульта, коронарной реваскуляризации и госпитализации по причине сердечной недостаточности.

35 16. Способ по любому из пп. 1-15, где указанное MACE выбрано из группы, состоящей из CV смерти, нелетального MI и нелетального инсульта.

17. Способ по любому из пп. 1-16, где число случаев MACE уменьшается или его наступление задерживается по меньшей мере на 10% по сравнению с плацебо.

40 18. Способ по любому из пп. 1-17, где число случаев MACE уменьшается или его наступление задерживается на величину от примерно 10% до примерно 15% по сравнению с плацебо.

19. Способ по любому из пп. 1-18, где число случаев указанного MACE уменьшается или его наступление задерживается примерно на 13% по сравнению с плацебо.

45 20. Способ по любому из пп. 1-19, где указанное MACE имеет соотношение рисков примерно 0,87 по сравнению с плацебо.

21. Способ по любому из пп. 1-20, где указанное MACE имеет соотношение рисков 0,87 с 95% ДИ (0,78; 0,97) по сравнению с плацебо.

22. Способ по любому из пп. 1-21, где риск развития MACE у указанного субъекта

снижается по меньшей мере на 10% по сравнению с плацебо.

23. Способ по любому из пп. 1-22, где риск развития МАСЕ у указанного субъекта снижается на величину от примерно 10% до примерно 15% по сравнению с плацебо.

24. Способ по любому из пп. 1-23, где риск развития у указанного субъекта МАСЕ
5 снижается примерно на 13% по сравнению с плацебо.

25. Способ по любому из пп. 1-24, где развитие МАСЕ у субъекта имеет соотношение рисков примерно 0,87 по сравнению с плацебо.

26. Способ по любому из пп. 1-25, где развитие МАСЕ у субъекта имеет соотношение рисков 0,87 с 95% ДИ (0,78; 0,97) по сравнению с плацебо.

10 27. Способ по любому из пп. 1-26, где развитие у субъекта своего первого МАСЕ уменьшается или задерживается по меньшей мере на 10% по сравнению с плацебо.

28. Способ по любому из пп. 1-27, где указанное МАСЕ уменьшается или его наступление задерживается на величину от примерно 10% до примерно 15% по сравнению с плацебо.

15 29. Способ по любому из пп. 1-28, где число случаев указанного первого МАСЕ уменьшается или его наступление задерживается примерно на 13% по сравнению с плацебо.

30. Способ по любому из пп. 1-29, где развитие у субъекта своего первого МАСЕ имеет соотношение рисков примерно 0,87 по сравнению с плацебо.

20 31. Способ по любому из пп. 1-30, где развитие у субъекта своего первого МАСЕ имеет соотношение рисков 0,87 с 95% ДИ (0,78; 0,97) по сравнению с плацебо.

32. Способ по любому из пп. 1-31, где указанное МАСЕ представляет собой CV смерть.

25 33. Способ по любому из пп. 1-32, где число случаев указанной CV смерти уменьшается по меньшей мере на 10% по сравнению с плацебо.

34. Способ по любому из пп. 1-33, где число случаев указанной CV смерти уменьшается или ее наступление задерживается на величину от примерно 10% до примерно 35% по сравнению с плацебо.

30 35. Способ по любому из пп. 1-34, где число случаев указанной CV смерти уменьшается или ее наступление задерживается на величину от примерно 15% до примерно 30% по сравнению с плацебо.

36. Способ по любому из пп. 1-35, где число случаев указанной CV смерти уменьшается или ее наступление задерживается примерно на 22% по сравнению с плацебо.

35 37. Способ по любому из пп. 1-36, где указанное МАСЕ представляет собой нелетальный MI.

38. Способ по любому из пп. 1-37, где число случаев указанного нелетального MI уменьшается или его наступление задерживается по меньшей мере на 8% по сравнению с плацебо.

40 39. Способ по любому из пп. 1-38, где число случаев указанного нелетального MI уменьшается или его наступление задерживается на величину от примерно 8% до примерно 20% по сравнению с плацебо.

40 40. Способ по любому из пп. 1-39, где число случаев указанного нелетального MI уменьшается или его наступление задерживается на величину от примерно 10% до
45 примерно 15% по сравнению с плацебо.

41. Способ по любому из пп. 1-40, где число случаев указанного нелетального MI уменьшается или его наступление задерживается примерно на 12% по сравнению с плацебо.

42. Способ по любому из пп. 1-41, где указанное MACE представляет собой нелетальный инсульт.

43. Способ по любому из пп. 1-42, где число случаев указанного нелетального инсульта уменьшается или его наступление задерживается по меньшей мере на 7% по сравнению с плацебо.

44. Способ по любому из пп. 1-43, где число случаев указанного нелетального инсульта уменьшается или его наступление задерживается на величину от примерно 8% до примерно 20% по сравнению с плацебо.

45. Способ по любому из пп. 1-44, где число случаев указанного нелетального инсульта уменьшается или его наступление задерживается на величину от примерно 9% до примерно 15% по сравнению с плацебо.

46. Способ по любому из пп. 1-45, где число случаев указанного нелетального инсульта уменьшается или его наступление задерживается примерно на 11% по сравнению с плацебо.

47. Способ по любому из пп. 1-46, где указанное MACE представляет собой коронарную реваскуляризацию.

48. Способ по любому из пп. 1-47, где число случаев указанной коронарной реваскуляризации уменьшается или ее наступление задерживается по меньшей мере на 5% по сравнению с плацебо.

49. Способ по любому из пп. 1-48, где число случаев указанной коронарной реваскуляризации уменьшается или ее наступление задерживается на величину от примерно 5% до примерно 20% по сравнению с плацебо.

50. Способ по любому из пп. 1-49, где число случаев указанной коронарной реваскуляризации уменьшается или ее наступление задерживается на величину от примерно 7% до примерно 15% по сравнению с плацебо.

51. Способ по любому из пп. 1-50, где число случаев указанной коронарной реваскуляризации уменьшается или ее наступление задерживается примерно на 9% по сравнению с плацебо.

52. Способ по любому из пп. 1-51, где указанное MACE представляет собой госпитализацию по причине сердечной недостаточности.

53. Способ по любому из пп. 1-52, где число случаев указанной госпитализации по причине сердечной недостаточности уменьшается или ее наступление задерживается по меньшей мере на 5% по сравнению с плацебо.

54. Способ по любому из пп. 1-53, где число случаев указанной госпитализации по причине сердечной недостаточности уменьшается или ее наступление задерживается на величину от примерно 8% до примерно 20% по сравнению с плацебо.

55. Способ по любому из пп. 1-54, где число случаев указанной госпитализации по причине сердечной недостаточности уменьшается или ее наступление задерживается примерно на 13% по сравнению с плацебо.

56. Способ по любому из пп. 1-55, где число случаев указанной госпитализации по причине сердечной недостаточности уменьшается или ее наступление задерживается по меньшей мере на 10% по сравнению с плацебо.

57. Способ по любому из пп. 1-56, где число случаев указанной госпитализации по причине сердечной недостаточности уменьшается или ее наступление задерживается на величину от примерно 10% до примерно 35% по сравнению с плацебо.

58. Способ по любому из пп. 1-57, где число случаев указанной госпитализации по причине сердечной недостаточности уменьшается или ее наступление задерживается на величину от примерно 15% до примерно 30% по сравнению с плацебо.

59. Способ по любому из пп. 1-58, где число случаев указанной госпитализации по причине сердечной недостаточности уменьшается или ее наступление задерживается примерно на 23% по сравнению с плацебо.

60. Способ по любому из пп. 1-59, где указанное MACE представляет собой госпитализацию по причине нестабильной стенокардии.

61. Способ по любому из пп. 1-60, где число случаев указанной госпитализации по причине нестабильной стенокардии уменьшается или ее наступление задерживается по меньшей мере на 1% по сравнению с плацебо.

62. Способ по любому из пп. 1-61, число случаев указанной госпитализации по причине нестабильной стенокардии уменьшается или ее наступление задерживается на величину от примерно 1% до примерно 5% по сравнению с плацебо.

63. Способ по любому из пп. 1-62, где число случаев указанной госпитализации по причине нестабильной стенокардии уменьшается или ее наступление задерживается примерно на 2% по сравнению с плацебо.

64. Способ по любому из пп. 1-63, где указанное MACE представляет собой

а) CV смерть, и при этом число случаев указанной CV смерти уменьшается или ее наступление задерживается на величину от примерно 10% до примерно 35% по сравнению с плацебо;

б) нелетальный MI, и при этом число случаев указанного нелетального MI уменьшается или его наступление задерживается на величину от примерно 8% до примерно 20% по сравнению с плацебо;

в) нелетальный инсульт, и при этом число случаев указанного нелетального инсульта уменьшается или его наступление задерживается на величину от примерно 8% до примерно 20% по сравнению с плацебо; и/или

г) госпитализацию по причине сердечной недостаточности, и при этом число случаев указанной госпитализации по причине сердечной недостаточности уменьшается или ее наступление задерживается на величину от примерно 10% до примерно 35% по сравнению с плацебо.

65. Способ по любому из пп. 1-64, где указанное MACE представляет собой

а) CV смерть, и при этом число случаев указанной CV смерти уменьшается или ее наступление задерживается примерно на 22% по сравнению с плацебо;

б) нелетальный MI, и при этом число случаев указанного нелетального MI уменьшается или его наступление задерживается примерно на 12% по сравнению с плацебо;

в) нелетальный инсульт, и при этом число случаев указанного нелетального инсульта уменьшается или его наступление задерживается примерно на 11% по сравнению с плацебо; и/или

г) госпитализацию по причине сердечной недостаточности, и при этом число случаев указанной госпитализации по причине сердечной недостаточности уменьшается или ее наступление задерживается примерно на 13% по сравнению с плацебо.

66. Способ по любому из пп. 1-65, где указанное MACE представляет собой

а) CV смерть, и при этом число случаев указанной CV смерти уменьшается или ее наступление задерживается примерно на 22% по сравнению с плацебо;

б) нелетальный MI, и при этом число случаев указанного нелетального MI уменьшается или его наступление задерживается примерно на 12% по сравнению с плацебо;

в) нелетальный инсульт, и при этом число случаев указанного нелетального инсульта уменьшается или его наступление задерживается примерно на 11% по сравнению с

плацебо; и/или

d) госпитализацию по причине сердечной недостаточности, и при этом число случаев указанной госпитализации по причине сердечной недостаточности уменьшается или ее наступление задерживается примерно на 23% по сравнению с плацебо.

5 67. Способ по любому из пп. 1-66, где указанный способ дополнительно снижает риск смерти указанного субъекта, при этом причиной указанной смерти является любая причина.

68. Способ по любому из пп. 1-67, где риск смерти указанного субъекта снижен по меньшей мере на 10% по сравнению с плацебо.

10 69. Способ по любому из пп. 1-68, где риск смерти указанного субъекта снижен на величину от примерно 10% до примерно 20% по сравнению с плацебо.

70. Способ по любому из пп. 1-69, где риск смерти указанного субъекта снижен примерно на 15% по сравнению с плацебо.

71. Способ по любому из пп. 1-70, где указанное введение лираглутида представляет собой длительное лечение, причем лираглутид вводят:

a) в течение по меньшей мере 15 месяцев, и при этом указанный способ уменьшает число случаев смерти по причине сердечно-сосудистой патологии (CV смерти) или задерживает ее наступление;

10 b) в течение по меньшей мере 6 месяцев (и возможно до 54 месяцев включительно), и при этом указанный способ уменьшает число случаев нелетального инфаркта миокарда (MI) или задерживает его наступление;

c) в течение по меньшей мере 40 месяцев, и при этом указанный способ уменьшает число случаев нелетального инсульта или задерживает его наступление;

15 d) в течение по меньшей мере 32 месяцев (и возможно до 56 месяцев включительно), и при этом указанный способ снижает риск необходимости коронарной реваскуляризации; и/или

e) в течение по меньшей мере 17 месяцев (и возможно до 54 месяцев включительно), и при этом указанный способ уменьшает число случаев госпитализации по причине сердечной недостаточности или задерживает ее наступление.

30 72. Способ по любому из пп. 1-71, где указанное введение лираглутида представляет собой длительное лечение, причем лираглутид вводят в течение по меньшей мере 15 месяцев, и при этом указанный способ уменьшает число случаев смерти по причине сердечно-сосудистой патологии (CV смерти) или задерживает ее наступление.

35 73. Способ по любому из пп. 1-72, где указанное введение лираглутида представляет собой длительное лечение, причем лираглутид вводят в течение по меньшей мере 12 или по меньшей мере 18 месяцев, и при этом указанный способ уменьшает число случаев смерти по причине сердечно-сосудистой патологии (CV смерти) или задерживает ее наступление.

40 74. Способ по любому из пп. 1-73, где указанное введение лираглутида представляет собой длительное лечение, причем лираглутид вводят в течение по меньшей мере 6 месяцев (и возможно до 54 месяцев включительно), и при этом указанный способ уменьшает число случаев нелетального инфаркта миокарда (MI) или задерживает его наступление.

45 75. Способ по любому из пп. 1-74, где указанное введение лираглутида представляет собой длительное лечение, причем лираглутид вводят в течение по меньшей мере 5 или 7 месяцев, и при этом указанный способ уменьшает число случаев смерти по причине сердечно-сосудистой патологии (CV смерти) или задерживает ее наступление.

76. Способ по любому из пп. 1-75, где указанное введение лираглутида представляет

собой длительное лечение, причем лираглутид вводят в течение по меньшей мере 40 месяцев, и при этом указанный способ уменьшает число случаев нелетального инсульта или задерживает его наступление.

5 77. Способ по любому из пп. 1-76, где указанное введение лираглутида представляет собой длительное лечение, причем лираглутид вводят в течение по меньшей мере 36 или 40 месяцев, и при этом указанный способ уменьшает число случаев смерти по причине сердечно-сосудистой патологии (CV смерти) или задерживает ее наступление.

78. Способ по любому из пп. 1-77, где указанное введение лираглутида представляет собой длительное лечение, причем лираглутид вводят в течение по меньшей мере 32 10 месяцев (и возможно до 56 месяцев включительно), и при этом указанный способ снижает риск необходимости коронарной реваскуляризации.

79. Способ по любому из пп. 1-78, где указанное введение лираглутида представляет собой длительное лечение, причем лираглутид вводят в течение по меньшей мере 30 или 35 месяцев, и при этом указанный способ уменьшает число случаев смерти по 15 причине сердечно-сосудистой патологии (CV смерти) или задерживает ее наступление.

80. Способ по любому из пп. 1-79, где указанное введение лираглутида представляет собой длительное лечение, причем лираглутид вводят в течение по меньшей мере 17 месяцев (и возможно до 54 месяцев включительно), и при этом указанный способ уменьшает число случаев госпитализации по причине сердечной недостаточности или 20 задерживает ее наступление.

81. Способ по любому из пп. 1-80, где указанное введение лираглутида представляет собой длительное лечение, причем лираглутид вводят в течение по меньшей мере 15 или 20 месяцев, и при этом указанный способ уменьшает число случаев смерти по причине сердечно-сосудистой патологии (CV смерти) или задерживает ее наступление. 25

82. Способ по любому из пп. 1-81, где возраст указанного субъекта составляет меньше 60 лет.

83. Способ по любому из пп. 1-82, где указанный субъект постоянно проживает в Европе или Азии.

84. Способ по любому из пп. 1-83, где указанный субъект относится к этнической 30 группе азиатского происхождения.

85. Способ по любому из пп. 1-84, где указанный субъект имеет BMI выше 30 кг/м^2 .

86. Способ по любому из пп. 1-85, где указанный субъект имеет BMI по меньшей мере $30,4 \text{ кг/м}^2$.

35 87. Способ по любому из пп. 1-86, где указанный субъект имеет уровень HbA1c выше 8,3%.

88. Способ по любому из пп. 1-87, где указанный субъект имеет уровень HbA1c по меньшей мере 8,4%.

89. Способ по любому из пп. 1-88, где указанный субъект имеет уровень HbA1c по 40 меньшей мере 9,0%.

90. Способ по любому из пп. 1-89, где указанный субъект имел диабет 2 типа за период времени не более 11 лет до начала введения лираглутида в соответствии со способами, описанными в данной заявке.

91. Способ по любому из пп. 1-90, где возраст указанного субъекта составляет по 45 меньшей мере 50 лет, и он имеет CV заболевание.

92. Способ по любому из пп. 1-91, где возраст указанного субъекта составляет по меньшей мере 60 лет, и он имеет CV заболевание.

93. Способ по любому из пп. 1-92, где указанный субъект не имеет хронической сердечной недостаточности.

94. Способ по любому из пп. 1-93, где указанный субъект одновременно получает лекарственную терапию, состоящую из одного перорального антидиабетического лекарственного средства (OAD).

95. Способ по любому из пп. 1-94, где указанный субъект не получал ранее антидиабетической терапии.

96. Способ по любому из пп. 1-95, где указанный субъект не получает дополнительной антидиабетической терапии.

97. Способ по любому из пп. 1-96, где указанный субъект имеет умеренное и/или тяжелое нарушение функции почек.

98. Способ по любому из пп. 1-97, где указанный субъект имеет умеренное нарушение функции почек.

99. Способ по любому из пп. 1-98, где указанный субъект имеет eGFR ниже 60 мл/мин/1,73 м², например, ниже 40 мл/мин/1,73 м² или ниже 30 мл/мин/1,73 м², при этом указанная eGFR может быть определена согласно MDRD.

100. Способ по любому из пп. 1-99, где указанный субъект имеет eGFR в диапазоне от 30 до 59 мл/мин/1,73 м², при этом указанная eGFR может быть определена согласно MDRD.

101. Способ по любому из пп. 1-100, где указанный субъект имеет eGFR в диапазоне от выше 40 до ниже 50 мл/мин/1,73 м², при этом указанная eGFR может быть определена согласно MDRD.

102. Способ по любому из пп. 1-101, где лираглутид вводят один раз в сутки.

103. Способ по любому из пп. 1-102, где лираглутид вводят один раз в сутки в количестве, лежащем в диапазоне 0,4-2,0 мг в сутки, например, 0,6, 1,2 или 1,8 мг в сутки.

104. Способ по любому из пп. 1-103, где лираглутид вводят в форме фармацевтической композиции, содержащей лираглутид в концентрации примерно 1-20 мг/мл, примерно 2-15 мМ фосфатный буфер, пропиленгликоль в концентрации примерно 2-25 мг/мл, фенол в концентрации примерно 1-18 мг/мл, и имеющей pH в диапазоне 7,5-9,0.

105. Способ по любому из пп. 1-104, где лираглутид вводят в форме фармацевтической композиции, содержащей лираглутид в концентрации примерно 6 мг/мл, дифосфата натрия дигидрат в концентрации примерно 1,42 мг/мл, пропиленгликоль в концентрации примерно 14,0 мг/мл, фенол в концентрации примерно 5,5 мг/мл, и имеющей pH примерно 8,15.

106. Способ по любому из пп. 1-105, где лираглутид вводят в форме фармацевтической композиции, содержащей лираглутид в концентрации 6 мг/мл, дифосфата натрия дигидрат в концентрации 1,42 мг/мл, пропиленгликоль в концентрации 14,0 мг/мл, фенол в концентрации 5,5 мг/мл, и имеющей pH 8,15.

107. Способ лечения диабета 2 типа, включающий введение лираглутида в терапевтически эффективном количестве субъекту, нуждающемуся в этом, при этом указанный субъект имеет

(1) одно или более чем одно сосудистое заболевание, выбранное из группы, состоящей из сердечно-сосудистого заболевания, нарушения мозгового кровообращения, заболевания периферических сосудов, хронической почечной недостаточности и хронической сердечной недостаточности, и/или

(2) один или более факторов риска сосудистого заболевания, выбранных из группы, состоящей из микроальбуминурии, протеинурии, гипертензии, гипертрофии левого желудочка, систолической дисфункции левого желудочка, диастолической дисфункции левого желудочка и лодыжечно-брахиального индекса <0,9;

при этом указанный способ задерживает наступление серьезного нежелательного сердечно-сосудистого явления (МАСЕ) или уменьшает число его случаев.

108. Способ по любому из пп. 1-107, где возраст указанного субъекта составляет по меньшей мере 60 лет, например, по меньшей мере 60 лет, и он имеет сердечно-сосудистое заболевание, нарушение мозгового кровообращения, заболевание периферических сосудов, хроническую почечную недостаточность и/или хроническую сердечную недостаточность.

109. Способ по любому из пп. 1-108, где указанное МАСЕ выбрано из группы, состоящей из CV смерти, нелетального MI, нелетального инсульта, коронарной реваскуляризации, госпитализации по причине сердечной недостаточности и госпитализации по причине нестабильной стенокардии, и при этом число случаев МАСЕ уменьшается или его наступление задерживается на величину от примерно 1% до примерно 3% по сравнению с плацебо, например, уменьшается примерно на 2,4% по сравнению с плацебо.

110. Способ по любому из пп. 1-109, где указанное МАСЕ выбрано из группы, состоящей из CV смерти, нелетального MI и нелетального инсульта, и при этом число случаев указанного МАСЕ уменьшается на величину от примерно 10% до примерно 15% по сравнению с плацебо, например, уменьшается примерно на 13% по сравнению с плацебо.

111. Способ по любому из пп. 1-110, где указанное сосудистое заболевание и/или указанный один или более факторов риска сосудистого заболевания присутствовали до начала введения лираглутида.

112. Способ по любому из пп. 1-111, где указанные сердечно-сосудистое заболевание, нарушение мозгового кровообращения, заболевание периферических сосудов, хроническая почечная недостаточность и/или хроническая сердечная недостаточность выбраны из группы, состоящей из перенесенного ранее инфаркта миокарда, перенесенного ранее инсульта, перенесенной ранее транзиторной ишемической атаки (TIA), перенесенной ранее коронарной реваскуляризации, перенесенной ранее каротидной реваскуляризации, перенесенной ранее реваскуляризации периферических артерий, стеноза коронарных артерий более чем на 50%, стеноза сонных артерий более чем на 50%, стеноза артерий нижних конечностей более чем на 50%, истории симптоматического коронарного заболевания сердца (например, подтвержденного документально положительными результатами ЭКГ с физической нагрузкой или любого метода визуализации сердца), нестабильной стенокардии (например, с изменениями на электрокардиограмме (ЭКГ)), бессимптомной сердечной ишемии (например, подтвержденной документально положительными результатами теста с применением радионуклидной визуализации, или теста на физическую нагрузку, или добутаминовой стресс-эхокардиографии), хронической сердечной недостаточности II-III класса согласно NYHA и хронической почечной недостаточности в степени от умеренной до тяжелой (например, клинически достигшей стадии, соответствующей скорости клубочковой фильтрации ниже 60 мл/мин/1,73 м² согласно исследованию по модификации диеты при почечном заболевании (MDRD) или ниже 60 мл/мин по формуле Кокрофта-Голта).

113. Способ по любому из пп. 1-112, где указанное МАСЕ представляет собой

а) CV смерть, и при этом число случаев указанной CV смерти уменьшается или ее наступление задерживается на величину от примерно 10% до примерно 35% по сравнению с плацебо;

б) нелетальный MI, и при этом число случаев указанного нелетального MI уменьшается или его наступление задерживается на величину от примерно 8% до

примерно 20% по сравнению с плацебо;

с) нелетальный инсульт, и при этом число случаев указанного нелетального инсульта уменьшается или его наступление задерживается на величину от примерно 8% до примерно 20% по сравнению с плацебо; и/или

5 d) госпитализацию по причине сердечной недостаточности, и при этом число случаев указанной госпитализации по причине сердечной недостаточности уменьшается или ее наступление задерживается на величину от примерно 10% до примерно 35% по сравнению с плацебо.

114. Способ по любому из пп. 1-113, где указанное MACE представляет собой

10 e) CV смерть, и при этом число случаев указанной CV смерти уменьшается или ее наступление задерживается примерно на 22% по сравнению с плацебо;

f) нелетальный MI, и при этом число случаев указанного нелетального MI уменьшается или его наступление задерживается примерно на 12% по сравнению с плацебо;

15 g) нелетальный инсульт, и при этом число случаев указанного нелетального инсульта уменьшается или его наступление задерживается примерно на 11% по сравнению с плацебо; и/или

h) госпитализацию по причине сердечной недостаточности, и при этом число случаев указанной госпитализации по причине сердечной недостаточности уменьшается
20 примерно на 13% по сравнению с плацебо.

115. Способ по любому из пп. 1-114, где указанный субъект имеет BMI выше 30 кг/м², например, BMI по меньшей мере 30,4 кг/м².

116. Способ по любому из пп. 1-115, где указанный субъект имеет уровень HbA1c
25 выше 8,3%, например, уровень HbA1c по меньшей мере 8,4% или по меньшей мере 9,0%.

117. Способ по любому из пп. 1-116, где указанный субъект имеет умеренное нарушение функции почек.

118. Способ по любому из пп. 1-117, где указанный субъект

(1) получает одновременно лекарственную терапию, состоящую из одного
30 перорального антидиабетического лекарственного средства;

(2) не получал ранее антидиабетической терапии; и/или

(3) не получает дополнительной антидиабетической терапии.

119. Способ по любому из пп. 1-118, где указанное введение лираглутида представляет собой длительное лечение, причем лираглутид вводят

35 (1) в течение по меньшей мере 15 месяцев, и при этом указанный способ уменьшает число случаев смерти по причине сердечно-сосудистой патологии (CV смерти) или задерживает ее наступление;

(2) в течение по меньшей мере 6 месяцев (и возможно до 54 месяцев включительно), и при этом указанный способ уменьшает число случаев нелетального инфаркта миокарда (MI) или задерживает его наступление;
40

(3) в течение по меньшей мере 40 месяцев, и при этом указанный способ уменьшает число случаев нелетального инсульта или задерживает его наступление;

(4) в течение по меньшей мере 32 месяцев (и возможно до 56 месяцев включительно), и при этом указанный способ снижает риск необходимости коронарной

45 реваскуляризации; и/или

(5) в течение по меньшей мере 17 месяцев (и возможно до 54 месяцев включительно), и при этом указанный способ уменьшает число случаев госпитализации по причине сердечной недостаточности или задерживает ее наступление.

120. Способ по любому из пп. 1-119, где лираглутид вводят один раз в сутки в

количестве, лежащем в диапазоне 0,4-4,0 мг в сутки, например, 0,6, 1,2 или 1,8 мг в сутки.

121. Способ по любому из пп. 1-120, где лираглутид вводят в форме фармацевтической композиции, содержащей лираглутид в концентрации примерно 1-20 мг/мл, примерно 2-15 мМ фосфатный буфер, пропиленгликоль в концентрации примерно 2-25 мг/мл, фенол в концентрации примерно 1-18 мг/мл, и имеющей pH в диапазоне 7,5-9,0.

ПРИМЕРЫ

Список сокращений

MACE: серьезное нежелательное сердечно-сосудистое явление.

HbA_{1c}: гликозилированный гемоглобин.

GLP-1: глюкагоноподобный пептид-1.

BMI: индекс массы тела.

N: число субъектов.

CV: сердечно-сосудистый.

OAD: пероральное антидиабетическое лекарственное средство.

TIA: транзиторная ишемическая атака.

ДИ: доверительный интервал.

CKD-EPI: Сотрудничество в области эпидемиологии хронических заболеваний почек.

MDRD: модификация диеты при почечном заболевании.

MI: инфаркт миокарда.

UAP: нестабильная стенокардия.

Клиническое испытание. Материалы и методы

Лечение в рамках долгосрочного, многоцентрового, международного, рандомизированного двойного слепого, плацебо-контролируемого испытания на 9340 являющихся людьми субъектах проводили в течение по меньшей мере 3,5 лет и до 5 лет включительно в расчете на одного субъекта; и это испытание касалось частоты встечаемости сердечно-сосудистых событий у являющихся взрослыми людьми субъектов с диабетом 2 типа, имеющих высокий риск сердечно-сосудистых событий, включая таких субъектов с имеющимся сердечно-сосудистым заболеванием. Основная цель этого испытания заключалась в определении долгосрочного эффекта лечения лираглутидом по сравнению с плацебо в отношении сердечно-сосудистых событий у субъектов с диабетом 2 типа. Дополнительная задача заключалась в оценке эффективности и безопасности в отношении клинически важных событий или других косвенных параметров при лечении лираглутидом по сравнению с плацебо у взрослых с диабетом 2 типа, которые имели высокий риск сердечно-сосудистых событий. Все конечные показатели испытания собирали и оценивали в течение всего периода испытания. Критерии включения и исключения субъектов описаны в Таблице 2. Характеристики субъектов, профиль рисков сердечно-сосудистых заболеваний, почечная функция, схемы лечения сердечно-сосудистыми препаратами и антидиабетическими средствами рандомизированных субъектов, взятые в качестве исходного уровня, показаны в Таблицах 3а-е. По плану общая продолжительность испытания составляла 18 месяцев периода отбора пациентов с последующими 42 месяцами лечения для последнего рандомизированного субъекта. Испытание начинали с открытого вводного

периода продолжительностью две недели с использованием плацебо, после чего субъектов рандомизировали в соотношении 1:1 по признаку получения лираглутида или плацебо в качестве дополнительной терапии к применяемому ими стандартному режиму лечения (SOC). Режим SOC для субъектов показан в Таблице 4. После рандомизации выполняли двойное слепое лечение лираглутидом или плацебо на всем протяжении испытания. Вначале субъекты принимали по 0,6 мг лираглутида или плацебо. Термин "плацебо", использованный в данном описании, относится к композиции, идентичной композиции на основе лираглутида, за исключением того, что она не содержит лираглутид, и плацебо вводили в объеме, используемом в случае эквивалентной дозировки лираглутида. Через одну неделю осуществляли повышение дозы лираглутида или плацебо до 1,2 мг с последующим повышением дозы до 1,8 мг через одну неделю. После повышения дозы 95% субъектов получали 1,8 мг лираглутида или плацебо, 5% субъектов получали 1,2 мг лираглутида или плацебо, а 5% субъектов получали 0,6 мг лираглутида или плацебо. Период повышения дозы может быть увеличен, если это необходимо, с учетом переносимости субъектом испытываемого продукта (т.е. лираглутида или плацебо). Дозировка может быть снижена в любой момент испытания, если это необходимо, с учетом переносимости субъектом испытываемого продукта. Субъекты получали лираглутид или плацебо посредством подкожного введения один раз в сутки в дополнение к стандартному лечению субъекта лираглутидом или плацебо в максимальной дозе 1,8 мг. Подкожную инъекцию выполняли либо в области брюшной полости, либо в области бедра, либо в области плеча. Композиции вводили в форме водного раствора, содержащего лираглутид или плацебо, в обоих случаях используя одноразовую шприц-ручку емкостью 3 мл. Для введений лираглутида и плацебо использовали одинаковую шприц-ручку. Этот водный раствор содержал лираглутид в концентрации 6,0 мг/мл, дифосфата натрия дигидрат в концентрации 1,42 мг/мл, пропиленгликоль в концентрации 14,0 мг/мл, фенол в концентрации 5,5 мг/мл и имел рН 8,15. Лираглутид может быть получен так, как описано в WO98/08871.

Использованный в данном описании термин "исходный" (например, использованный как часть выражения "исходные характеристики" или "исходный профиль рисков сердечно-сосудистых заболеваний") может относиться к уровню некоторого параметра (например, уровню HbA1c), определенному в рамках визита в медицинское учреждение во время рандомизации субъекта. В некоторых воплощениях термин "исходный" относится к параметру до начала введения лираглутида, например, к истории развития некоторого события у субъекта.

Результаты этого испытания могут быть представлены в данном описании в виде числа или доли субъектов, переносящих событие. Альтернативно, результаты этого испытания могут быть приведены с соотношениями рисков, оцененных в модели пропорциональных рисков Кокса, которая является стандартной статистической моделью, используемой для оценки времени до наступления события. Термин "соотношение рисков" (также упоминаемый как "HR"), использованный в данном описании, означает текущее соотношение рисков перенесения события при введении лираглутида по сравнению с плацебо, применение которых представляет собой два способа лечения в этом испытании. Верхний предел 95% доверительного интервала (ДИ) для HR, составляющий меньше 1,00, означает, что оцененный показатель лечения лираглутидом по сравнению с плацебо в отношении представляющего интерес события является статистически значимым в пользу лираглутида с уровнем значимости 5%. Уровень значимости 5% представляет собой стандартный уровень для изучения значимости в клинических испытаниях. Например, значение HR, равное 0,78 для времени

до наступления первой CV смерти с 95% ДИ (0,66; 0,94), означает, что по оценкам применение лираглутида обеспечивает снижение риска наступления CV смерти на 22% в любой данный момент времени по сравнению с плацебо, и такое снижение риска является статистически значимым, поскольку 0,94 меньше 1,00.

- 5 В случае смерти регистрировали "смерть по причине сердечно-сосудистой патологии" (также упоминаемую как "CV смерть"), при этом причина смерти была выбрана из группы, состоящей из сердечно-сосудистого заболевания или неизвестной причины.

10

15

20

25

30

35

40

45

Таблица 2. Критерии включения и исключения субъектов (в случае удовлетворяющих критериям включения субъектов было обнаружено полное соответствие всем критериям включения; в случае субъектов, подлежащих исключению, было обнаружено соответствие одному или нескольким критериям исключения; однако, у 150 пациентов было обнаружено нарушение по меньшей мере одного из критериев включения или исключения)

Критерии включения	Критерии исключения
• Мужчины или женщины с диабетом 2 типа. • Возраст ≥ 50 лет на момент скрининга и одновременно наличие сердечно-сосудистого заболевания, нарушения мозгового кровообращения, заболевания периферических сосудов, хронической почечной недостаточности и/или хронической сердечной недостаточности, выбранных из группы, состоящей из: а) перенесенного ранее инфаркта миокарда; б) перенесенного ранее инсульта или перенесенной ранее транзиторной ишемической атаки (TIA); с) перенесенной ранее реваскуляризации коронарных, сонных или периферических артерий; d) стеноза более чем на 50% по данным ангиографии или другого метода визуализации коронарных артерий, сонных артерий или артерий нижних конечностей; е) истории симптоматического коронарного заболевания сердца, подтвержденного документально положительными результатами ЭКГ с физической нагрузкой или любого метода визуализации сердца, либо	• Диабет 1 типа. • Применение агониста рецептора GLP-1 (эксенатида, лираглутида или другого), или прамлинтида или любого ингибитора дипептидилпептидазы 4 (DPP-4) в течение 3 месяцев до скрининга (начала испытания). • Применение инсулина, отличающегося от человеческого инсулина - нейтрального протамина Хагедорна (NPH), или длительно действующего аналога инсулина, или готовой смеси инсулинов, в течение 3 месяцев до скрининга. По усмотрению исследователя разрешалось кратковременное применение другого инсулина в течение этого периода в связи с интеркуррентным заболеванием. • Экстренная декомпенсация гликемического контроля, требующая незамедлительной интенсификации лечения для предотвращения острых осложнений диабета (например, диабетического кетоацидоза) в предшествующие 3 месяца. • Острое коронарное или

нестабильной стенокардии с изменениями на электрокардиограмме (ЭКГ); f) бессимптомной сердечной ишемии, подтвержденной документально положительными результатами теста с применением радионуклидной визуализации, или теста на физическую нагрузку, или добутаминовой стресс-эхокардиографии; g) хронической сердечной недостаточности II-III класса согласно NYHA; и h) хронической почечной недостаточности, клинически достигшей стадии, соответствующей скорости клубочковой фильтрации ниже 60 мл/мин/1,73 м² согласно исследованию по модификации диеты при почечном заболевании (MDRD) или ниже 60 мл/мин по формуле Кокрофта-Голта; при этом термин "перенесенный ранее" означает "до начала введения лираглутида"; или возраст ≥ 60 лет на момент скрининга и наличие других специфических факторов риска сосудистого заболевания, выбранных из группы, состоящей из: а) микроальбуминурии или протеинурии; b) гипертензии и/или гипертрофии левого желудочка по данным ЭКГ или визуализации; c) систолической или диастолической дисфункции левого желудочка по данным визуализации; и d) лодыжечно-брахиального индекса $< 0,9$. • Уровень HbA_{1c} $\geq 7,0\%$ на момент	цереброваскулярное событие в предшествующие 14 суток. • Текущая постоянная заместительная почечная терапия. • Заболевание печени в конечной стадии. • Хроническая сердечная недостаточность IV класса согласно NYHA. • Перенесенная ранее цельноорганная трансплантация или ожидание цельноорганной трансплантации. • Семейная или личная история множественной эндокринной неоплазии 2 типа (MEN2) или семейного медуллярного рака щитовидной железы (FMTC). • Личная история несемейного медуллярного рака щитовидной железы. • Злокачественное новообразование с необходимостью химиотерапии, хирургического вмешательства, лучевой или паллиативной терапии в предшествующие 5 лет. Субъектам с интраэпителиальной плоскоклеточной карциномой кожи (болезнью Боуэна), подлежащей местному лечению 5-фторурацилом (5FU), и субъектам с базальноклеточным раком кожи разрешается принять участие в данном испытании.
--	---

скрининга.	
Не получавшие ранее лечения антидиабетическими лекарственными средствами, либо получавшие лечение одним или несколькими пероральными антидиабетическими лекарственными средствами (OAD), либо получавшие лечение человеческим NPH инсулином, или длительно действующим аналогом инсулина, или готовой смесью инсулинов, по отдельности или в комбинации с OAD.	

Таблица 3а. Исходные характеристики

	Лираглутид	Плацебо
Число субъектов	4668	4672
Мужского пола, N (%)	3011 (64,5)	2992 (64,0)
Возраст, годы	64,2	64,4
Продолжительность диабета, годы	12,8	12,9
HbA _{1c} , %	8,7	8,7
BMI, кг/м ²	32,5	32,5
Масса тела, кг	91,9	91,6
Систолическое кровяное давление, мм рт. ст.	135,9	135,9
Диастолическое кровяное давление, мм рт. ст.	77,2	77,0
Сердечная недостаточность*, N (%)	832 (17,8)	821 (17,6)

Полная выборка для анализа; данные представляют собой средние значения, если не указано иное. *: сердечная недостаточность включает случаи I, II и III класса согласно NYHA. %: доля субъектов. BMI: индекс массы тела. HbA_{1c}: гликозилированный гемоглобин. NYHA: Нью-Йоркская ассоциация кардиологов.

Таблица 3b. Профиль рисков сердечно-сосудистых заболеваний, взятый в качестве исходного уровня

	Лираглутид		Плацебо	
	N	%	N	%
Число субъектов	4668		4672	
Возраст ≥ 50 лет и установленное CV заболевание	3815	81,7	3749	80,2
Перенесенный ранее инфаркт миокарда	1464	31,4	1400	30,0
Перенесенный ранее инсульт или перенесенная ранее TIA	730	15,6	777	16,6
Перенесенная ранее реваскуляризация артерий	1766	37,8	1719	36,8
Стеноз более чем на 50% по данным ангиографии	1188	25,4	1191	25,5
Подтвержденная документально история симптоматического коронарного заболевания сердца	412	8,8	406	8,7
Подтвержденная документально бессимптомная сердечная ишемия	1241	26,6	1231	26,3
Хроническая сердечная недостаточность II или III класса согласно NYHA	653	14,0	652	14,0
Хроническая почечная недостаточность	1185	25,4	1122	24,0
Возраст ≥ 60 лет и факторы риска для CV заболевания	853	18,3	923	19,8
Микроальбуминурия или протеинурия	504	10,8	560	12,0
Гипертензия или гипертрофия левого желудочка	249	5,3	253	5,4
Систолическая или диастолическая дисфункция левого желудочка	204	4,4	191	4,1
Лодыжечно-брахиальный индекс $<0,9$	126	2,7	134	2,9

Полная выборка для анализа. *Хроническую почечную недостаточность определяли, как вступившую в клиническую стадию, соответствующую eGFR ниже 60 мл/мин/1,73 м² согласно MDRD или ниже 60 мл/мин по формуле Кокрофта-Голта, по усмотрению исследователя. %: доля субъектов. eGFR: установленная скорость клубочковой фильтрации. MDRD: модификация диеты при почечном заболевании. N: число субъектов. NYHA: Нью-Йоркская ассоциация кардиологов. TIA: транзиторная ишемическая атака.

Таблица 3с. Почечная функция, взятая в качестве исходного уровня

	Лираглутид		Плацебо	
	N	%	N	%
Число субъектов	4668	100,0	4672	100,0
Почечная функция в норме (eGFR $\geq$ 90)	1620	34,7	1655	35,4
Слабое нарушение функции почек (eGFR 60-89)	1932	41,4	1975	42,3
Умеренное нарушение функции почек (eGFR 30-59)	999	21,4	935	20,0
Тяжелое нарушение функции почек (eGFR ниже 30)	117	2,5	107	2,3

Полная выборка для анализа. eGFR (мл/мин/1,73 м²) по формуле согласно MDRD.
 %: доля субъектов. eGFR: установленная скорость клубочковой фильтрации; MDRD: модификация диеты при почечном заболевании. N: число субъектов.

Таблица 3d. Лекарственная терапия сердечно-сосудистых заболеваний, взятая в качестве исходного уровня

	Лираглутид		Плацебо	
	N	%	N	%
Число субъектов	4668		4672	
Антигипертензивная терапия	4322	92,6	4299	92,0
Бета-блокаторы	2649	56,7	2524	54,0
Блокаторы кальциевых каналов	1531	32,8	1477	31,6
Ингибиторы ACE и ARB	3898	83,5	3833	82,0
Другие средства	468	10,0	452	9,7
Диуретики	1950	41,8	1949	41,7
Петлевые диуретики	823	17,6	833	17,8
Другие средства	1405	30,1	1392	29,8
Снижающие уровень липидов лекарственные средства	3554	76,1	3511	75,1
Статины	3395	72,7	3334	71,4
Другие средства	655	14,0	676	14,5
Ингибиторы агрегации тромбоцитов	3203	68,6	3119	66,8
Ацетилсалициловая кислота	2975	63,7	2899	62,1
Другие средства	718	15,4	743	15,9
Другая антитромботическая лекарственная терапия	309	6,6	314	6,7

Полная выборка для анализа. У 83 субъектов отсутствовала дата начала приема лекарственного средства, предполагалось, что они начинали лечение с исходным уровнем. %: доля субъектов. ACE: ангиотензин-превращающий фермент. ARB: блокатор

рецепторов ангиотензина. N: число субъектов.

Таблица 3е. Схемы лечения антидиабетическими средствами, взятые в качестве исходного уровня

	Лираглутид		Плацебо	
	N	%	N	%
Число субъектов	4668		4672	
Не получавшие ранее лечения инсулином	2633	56,4	2548	54,5
Без лечения *	196	4,2	170	3,6
Только OAD	2437	52,2	2378	50,9
Лечение инсулином	2035	43,6	2124	45,5
Только инсулин	361	7,7	376	8,0
Инсулин + OAD	1674	35,9	1748	37,4

Полная выборка для анализа. *: включает субъектов, не получавших лечения инсулином/OAD, и субъектов, не получавших никакого лечения фармакологическими средствами. %: доля субъектов. N: число субъектов. OAD: пероральное антидиабетическое лекарственное средство.

Таблица 4. Рекомендации согласно стандартному лечению для субъектов в этом испытании

Параметр	Рекомендация согласно стандартному лечению
Уровень глюкозы в крови	Уровень HbA1c $\leq$ 7,0% (в каждом индивидуальном случае зависел от пациента). Если выше 7,0%, то через 3 мес делали дополнительное измерение HbA1c. Если уровень HbA1c все еще превышал 7,0%, то лечение интенсифицировали для достижения цели, если это было целесообразно.
Терапия	Изменение образа жизни и прием метформина рассматриваются в качестве основополагающей терапии в большинстве стран, проводящих такое испытание.
Интенсификация	Дополнительная терапия: тиазолидиндионы, сульфонилмочевины, ингибиторы α -глюкозидазы, в соответствии с местным вариантом инструкций по применению лекарственного средства (ингибиторы дипептидилпептидазы-4 и другие терапии на основе инкретина не допускались). Инсулинотерапия должна основываться на принятой в данной местности практике, в том числе с применением режима базального инсулина, "базис/болюса", готовой смеси и прандиального болюса (SIT).
Кровяное давление	Нормативный показатель: 130/80 мм рт. ст.
Антигипертензивная терапия	Первая линия: ингибиторы ACE или ARB. С учетом индивидуальных потребностей пациента: Ca^{2+} -блокаторы, диуретики, другие средства.
Показатели уровня липидов и терапия	Уровень липопротеинов низкой плотности (LDL) ниже 100 мг/дл (ниже 70 мг/дл у пациентов с предшествующими сердечно-сосудистыми событиями). Для всех пациентов рекомендованы статины. Терапия второй линии находится на усмотрении исследователя.
Антитромбоцитарная терапия	Аспирин или клопидогрель (в случае непереносимости аспирина) для пациентов с перенесенными ранее сердечно-сосудистыми событиями (MI, острым нарушением мозгового кровообращения или реваскуляризацией).

Результаты. Влияние лираглутида при сердечно-сосудистой патологии
Связанные с сердечно-сосудистой патологией результаты, полученные в этом

испытании, показаны в Таблицах 5-11 и на Фиг. 1-7.

Таблица 5. Первое MACE, выбранное из группы, состоящей из смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, из нелетального MI и нелетального инсульта, а также их сочетания

	Соотношение рисков (95% ДИ)	Лираглутид		Плацебо	
		N	%	N	%
Число субъектов (FAS)		4668		4672	
Первое MACE*	0,87 (0,78; 0,97) [p = 0,006 для определения превосходства]	607	13,0	692	14,8
CV смерть		180		225	
Нелетальный MI		275		304	
Нелетальный инсульт		152		163	

Односторонний критерий для HR. Модель пропорциональных рисков Кокса, скорректированная для лечения. В анализ включены субъекты с первым MACE, как определено, между датой рандомизации и датой наблюдения; субъектов, не имеющих какого-либо события, цензурируют в момент последнего контакта (по телефону или при посещении врача); события, которые происходят до рандомизации, не используют для определения первого события. *: в этой таблице MACE выбрано из группы, состоящей из смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, из нелетального инсульта и нелетального MI. Полная выборка для анализа (FAS). %: доля субъектов.

Таблица 6. Первое MACE, выбранное из группы, состоящей из смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, из нелетального инсульта, нелетального

инфаркта миокарда, госпитализации по причине нестабильной стенокардии, коронарной реваскуляризации и госпитализации по причине сердечной недостаточности, а также их сочетания

	Соотношение рисков (95% ДИ)	Лираглутид		Плацебо	
		N	%	N	%
Число субъектов (FAS)		4668	100	4672	100
Первое MACE*	0,88 (0,81; 0,96)	947	20,3	1061	22,7
Компоненты первого MACE*					
Смерть по причине сердечно-сосудистой патологии		141		182	
Нелетальный инсульт		238		257	
Нелетальный MI		140		152	
Госпитализация по причине UAP		104		96	
Коронарная реваскуляризация		162		190	
Госпитализация по причине сердечной недостаточности		162		184	

Односторонний критерий для HR. Модель пропорциональных рисков Кокса, скорректированная для лечения. В анализ включены субъекты с первым MACE, как определено, между датой рандомизации и датой наблюдения; субъектов, не имеющих какого-либо события, цензурируют в момент последнего контакта (по телефону или при посещении врача); события, которые происходят до рандомизации, не используют для определения первого события. *: в этой таблице MACE выбрано из группы, состоящей из смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, из нелетального инсульта, нелетального MI, госпитализации по причине UAP, коронарной реваскуляризации и госпитализации по причине сердечной недостаточности. Полная выборка для анализа (FAS). %: доля субъектов.

Таблица 7. MACE, выбранное из группы, состоящей из смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, из нелетального инсульта, нелетального инфаркта миокарда, госпитализации по причине нестабильной стенокардии, коронарной реваскуляризации и госпитализации по причине сердечной недостаточности, а также с учетом времени до наступления первого события у каждого упомянутого члена этой группы

	Соотношение рисков (95% ДИ)	Лираглутид		Плацебо	
		N	%	N	%
Число субъектов (FAS)		4668	100	4672	100
Первое MACE*	0,88 (0,81; 0,96)	947	20,3	1061	22,7
Отдельные компоненты MACE в целом*					
Смерть по причине сердечно-сосудистой патологии	0,78 (0,66; 0,94)	218	4,7	276	5,9
Нелетальный инсульт	0,89 (0,72; 1,11)	159	3,4	177	3,8
Нелетальный MI	0,88 (0,75; 1,03)	281	6,0	317	6,8
Госпитализация по причине UAP	0,98 (0,76; 1,26)	122	2,6	124	2,7
Коронарная реваскуляризация	0,91 (0,80; 1,04)	405	8,7	441	9,4
Госпитализация по причине сердечной недостаточности	0,87 (0,73; 1,05)	218	4,7	248	5,3

Полная выборка для анализа (FAS). Модель пропорциональных рисков Кокса, скорректированная для лечения. *: в этой таблице MACE выбрано из группы, состоящей из смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, из нелетального инсульта, нелетального MI, госпитализации по причине UAP, коронарной реваскуляризации и госпитализации по причине сердечной недостаточности. %: доля субъектов. N: число субъектов.

Таблица 8. Время до наступления первого MACE, выбранного из группы, состоящей из смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, из нелетального MI и нелетального инсульта, и состоящих из этого подгрупп

Фактор	N	%	Соотношение рисков (95% ДИ)
Первое MACE*	9340	13,9	0,87 (0,78; 0,97)
Пол			
Женщины	3337	11,7	0,88 (0,72; 1,08)

	Мужчины	6003	15,1	0,86 (0,76; 0,98)
	Возраст			
5	Взрослые (< 60 лет)	2321	13,2	0,78 (0,62; 0,97)
	Пожилые (≥ 60 лет)	7019	14,1	0,90 (0,80; 1,02)
	Регион			
	Европа	3631	13,3	0,82 (0,69**; 0,98)
10	Северная Америка	2847	15,0	1,01 (0,84; 1,22)
	Азия	711	8,6	0,62 (0,37; 1,04)
	Остальная часть мира	2151	15,2	0,83 (0,67**; 1,03)
	Расовый тип			
15	Европеоид	7238	14,3	0,91 (0,80; 1,02)
	Негроид или афроамериканец	777	13,6	0,87 (0,59; 1,27)
	Монголоид	936	10,3	0,70 (0,46; 1,04)
	Другой	389	16,2	0,61 (0,37; 1,00)
	Этническая принадлежность			
20	Испанец или латиноамериканец	1134	13,6	0,74 (0,54; 1,02)
	Неиспанец или нелатиноамериканец	8206	14,0	0,89 (0,79; 1,00)
	BMI			
25	≤ 30 кг/м ²	3574	14,0	0,96 (0,81; 1,15)
	> 30 кг/м ²	5757	13,8	0,82 (0,71; 0,94)
	HbA_{1c}			
	≤ 8,3%	4768	13,0	0,90 (0,77; 1,05)
30	> 8,3%	4571	14,9	0,84 (0,72; 0,98)
	Продолжительность диабета			
	≤ 11 лет	4429	13,1	0,82 (0,70; 0,97)
	> 11 лет	4892	14,6	0,91 (0,78; 1,05)
35	Риск сердечно-сосудистых заболеваний			
	Возраст ≥ 50 лет и установленное CV заболевание	7564	15,3	0,83 (0,74; 0,96)***
40	Возраст ≥ 60 лет и факторы риска для CV заболевания	1776	7,9	1,18 (0,84; 1,64)****
	Хроническая сердечная недостаточность			
45	Есть	1305	17,7	0,94 (0,72; 1,21)

Нет	8035	13,3	0,86 (0,76; 0,96)
Антидиабетическая терапия*			
1 OAD	1820	12,3	0,75 (0,58; 0,98)
>1 OAD	2995	12,9	0,96 (0,79; 1,17)
Инсулин и не менее чем 1 OAD	3419	14,1	0,88 (0,74; 1,06)
Инсулин, без OAD	739	21,1	0,87 (0,63; 1,19)
Без лечения	367	14,2	0,72 (0,42; 1,24)
eGFR-MDRD			
eGFR < 60	1883	17,7	0,80 (0,64; 0,99)
eGFR ≥ 60	7262	12,7	0,90 (0,79; 1,02)
eGFR-MDRD			
eGFR < 30	188	23,9	0,68 (0,37; 1,24)
eGFR ≥ 30	9145	13,7	0,88 (0,79; 0,98)
eGFR-CKD-EPI			
eGFR < 60	1719	18,9	0,75 (0,60; 0,93)
eGFR ≥ 60	7422	12,5	0,90 (0,80; 1,03)
eGFR-CKD-EPI			
eGFR < 30	192	22,4	0,85 (0,46; 1,55)
eGFR ≥ 30	9141	13,7	0,87 (0,78; 0,97)

Модель пропорциональных рисков Кокса, скорректированная для лечения. Без коррекции на множественное тестирование. *: в этой таблице MACE выбрано из группы, состоящей из смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, из нелетального инсульта и нелетального МИ. %: доля субъектов с первым MACE, как определено, между датой рандомизации и датой наблюдения. N: число субъектов. **: скорректированный результат для нижней конечной точки с 95% ДИ составляет 0,68. ***: скорректированный результат составляет 0,85 (0,74; 0,97). ****: скорректированный результат составляет 1,19 (0,85; 1,67).

Таблица 9. Время до наступления первого MACE, выбранного из группы, состоящей из смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, из нелетального МИ и нелетального инсульта, и дополнительных состоящих из этого подгрупп

Фактор	Соотношение рисков (95% ДИ)
Первое MACE*	0,87 (0,78; 0,97)

	Профиль субъекта, взятый в качестве исходного уровня	
5	Субъекты с установленным сосудистым заболеванием и в возрасте ≥ 60 лет	0,85 (0,75; 0,98)
	Субъекты с факторами риска сосудистого заболевания и в возрасте ≥ 60 лет	1,18 (0,84; 1,64)
10	HbA_{1c}	
	< 9,0%	0,89 (0,78; 1,03)
	$\geq 9,0\%$	0,83 (0,69; 0,98)
15	HbA_{1c}	
	< 8,4%	0,90 (0,77; 1,05)
	$\geq 8,4\%$	0,84 (0,72; 0,98)
20	HbA_{1c}	
	< 10,8%	0,87 (0,77; 0,98)
	$\geq 10,8\%$	0,85 (0,63; 1,13)
25	eGFR-MDRD	
	eGFR < 30	0,86 (0,49; 1,50)
	eGFR в диапазоне от ≥ 30 до 59	0,69 (0,55; 0,86)
	eGFR > 59	0,94 (0,82; 1,06)
30	eGFR-MDRD	
	eGFR < 40	0,68 (0,48; 0,96)**
	eGFR в диапазоне от ≥ 40 до < 50	0,87 (0,62; 1,23)***
	eGFR ≥ 50	0,89 (0,78; 1,00)****
35	BMI	
	< 30,4 кг/м ²	0,95 (0,80; 1,13)
	$\geq 30,4$ кг/м ²	0,82 (0,71; 0,94)
	BMI	
	< 33,0 кг/м ²	0,88 (0,76; 1,01)
	$\geq 33,0$ кг/м ²	0,86 (0,72; 1,02)

Модель пропорциональных рисков Кокса, скорректированная для лечения. Без коррекции на множественное тестирование. *: в этой таблице MACE выбрано из группы, состоящей из смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, из нелетального инсульта и нелетального МИ. **: скорректированный результат составляет 0,64 (0,45; 0,92). ***: скорректированный результат составляет 0,87 (0,61; 1,25). ****: скорректированный результат составляет 0,89 (0,79; 1,01).

Таблица 10. Время до наступления смерти по любой причине, CV смерти и смерти, не относящейся к CV смерти

	Соотношение рисков (95% ДИ)	Лираглутид		Плацебо	
		N	%	N	%
Число субъектов		4668	100,0	4672	100,0
Смерть по любой причине	0,85 (0,74; 0,97)	379	8,1	445	9,5
CV смерть	0,78 (0,66; 0,94)	218	4,7	276	5,9
Смерть, не относящаяся к CV смерти	0,95 (0,76; 1,17)	161	3,5	169	3,6

Полная выборка для анализа. Время до наступления смерти по любой причине, CV смерти и смерти, не относящейся к CV смерти. Модель пропорциональных рисков Кокса, скорректированная для лечения. В анализ включены события в промежутке между датой рандомизации и датой наблюдения. Субъектов, не имеющих какого-либо события, цензурируют в момент последнего контакта (по телефону или при посещении врача). %: доля субъектов. N: число субъектов.

Таблица 11. Время до наступления CV смерти за исключением смерти по неизвестной причине (т.е. только смерти, для которой имеется клинически документальное подтверждение относительно причины в результате CV патологии)

	Соотношение рисков (95% ДИ)
CV смерть за исключением смерти по неизвестной причине	0,75 (0,61; 0,93)

Полная выборка для анализа. Время до наступления CV смерти за исключением смерти по неизвестной причине. Модель пропорциональных рисков Кокса, скорректированная для лечения. В анализы включены события в промежутке между датой рандомизации и датой наблюдения. Субъектов, не имеющих какого-либо события, цензурируют в момент последнего контакта (по телефону или при посещении врача).

Несмотря на то, что в данном описании проиллюстрированы и изложены некоторые признаки данного изобретения, многие модификации, замены, изменения и эквиваленты теперь будут очевидны специалисту средней квалификации в данной области техники. Поэтому следует понимать, что прилагаемая формула изобретения предназначена для включения всех таких модификаций и изменений, которые попадают в пределы истинной сущности изобретения.

(57) Формула изобретения

1. Применение лираглутида для уменьшения развития серьезного нежелательного сердечно-сосудистого явления (МАСЕ) у человека-субъекта, имеющего диабет 2 типа и сердечно-сосудистое заболевание, включающее введение лираглутида в терапевтически эффективном количестве субъекту, нуждающемуся в этом, и где указанное МАСЕ представляет собой смерть по причине сердечно-сосудистой патологии, нелетальный инфаркт миокарда и нелетальный инсульт.

2. Применение по п. 1, где указанное MACE представляет собой смерть по причине сердечно-сосудистой патологии.

3. Применение по любому из пп. 1, 2, где лираглутид вводят в форме фармацевтической композиции, содержащей один или более фармацевтически приемлемый эксципиент.

4. Применение по п. 3, где указанная композиция состоит из лираглутида и одного или более фармацевтически приемлемых эксципиентов.

5. Применение по п. 3 или 4, где фармацевтическая композиция предназначена для подкожной инъекции.

6. Применение по любому из пп. 1-5, где возраст указанного субъекта составляет по меньшей мере 50 лет.

7. Применение по любому из пп. 1-6, где субъект уже получает лекарственную терапию сердечно-сосудистых заболеваний.

8. Применение по любому из пп. 1-7, где один или более фармацевтически приемлемый эксципиент выбран из буферной системы, консерванта, вещества, регулирующего тоничность, хелатирующего агента, стабилизатора и поверхностно-активного вещества.

9. Применение по любому из пп. 1-8, где фармацевтическая композиция содержит примерно 1-20 мг/мл лираглутида, примерно 2-15 мМ фосфатного буфера, примерно 2-25 мг/мл пропиленгликоля, примерно 1-18 мг/мл фенола, и имеет pH в диапазоне 7,5-9,0.

10. Применение по любому из пп. 1-9, где фармацевтическая композиция содержит примерно 6 мг/мл лираглутида, примерно 1,42 мг/мл дифосфата натрия дигидрата, примерно 14 мг/мл пропиленгликоля, примерно 5,5 мг/мл фенола, и имеет pH примерно 8,15.

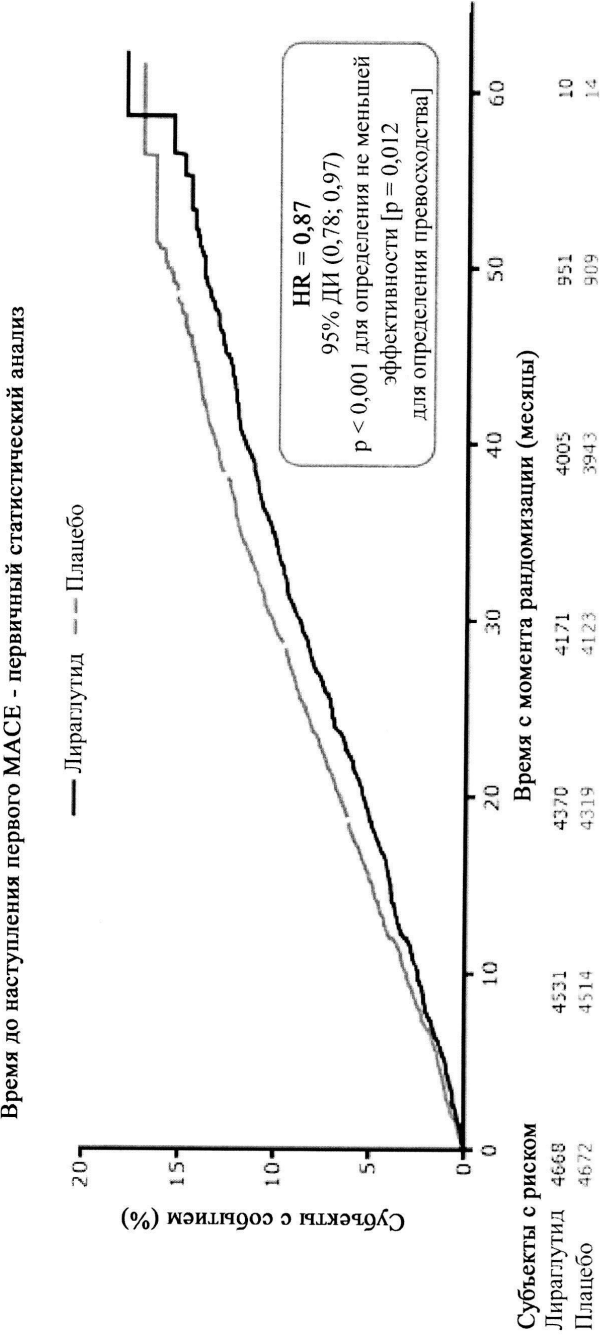
11. Применение по любому из пп. 1-10, где фармацевтическая композиция представляет собой раствор для инъекций с использованием шприц-ручки.

12. Применение по любому из пп. 1-11, где шприц-ручка представляет собой одноразовую шприц-ручку емкостью 3 мл.

13. Применение по любому из пп. 1-12, где фармацевтическая композиция предназначена для введения один раз в сутки.

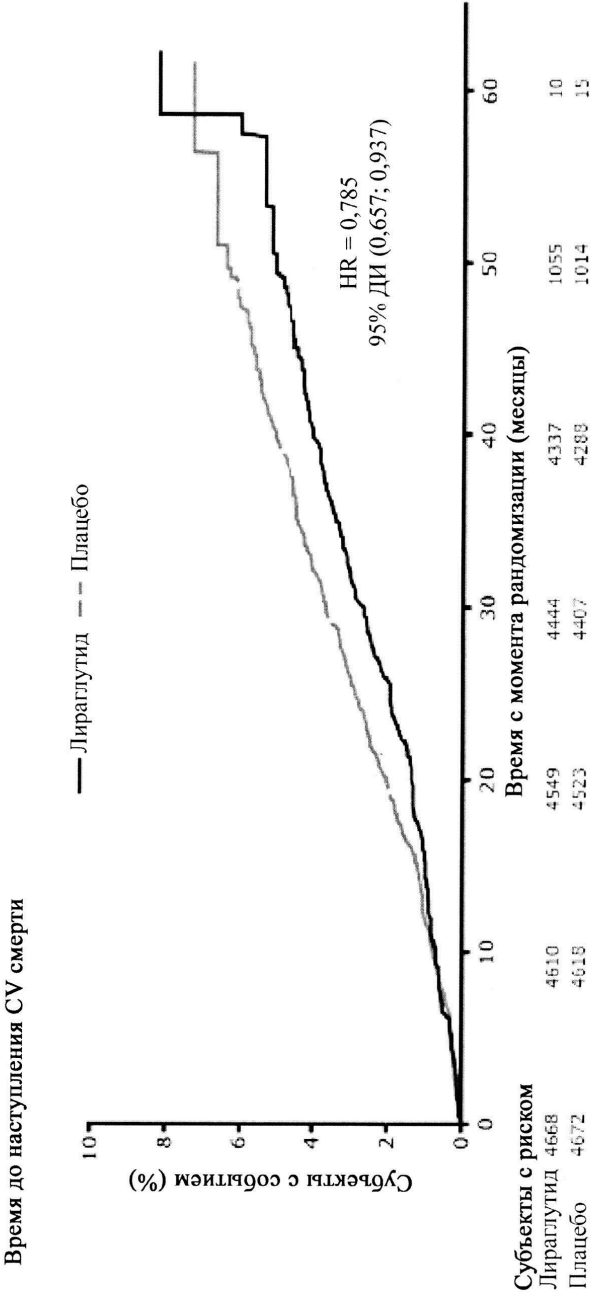
14. Применение по любому из пп. 1-13, где суточная дозировка указанного лираглутида выбрана из группы, состоящей из 0,6, 1,2 и 1,8 мг.

1

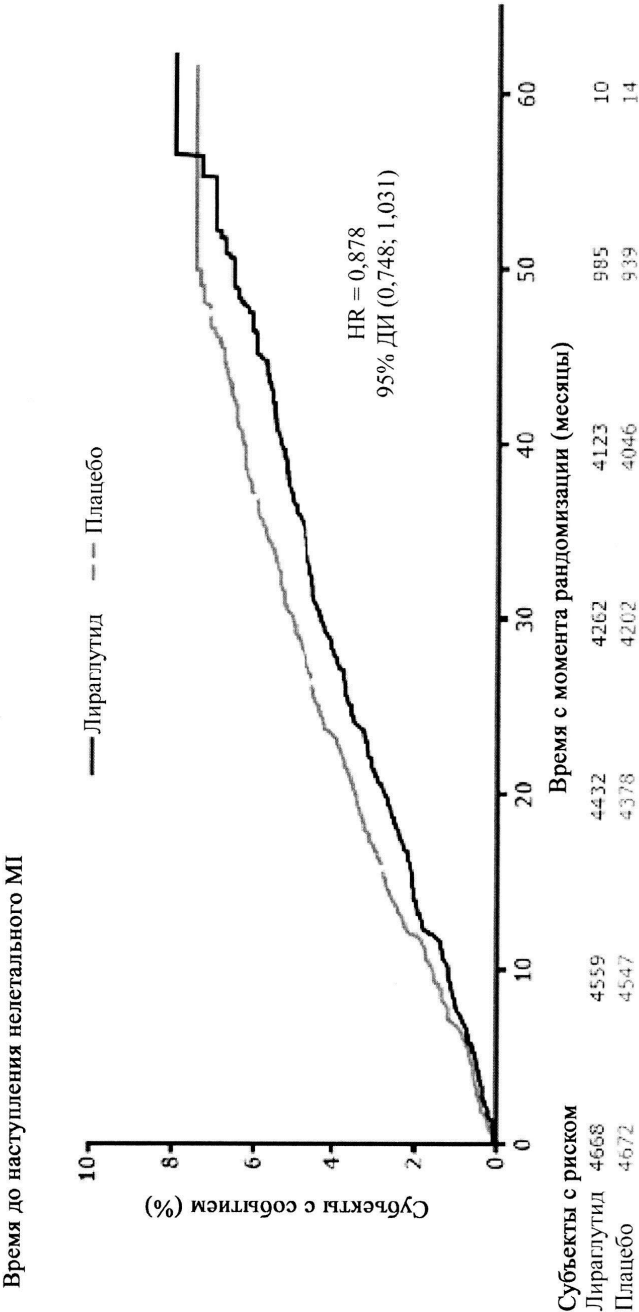


ФИГ. 1

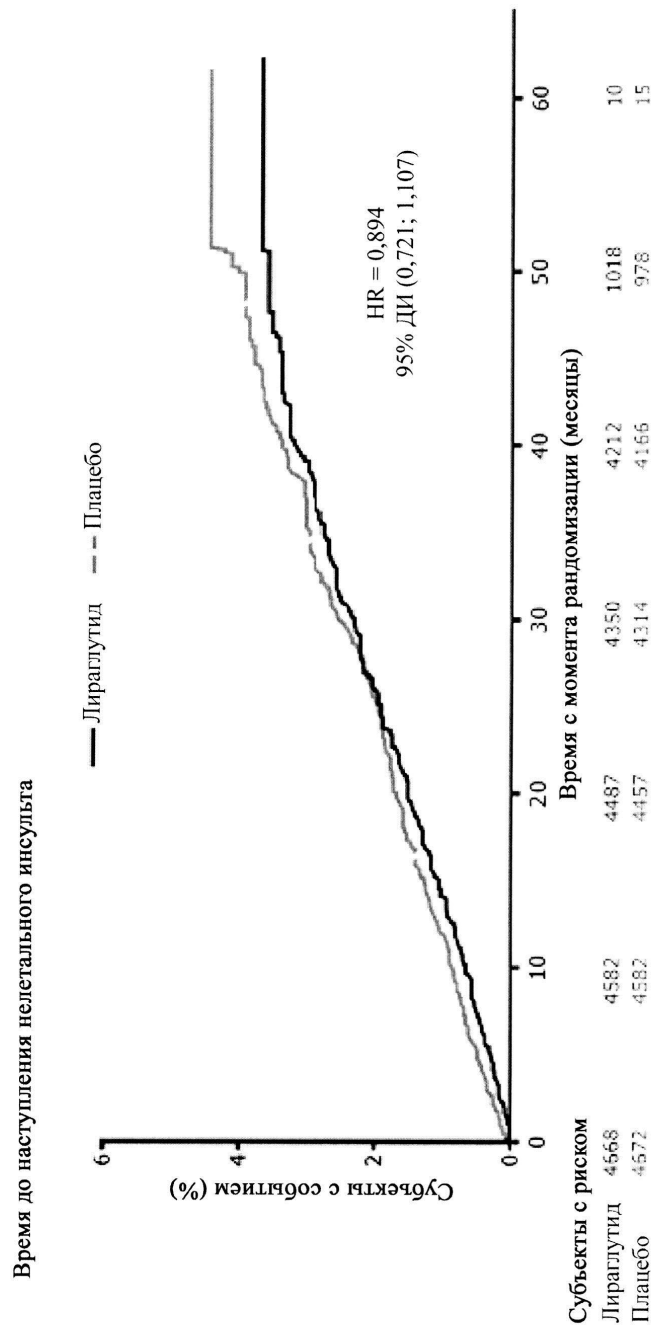
2



ФИГ. 2

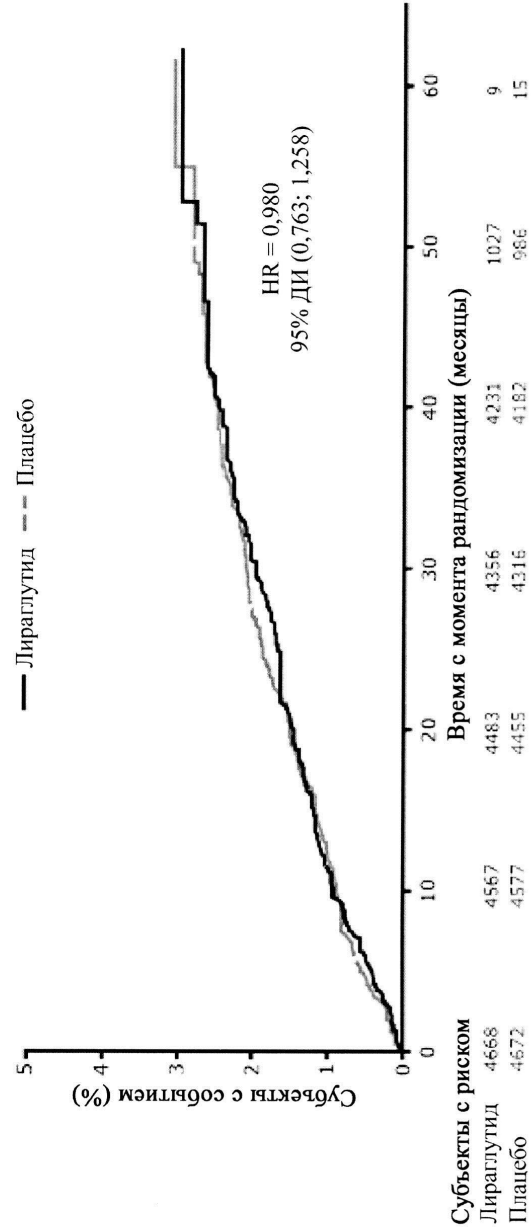


ФИГ. 3

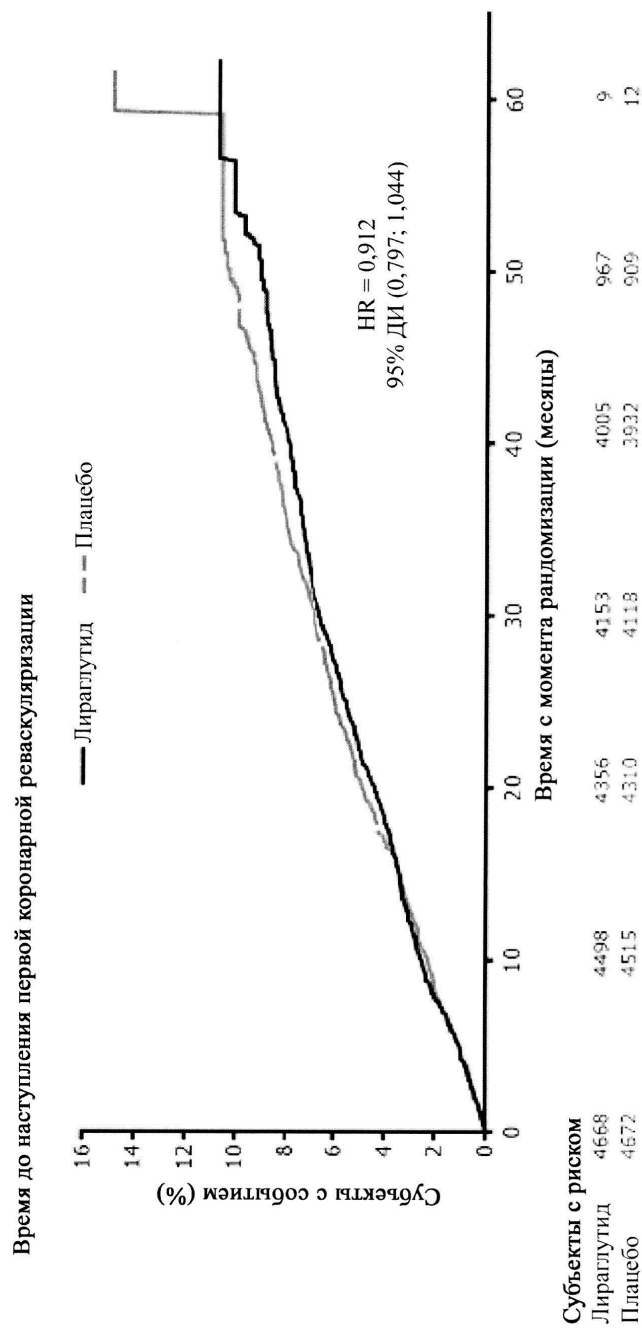


ФИГ. 4

Время до наступления первой нестабильной стенокардии, приводящей к госпитализации

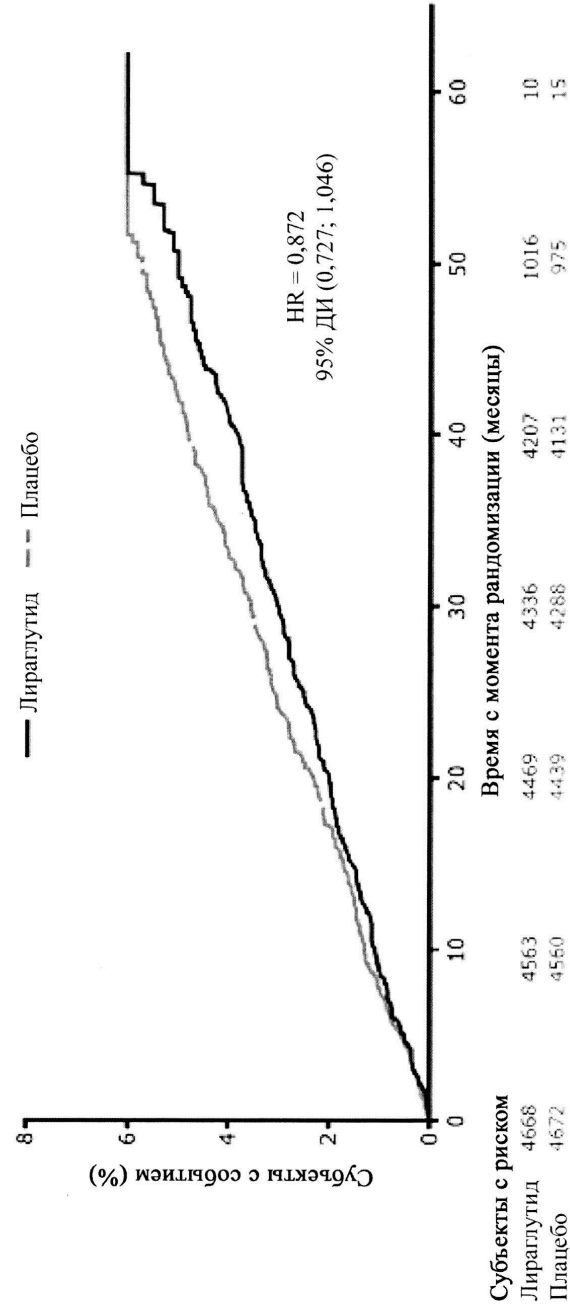


ФИГ. 5



ФИГ. 6

Время до наступления первой госпитализации по причине сердечной недостаточности



ФИГ. 7