

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) 037712

(13) B1

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

**(45) Дата публикации и выдачи патента**

2021.05.13

**(21) Номер заявки**

201500934

**(22) Дата подачи заявки**

2014.03.14

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

**A61K 38/28 (2006.01)**

**A61K 45/06 (2006.01)**

**A61K 31/155 (2006.01)**

**A61K 31/4184 (2006.01)**

**A61P 9/00 (2006.01)**

**A61P 9/10 (2006.01)**

**A61P 13/12 (2006.01)**

**A61P 3/10 (2006.01)**

**(54) КАРДИО- И НЕФРОПРОТЕКТИВНАЯ ПРОТИВОДИАБЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ**

**(31) 13159624.9; 13177311.1**

**(32) 2013.03.15; 2013.07.19**

**(33) ЕР**

**(43) 2016.03.31**

**(86) РСТ/ЕР2014/055113**

**(87) WO 2014/140284 2014.09.18**

**(71)(73) Заявитель и патентовладелец:**

**БЁРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ  
ИНТЕРНАЦИОНАЛЬ ГМБХ (ДЕ)**

**(72) Изобретатель:**

**Йёхансен Одд-Эрик, Фон-Эйнэттен  
Максимилиан, Клайн Томас, Вёрле  
Ханс-Йюрген (ДЕ)**

**(74) Представитель:**

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

**(56) WO-A1-2012065993**

MARIA ANGELA SORTINO ET AL.: "Linagliptin: A thorough Characterization beyond Its Clinical Efficacy", FRONTIERS IN ENDOCRINOLOGY, vol. 4, 26 February 2013 (2013-02-26), pages 16-1, XP55116550, CH, ISSN: 1664-2392, DOI: 10.3389/fendo.2013.00016, abstract, page 3, column 2, paragraph 3-4, page 7, column 1, paragraph 1, page 7, column 2, paragraph 3 BERTHOLD HOCHER ET AL.: "Renal and Cardiac Effects of DPP-4 Inhibitors - from Preclinical Development to Clinical Research", KIDNEY AND BLOOD PRESSURE RESEARCH, vol. 36, no. 1, 1 February 2012 (2012-02-01), pages

65-84, XP55116556, CH, ISSN: 1420-4096, DOI: 10.1159/000339028, abstract, page 69, last paragraph, page 73, paragraph 2, page 75, paragraph 5 - page 76, paragraph 1, figure 5, table 2, page 78, paragraph 1-3

P.-H. GROOP ET AL.: "Effects of the DPP-4 inhibitor linagliptin on albuminuria in patients with type 2 diabetes and diabetic nephropathy", 48TH ANNUAL MEETING OF THE EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF DIABETES (EASD); BERLIN, DE, 1-5 OCTOBER, 2012, 1 October 2012 (2012-10-01), pages 1-3, XP002707736, Retrieved from the Internet: URL: <http://www.abstractsonline.com/Plan/ViewAbstract.aspx?sKey=0b0017b9-9e90-4695-b9af-b6870e96a921&cKey=421edb9c-b940-40f0-b282-8e61245561d5&mKey=%2DBFCAF7-1539-42D5-8DDA-0A94ABB089E8> [retrieved on 2013-07-29], the whole document

ODD ERIK JOHANSEN ET AL.: "Cardiovascular safety with linagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: a pre-specified, prospective, and adjudicated meta-analysis of a phase 3 programme", CARDIOVASCULAR DIABETOLOGY, BIOMED CENTRAL, LONDON, GB, vol. 11, no. 1, 10 January 2012 (2012-01-10), page 3, XP021130722, ISSN: 1475-2840, DOI: 10.1186/1475-2840-11-3, abstract, page 4, column 2, last paragraph, page 8, column 1, paragraph 1 - column 2, paragraph 1, table 6, page 9, column 1, paragraph 1 WO-A1-2013174768  
WO-A1-2013171167

MARTIN HALUZIK ET AL.: "Renal Effects of DPP-4 Inhibitors: A Focus on Microalbuminuria", INTERNATIONAL JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY, vol. 35, no. 6, 31 July 2013 (2013-07-31), pages 483-1, XP55116888, US, ISSN: 1687-8337, DOI: 10.1007/S10157-011-0512-3, abstract, page 4, column 1, paragraph 2-4, page 4, column 2, last paragraph - page 5, column 1, paragraph 1

**(57) Изобретение относится к определенному ингибитору ДПП-4, предназначенному для применения в кардио- и/или нефропротективной терапии, в том числе у пациентов с высоким сосудистым риском.**

B1

037712

037712 B1

### Область техники изобретения

Настоящее изобретение относится к определенному ингибитору ДПП-4 (предпочтительно линаглиптину, необязательно в комбинации с одним или большим количеством других активных веществ), предназначенному для применения во время терапии страдающих диабетом пациентов (предпочтительно страдающих диабетом 2 типа) или не страдающих диабетом пациентов (предпочтительно предназначенному для применения в кардио- и/или нефропротективной терапии пациентов, больных диабетом 2 типа), включая пациентов, страдающих или входящих в группу риска (микро- и/или макро-)сосудистых заболеваний, таких как, например, пациенты, имеющие или входящие в группу риска сердечно-сосудистых и/или (почечных) микрососудистых заболеваний, такие как, например, пациенты с высоким сосудистым риском, также как и к фармацевтическим композициям и комбинациям, содержащим такие активные компоненты, а также к их определенным терапевтическим применением.

### Предпосылки создания изобретения

Сахарный диабет 2 типа представляет собой распространённое хроническое и прогрессирующее заболевание, которое возникает в результате сложной патофизиологии, которая включает двойные эндокринные действия, состоящие в резистентности к инсулину и нарушенной секреции инсулина с последствиями, которые не соответствуют необходимым условиям для поддержания уровней глюкозы в плазме в нормальном диапазоне. Это приводит к хронической гипергликемии и связанным с ней микро- и макрососудистым осложнениям или хроническим нарушениям, таким как, например, диабетическая нефропатия, ретинопатия или нейропатия или макрососудистые (например, кардио- или церебрально-сосудистые) осложнения, и/или связанное с ними нарушение когнитивной функции. Составляющая сосудистого заболевания играет важную роль, но оно не является единственным фактором в ряде нарушений, связанных с диабетом. Высокая встречаемость осложнений приводит к значительному снижению средней продолжительности жизни. Диабет в настоящее время является наиболее частой причиной приобретённой потери зрения, почечной недостаточности, а также ампутаций в промышленно развитом мире по той причине, что диабет вызывает осложнения и связан с двух-пятикратным повышением риска сердечно-сосудистых заболеваний. Повышенный риск макрососудистого заболевания в основном связан с повышенным риском атеротромбоза, что приводит к повышенной частоте осложнений и преждевременной смертности от сердечно-сосудистого (СС) заболевания, и при этом важным прогностическим фактором СС заболеваний является нарушение функции почек, нефропатия и/или хроническая болезнь почек (ХБП), которые часто встречаются вместе.

Лечение страдающих диабетом 2 типа обычно начинается с диеты и физических нагрузок, которые сопровождаются пероральной противодиабетической монотерапией, и, несмотря на то, что традиционная монотерапия может вначале контролировать уровень глюкозы в крови у некоторых пациентов, тем не менее она связана с высокой степенью вторичной резистентности. Ограничения монотерапии с целью поддержания гликемического контроля можно преодолеть, по меньшей мере у некоторых пациентов и на протяжении ограниченного периода времени, с помощью комбинирования лекарственных средств, состоящих из нескольких действующих веществ для того, чтобы достичь снижения уровня глюкозы в крови, которое не может быть обеспечено во время длительной терапии с применением одного действующего вещества. Доступны данные, подтверждающие вывод о том, что у большинства пациентов, страдающих диабетом 2 типа, существующая монотерапия имеет неблагоприятный исход и необходимо лечение с применением лекарственных средств, состоящих из нескольких действующих веществ.

Однако по той причине, что диабет 2 типа представляет собой прогрессирующее заболевание, даже пациенты с хорошими начальными ответами на традиционную комбинированную терапию будут впоследствии испытывать необходимость в повышении дозы или в дополнительном лечении с применением дополнительного перорального или неперорального противодиабетического лекарственного средства (часто в конечном итоге с применением инсулиновой терапии), по той причине, что очень сложно поддерживать стабильный уровень глюкозы в крови на протяжении длительного периода времени. Несмотря на то, что существующая комбинированная терапия имеет потенциал усиливать гликемический контроль, она имеет свои ограничения (особенно, что касается длительного действия). Кроме того, традиционная терапия может демонстрировать повышенный риск побочных действий, таких как гипогликемия или набор лишнего веса, которые могут негативно сказываться на её действии и приемлемости.

Таким образом, для многих пациентов указанная терапия с применением существующих лекарственных средств приводит к прогрессирующему ухудшению регуляции метаболизма, независимо от лечения, и при этом не достаточным образом контролирует метаболический статус, особенно на протяжении длительного периода времени, и, таким образом, имеет неблагоприятный исход в достижении и поддержании гликемического контроля в случае запущенного, прогрессирующего диабета 2 типа или диабета 2 типа на последней стадии, включая диабет с недостаточным гликемическим контролем, несмотря на традиционные пероральные и/или непероральные противодиабетические лекарственные средства.

По этой причине, несмотря на то что интенсивное лечение гипергликемии может уменьшать возникновение хронических нарушений, многие пациенты, страдающие диабетом, остаются подвергнутыми недостаточному лечению, частично по причине ограничений в отношении длительности действия, безопасности/переносимости, а также по причине неудобства дозирования традиционной противогипергли-

кемической терапии.

Кроме того, ожирение, лишний вес или набор лишнего веса (например, в качестве побочного или нежелательного явления некоторых традиционных противодиабетических лекарственных средств) дополнительно усложняют лечение диабета и его микрососудистых или макрососудистых и/или связанных с ними когнитивных осложнений.

Указанная высокая частота возникновения терапевтических неблагоприятных исходов представляет собой основной вклад в высокий уровень длительных осложнений, связанных с гипергликемией, или хронических нарушений (включая микро- и макрососудистые осложнения, такие как, например, диабетическая нефропатия, ретинопатия или нейропатия, или церебральные или сердечно-сосудистые осложнения, такие как, например, инфаркт миокарда, инсульт или сердечно-сосудистая смертность или патологическое нарушение) у пациентов, страдающих диабетом.

Пероральные противодиабетические лекарственные средства, которые традиционно применяют во время терапии (такие как, например, терапия первой, второй или третьей линии, и/или моно- или (начальной или дополнительной) комбинированной терапии), могут включать, не ограничиваясь ими, метформин, сульфонилмочевины, тиазолидиндионы, глиниды и ингибиторы  $\alpha$ -глюкозидазы.

Непероральные (обычно вводимые с помощью инъекции) противодиабетические лекарственные средства, которые традиционно применяют во время терапии (такие как, например, терапия первой, второй или третьей линии, и/или моно- или (начальной или дополнительной) комбинированной терапии), могут включать, не ограничиваясь ими, ГПП-1 (англ.: GLP -глюканподобный пептид) или аналоги ГПП-1, а также инсулин или аналоги инсулина.

Тем не менее применение указанных традиционных противодиабетических или противогипергликемических средств может быть связано с различными нежелательными явлениями. Например, метформин может быть связан с молочнокислым ацидозом или желудочно-кишечными побочными действиями; сульфонилмочевины, глиниды и инсулин или аналоги инсулина могут быть связаны с гипогликемией и набором лишнего веса; тиазолидиндионы могут быть связаны с водянкой, переломами костей, набором лишнего веса и сердечной недостаточностью/кардиотоническими воздействиями; и блокаторы альфа-глюкозидазы и аналоги ГПП-1 или ГПП-1 могут быть связаны с желудочно-кишечными нежелательными явлениями (такими как, например, расстройство пищеварения, метеоризм или диарея или тошнота или рвота).

В дополнение к патологическому нарушению, связанному с каждым из указанных побочных действий, они также могут иметь нежелательные сердечно-сосудистые осложнения. Например, гипогликемия и набор лишнего веса допускаются как факторы, влияющие на нежелательную смертность в результате СС.

Приступы гипогликемии также были идентифицированы как наносящие вред когнитивным навыкам и связанные с более высоким риском когнитивного нарушения или деменции. Риск гипогликемии дополнительно повышается у пожилых с сопутствующими заболеваниями и многократным применением лекарственных средств.

По этой причине в уровне техники остается необходимость обеспечить эффективную, безопасную и переносимую противодиабетическую терапию.

Кроме того, в терапии диабета 2 типа имеется необходимость в эффективном лечении заболевания, которое предотвращает (микро- и/или макрососудистые) осложнения, характерные для этого заболевания, а также откладывает или изменяет прогрессирование заболевания, например, для того, чтобы достичь длительный терапевтический эффект.

Более того, остается необходимость в том, чтобы противодиабетическое лечение не только предотвращало и/или лечило длительные осложнения, которые часто встречаются на запущенных стадиях заболевания на диабет, но также представляло собой возможный способ лечения тех пациентов, страдающих диабетом, которые имеют проявившиеся или входят в группу риска развития таких осложнений (например, нарушение функции почек).

В частности, существует необходимость в том, чтобы противодиабетическое лечение предотвращало и/или лечило предпочтительно как микрососудистые (почечные) осложнения, так и макрососудистые (СС) осложнения вместе, предпочтительно в пределах одной терапии.

Кроме того, в частности, также существует необходимость в обеспечении возможного способа лечения тех пациентов, страдающих диабетом, которые имеют проявившиеся или входят в группу риска развития как микрососудистых (почечных) осложнений, так и макрососудистых (СС) осложнений.

Также существует необходимость в том, чтобы противодиабетическое лечение предотвращало и/или лечило ускоренное снижение когнитивных способностей (которые могут быть связаны с микро- и/или макрососудистыми осложнениями) предпочтительно как вместе с микрососудистыми (почечными) осложнениями, так и макрососудистыми (СС) осложнениями, предпочтительно в пределах одной терапии.

Более того, остается необходимость обеспечения предотвращения или снижения риска нежелательных явлений, связанных с традиционной противодиабетической терапией.

### Краткое описание изобретения

Настоящее изобретение относится к определенному ингибитору ДПП-4 (предпочтительно линаглиптину, необязательно в комбинации с одним или большим количеством других активных веществ), предназначенному для применения во время терапии страдающих диабетом пациентов (предпочтительно страдающих диабетом 2 типа) или не страдающих диабетом пациентов (как, например, с целью уменьшения, профилактики, защиты от, откладывания начала, замедления прогрессирования и/или снижения риска сердечно-сосудистого и/или почечного патологического нарушения и/или смертности у страдающих диабетом или не страдающих диабетом пациентов-людей, предпочтительно предназначенному для применения в кардио- и/или нефропротективной терапии пациентов, больных диабетом 2 типа), например, в том числе у пациентов, страдающих или входящих в группу риска (микро- и/или макро-)сосудистых заболеваний, таких как, например, пациенты, имеющие или входящие в группу риска сердечно-сосудистых и/или (почечных) микрососудистых заболеваний, такие как, например, пациенты с высоким сосудистым риском, также как и к фармацевтическим композициям и комбинациям, содержащим такие активные компоненты, а также к их определенному терапевтическому применению.

Такая терапия в соответствии с этим изобретением (например, как описано здесь выше или ниже более подробно) может включать лечение с применением такого определенного ингибитора ДПП-4 (предпочтительно линаглиптина, необязательно в комбинации с одним или большим количеством других активных веществ), на протяжении длительного периода, такого, как описано более подробно (продолжительность лечения) здесь ниже.

Настоящее изобретение относится к определенному ингибитору ДПП-4 (предпочтительно линаглиптину, необязательно в комбинации с одним или большим количеством других активных веществ), предназначенному для применения во время терапии страдающих диабетом пациентов (предпочтительно страдающих диабетом 2 типа) или не страдающих диабетом пациентов (предпочтительно предназначенному для применения в кардиопротективной, также как и в нефропротективной терапии пациентов, больных диабетом 2 типа, предпочтительно не учитывая и/или независимо от улучшения гликемического контроля), включая пациентов, страдающих или входящих в группу риска (микро- и/или макро-)сосудистых заболеваний, таких как, например, пациенты, имеющие или входящие в группу риска сердечно-сосудистых и/или почечных микрососудистых заболеваний, такие как, например, пациенты с высоким сосудистым риском, также как и к фармацевтическим композициям и комбинациям, содержащим такие активные компоненты, а также к его определенному терапевтическому применению.

Настоящее изобретение относится к определенному ингибитору ДПП-4 (предпочтительно линаглиптину, необязательно в комбинации с одним или большим количеством других активных веществ), предназначенному для применения у пациентов (предпочтительно страдающих диабетом пациентов, в частности, страдающих диабетом 2 типа пациентов), страдающих или входящих в группу риска сердечно-сосудистых и/или почечных микрососудистых заболеваний, таких как, например, пациенты с высоким сосудистым риском, например, как описано здесь; таких как, например, пациенты в соответствии по меньшей мере с одним из вариантов осуществления 1-6 или 1-7, как описано здесь ниже.

Настоящее изобретение относится к определенному ингибитору ДПП-4 (предпочтительно линаглиптину, необязательно в комбинации с одним или большим количеством других активных веществ), предназначенному для применения с целью уменьшения, профилактики, защиты от, откладывания и/или снижения риска патологического нарушения и/или преждевременной смертности от сосудистого заболевания, такого как, например, сердечно-сосудистое (СС) и/или почечное микрососудистое заболевание (в одном варианте осуществления такое сосудистое заболевание может дополнительно включать снижение или нарушение когнитивных способностей), предпочтительно у страдающих диабетом пациентов (в частности, страдающих диабетом 2 типа пациентов), как, например, у пациентов, имеющих или находящихся под высоким риском сердечно-сосудистого и/или почечного микрососудистого заболевания, как, например, у пациентов с высоким сосудистым риском (таких как, например, пациенты, описанные здесь); таких как, например, пациенты в соответствии по меньшей мере с одним из вариантов осуществления 1-6 или 1-7, как описано здесь ниже.

Соответственно, настоящее изобретение также относится к определенному ингибитору ДПП-4 (предпочтительно линаглиптину, необязательно в комбинации с одним или большим количеством других активных веществ), предназначенному для применения с целью уменьшения, профилактики, защиты от, откладывания (например, возникновения или прогрессирования) и/или снижения риска чего-либо из или всего из следующего: СС патологическое нарушение, преждевременная СС смертность, почечное патологическое нарушение и/или преждевременная смертность от заболевания почек; предпочтительно у страдающих диабетом пациентов (в частности, страдающих диабетом 2 типа пациентов), таких как, например, пациенты, имеющие или находящиеся под высоким риском сердечно-сосудистого и/или почечного микрососудистого заболевания, такие как, например, пациенты с высоким сосудистым риском (такие как, например, те пациентов, которые описаны здесь); таких как, например, пациенты в соответствии по меньшей мере с одним из вариантов осуществления 1-6 или 1-7, как описано здесь ниже.

В определенных вариантах осуществления терапия в соответствии с настоящим изобретением (например, такая, как описано здесь выше или ниже, например кардио- и/или нефропротективная терапия

пациентов, больных диабетом 2 типа, таких как, например, пациенты, имеющие или находящиеся под высоким риском сердечно-сосудистого и/или почечного микрососудистого заболевания, такие как, например, пациенты с высоким сосудистым риском (такие как, например, пациенты, описанные здесь); такие как, например, пациенты в соответствии по меньшей мере с одним из вариантов осуществления 1-6 или 1-7, как описано здесь ниже), может включать продолжительное лечение с применением определенного ингибитора ДПП-4, в частности линаглиптина (предпочтительно 5 мг в день, который принимают перорально, необязательно в комбинации с одним или большим количеством других активных веществ, например, таких как те, которые описаны здесь) на протяжении длительного периода, такого как, например, по меньшей мере 1-6 лет,  $\geq 2$  года или 3-7 лет, например 3-4 года, 3-5 лет, 3-6 лет, 4-5 лет, 4-6 лет, 5-6 лет или 5-7 лет, предпочтительно по меньшей мере 48 месяцев, более предпочтительно по меньшей мере 3 года, например, для того, чтобы оптимизировать кардио- и/или нефропротективную терапию и/или улучшить сердечно-сосудистое и/или почечное патологическое нарушение и/или смертность у пациента-человека, в частности пациента, больного диабетом 2 типа, такого как, например, пациент, имеющий или находящийся под высоким риском сердечно-сосудистого и/или почечного микрососудистого заболевания, такой как, например, пациент с высоким сосудистым риском (таким, как описано здесь); такой как, например, пациент в соответствии по меньшей мере с одним из вариантов осуществления 1-6 или 1-7, как описано здесь ниже.

Например, продолжительность лечения с применением определенного ингибитора ДПП-4, в частности линаглиптина (предпочтительно 5 мг в день, который принимают перорально, необязательно в комбинации с одним или большим количеством других активных веществ, например, таких как те, которые описаны здесь), может составлять длительный период, такой как, например, по меньшей мере 1-6 лет,  $\geq 2$  года, или 3-7 лет, например, 3-4 года, 3-5 лет, 3-6 лет, 4-5 лет, 4-6 лет, 5-6 лет или 5-7 лет, предпочтительно по меньшей мере 48 месяцев, более предпочтительно по меньшей мере 3 года, например, для того, чтобы оптимизировать кардио- и/или нефропротективную терапию и/или улучшить сердечно-сосудистое и/или почечное патологическое нарушение и/или смертность у пациента-человека, в частности пациента, больного диабетом 2 типа, такого как, например, пациент, имеющий или находящийся под высоким риском сердечно-сосудистого и/или почечного микрососудистого заболевания, такой как, например, пациент с высоким сосудистым риском (таким, как описано здесь); такой как, например, пациент в соответствии по меньшей мере с одним из вариантов осуществления 1-6 или 1-7, как описано здесь ниже.

В качестве более подробного примера продолжительность лечения с применением определенного ингибитора ДПП-4, в частности линаглиптина (предпочтительно 5 мг в день, который принимают перорально, необязательно в комбинации с одним или большим количеством других активных веществ, например, таких как те, которые описаны здесь), может составлять длительный период, предпочтительно по меньшей мере 48 месяцев, более предпочтительно по меньшей мере 3 года (например, по меньшей мере 3-4 года или по меньшей мере 5-6 лет), например, для пациента (такого как страдающий диабетом пациент, в частности страдающий диабетом 2 типа), имеющего или находящегося под высоким риском сердечно-сосудистого и/или почечного микрососудистого заболевания, такого как, например, пациент с высоким сосудистым риском (таким, как описано здесь); такой как, например, пациент в соответствии по меньшей мере с одним из вариантов осуществления 1-6 или 1-7, как описано здесь ниже.

В одном варианте осуществления, настоящее изобретение относится к определенному ингибитору ДПП-4 (предпочтительно линаглиптину, необязательно в комбинации с одним или большим количеством других активных веществ), предназначенному для применения с целью уменьшения, профилактики, защиты от, откладывания (например, возникновения или прогрессирования) и/или снижения риска СС патологического нарушения и/или (преждевременной) СС смертности, как, например, одно или более, выбранного из: смерти по причине сердечно-сосудистой патологии (например, фатальный инфаркт миокарда, фатальный инсульт, фатальная сердечная недостаточность, кардиогенный шок, или внезапная сердечная смерть), нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта (например, (внутричерепной) геморрагический или негеморрагический инсульт, и/или бессимптомный или симптомный) и/или нестабильной стенокардии (например, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии), и/или, необязательно, стабильной стенокардии, транзиторной ишемической атаки, застойной сердечной недостаточности, процедур реваскуляризации периферических сосудов и/или процедур реваскуляризации венечных артерий (таких как, например, госпитализация по поводу любого из таких патологических нарушений); предпочтительно у страдающих диабетом пациентов (в частности, страдающих диабетом 2 типа пациентов), таких как, например, пациенты, имеющие или находящиеся под высоким риском сердечно-сосудистого и/или почечного микрососудистого заболевания, такие как, например, пациенты с высоким сосудистым риском (таким как, например, пациенты, описанные здесь); такие как, например, пациенты в соответствии по меньшей мере с одним из вариантов осуществления 1-7, как описано здесь ниже.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к определенному ингибитору ДПП-4 (предпочтительно линаглиптину, необязательно в комбинации с одним или большим количеством других активных веществ), предназначенному для применения с целью уменьшения, профилактики, защиты от, откладывания (например, возникновения или прогрессирования) и/или снижения риска: патологического нарушения (такого как, например, почечное патологическое нарушение) и/или (преждевременной) смертности от заболевания почек, таких как, например, одно или более, выбранного из ретинопатии, нефропатии, нейропатии, снижения когнитивных способностей, деменции, депрессивных расстройств, расстройств настроения или тревожных расстройств, микроальбуминурии, макроальбуминурии, хронической болезни почек (ХБП), нарушения функции почек, смерти от заболевания почек, терминальной стадии почечной недостаточности и/или снижения расчётной скорости клубочковой фильтрации

(например, рСКФ  $\geq 50\%$  от исходного уровня); предпочтительно у страдающих диабетом пациентов (в частности, страдающих диабетом 2 типа пациентов), таких как, например, пациенты, имеющие или находящиеся под высоким риском сердечно-сосудистого и/или почечного микрососудистого заболевания, такие как, например, пациенты с высоким сосудистым риском (такие как, например, пациенты, описанные здесь); такие как, например, пациенты в соответствии по меньшей мере с одним из вариантов осуществления 1-7, как описано здесь ниже.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к определенному ингибитору ДПП-4 (предпочтительно линаглиптину, необязательно в комбинации с одним или большим количеством других активных веществ)

для применения с целью уменьшения, профилактики, защиты от, откладывания (например, возникновения или прогрессирования) и/или снижения риска СС патологического нарушения и/или (преждевременной) СС смертности, как, например, одно или более, выбранного из: смерти по причине сердечно-сосудистой патологии (например, фатальный инфаркт миокарда, фатальный инсульт, фатальная сердечная недостаточность, кардиогенный шок или внезапная сердечная смерть), нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта (например, (внутричерепной) геморрагический или негеморрагический инсульт, и/или бессимптомный или симптомный), и/или нестабильной стенокардии (например, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии), и/или, необязательно, стабильной стенокардии, транзиторной ишемической атаки, застойной сердечной недостаточности, процедур реваскуляризации периферических сосудов и/или процедур реваскуляризации венечных артерий (таких как, например, госпитализация по поводу любого из таких патологических нарушений); и/или

для применения с целью уменьшения, профилактики, защиты от, откладывания (например, возникновения или прогрессирования) и/или снижения риска: патологического нарушения (такого как, например, почечное патологическое нарушение) и/или (преждевременной) смертности от заболевания почек, такого как, например, одно или более, выбранное из ретинопатии, нефропатии, нейропатии, снижения когнитивных способностей, деменции, депрессивных расстройств, расстройств настроения или тревожных расстройств, микроальбуминурии, макроальбуминурии, хронической болезни почек (ХБП), нарушения функции почек, смерти от заболевания почек, терминальной стадии почечной недостаточности и/или снижения расчётной скорости клубочковой фильтрации (например, рСКФ  $\geq 50\%$  от исходного уровня);

предпочтительно у страдающих диабетом пациентов (в частности, страдающих диабетом 2 типа пациентов), таких как, например, пациенты, имеющие или находящиеся под высоким риском сердечно-сосудистого и/или почечного микрососудистого заболевания, такие как, например, пациенты с высоким сосудистым риском (такие как, например, пациенты, описанные здесь); такие как, например, пациенты в соответствии по меньшей мере с одним из вариантов осуществления 1-7, как описано здесь ниже.

Настоящее изобретение также относится к определенному ингибитору ДПП-4 (предпочтительно линаглиптину, необязательно в комбинации с одним или большим количеством других активных веществ), предназначенному для применения с целью уменьшения, профилактики, защиты от, откладывания (например, возникновения или прогрессирования) и/или снижения риска по меньшей мере одного (предпочтительно по меньшей мере двух, более предпочтительно по меньшей мере трёх, даже более предпочтительно по меньшей мере четырёх), выбранного из СС патологического нарушения, преждевременной СС смертности, почечного патологического нарушения и преждевременной смертности от заболевания почек; предпочтительно у страдающих диабетом пациентов (в частности, страдающих диабетом 2 типа пациентов), такие как, например, пациенты, имеющие или находящиеся под высоким риском сердечно-сосудистого и/или почечного микрососудистого заболевания, такие как, например, пациенты с высоким сосудистым риском (такие как, например, пациенты, описанные здесь); такие как, например, пациенты в соответствии по меньшей мере с одним из вариантов осуществления 1-6 или 1-7, как описано здесь ниже.

Настоящее изобретение, кроме того, относится к определенному ингибитору ДПП-4 (предпочтительно линаглиптину, необязательно в комбинации с одним или большим количеством других активных веществ), предназначенному для применения во время лечения, защиты от, профилактики, снижения риска и/или откладывания начала или прогрессирования как макрососудистых (таких как сердечно-сосудистые (СС)) осложнения, так и почечных микрососудистых осложнений (таких как нефропатия), предпочтительно у страдающих диабетом пациентов (в частности, пациентов, страдающих диабетом 2 типа), таких как, например, пациенты, имеющие или находящиеся под высоким риском сердечно-сосудистого и/или почечного микрососудистого заболевания, такие как, например, пациенты с высоким сосудистым риском (такие как, например, пациенты, описанные здесь); такие как, например, пациенты в соответствии по меньшей мере с одним из вариантов осуществления 1-6 или 1-7, как описано здесь ниже.

Настоящее изобретение, кроме того, относится к определенному ингибитору ДПП-4 (предпочтительно линаглиптину, необязательно в комбинации с одним или большим количеством других активных веществ), предназначенному для применения с целью

лечения, защиты от, профилактики, снижения риска и/или откладывания начала или прогрессирования макрососудистого (такого как сердечно-сосудистое (СС)) осложнения и/или

лечения, защиты от, профилактики, снижения риска и/или откладывания начала или прогрессирования почечного микрососудистого осложнения (такого как нефропатия),

предпочтительно у страдающих диабетом пациентов (в частности, страдающих диабетом 2 типа пациентов), таких как, например, пациенты, имеющие или находящиеся под высоким риском сердечно-сосудистого и/или почечного микрососудистого заболевания, такие как, например, пациенты с высоким сосудистым риском (такие как, например, пациенты, описанные здесь); такие как, например, пациенты в соответствии по меньшей мере с одним из вариантов осуществления 1-6 или 1-7, как описано здесь ниже.

Настоящее изобретение, кроме того, относится к определенному ингибитору ДПП-4 (предпочтительно линаглиптину, необязательно в комбинации с одним или большим количеством других активных веществ), предназначенному для применения в способе

профилактики, защиты от, снижения риска и/или откладывания возникновения кардио- или церебрально-сосудистого заболевания или события, такого как, например, выбранное из смерти по причине сердечно-сосудистой (СС) патологии (включая фатальный инсульт, фатальный инфаркт миокарда и внезапную смертность), нефатального инсульта и нефатального инфаркта миокарда (ИМ), ИМ с или без симптомов) и, необязательно, госпитализации (например, по поводу нестабильной стенокардии, процедур реваскуляризации венечных артерий, реваскуляризации периферических сосудов или застойной сердечной недостаточности); и/или

профилактики, защиты от, снижения риска, откладывая прогрессирования и/или откладывания возникновения (почечного) микрососудистого заболевания, такого как, например, выбранное из ретинопатии, альбуминурии (микро или макро), хронической болезни почек (ХБП), нарушения функции почек, смерти от заболевания почек, терминальной стадии почечной недостаточности и снижения расчётной скорости клубочковой фильтрации (например, рСКФ  $\geq 50\%$  от исходного уровня);

предпочтительно у страдающего диабетом пациента-человека (в частности, страдающего диабетом 2 типа пациента); такого как, например, пациент, имеющий или находящийся под высоким риском сердечно-сосудистого события и/или почечного микрососудистого заболевания, такой как, например, пациент с высоким сосудистым риском (например, с высоким риском СС событий), такой как, например, пациент, как описано здесь); такой как, например, пациент в соответствии по меньшей мере с одним из вариантов осуществления 1-6 или 1-7, как описано здесь ниже.

Настоящее изобретение, кроме того, относится к определенному ингибитору ДПП-4 (предпочтительно линаглиптину, необязательно в комбинации с одним или большим количеством других активных веществ), предназначенному для применения в способе профилактики, снижения риска и/или откладывания возникновения

кардио- или церебрально-сосудистого заболевания или (серъёзного) события, такого как, например, выбранное из смерти по причине сердечно-сосудистой (СС) патологии (включая фатальный инсульт, фатальный инфаркт миокарда и внезапную смертность), нефатального инсульта, нефатального инфаркта миокарда (ИМ) (бессимптомный ИМ может быть исключен) и госпитализации (необязательной) по поводу нестабильной стенокардии; и/или

почечного микрососудистого заболевания или события, такого как, например, выбранное из смерти от заболевания почек, терминальной стадии почечной недостаточности и снижения расчётной скорости клубочковой фильтрации (например, рСКФ  $\geq 50\%$  от исходного уровня);

предпочтительно у страдающего диабетом пациента-человека (в частности, страдающего диабетом 2 типа пациента); такого как, например, пациент, имеющий или находящийся под высоким риском сердечно-сосудистого события и/или почечного микрососудистого заболевания, такой как, например, пациент с высоким сосудистым риском (например, с высоким риском СС событий), такой как, например, пациент, как описано здесь); такой как, например, пациент в соответствии по меньшей мере с одним из вариантов осуществления 1-6 или 1-7, как описано здесь ниже.

Настоящее изобретение, кроме того, относится к определенному ингибитору ДПП-4 (предпочтительно линаглиптину, необязательно в комбинации с одним или большим количеством других активных веществ), предназначенному для применения в (комбинированном) способе

профилактики, снижения риска и/или откладывания возникновения кардио- или церебрально-сосудистого заболевания или (серъёзного) события, такого как, например, выбранное из смерти по причине сердечно-сосудистой (СС) патологии (включая фатальный инсульт, фатальный инфаркт миокарда и внезапную смертность), нефатального инсульта, нефатального инфаркта миокарда (ИМ) (бессимптомный ИМ может быть исключен) и госпитализации (необязательной) по поводу нестабильной стенокардии; и

профилактики, снижения риска и/или откладывания возникновения почечного микрососудистого заболевания или события, такого как, например, выбранное из смерти от заболевания почек, терминальной стадии почечной недостаточности и снижения расчётной скорости клубочковой фильтрации (например, рСКФ  $\geq 50\%$  от исходного уровня);

предпочтительно у страдающего диабетом пациента-человека (в частности, страдающих диабетом 2 типа пациента); такого как, например, пациент, имеющий или находящийся под высоким риском сердеч-

но-сосудистого события и/или почечного микрососудистого заболевания, такой как, например, пациент с высоким сосудистым риском (например, с высоким риском СС событий), такой как, например, пациент, как описано здесь); такой как, например, пациент в соответствии по меньшей мере с одним из вариантов осуществления 1-6 или 1-7, как описано здесь ниже.

Настоящее изобретение, кроме того, относится к определенному ингибитору ДПП-4 (предпочтительно линаглиптину, необязательно в комбинации с одним или большим количеством других активных веществ), предназначенному для применения в (комбинированном) способе

профилактики кардио- или церебрально-сосудистого заболевания или (серъёзного) события, такого как, например, выбранное из смерти по причине сердечно-сосудистой (СС) патологии (включая фатальный инсульт, фатальный инфаркт миокарда и внезапную смертность), нефатального инсульта, нефатального инфаркта миокарда (ИМ) (бессимптомный ИМ может быть исключен) и госпитализации (необязательный) по поводу нестабильной стенокардии; и

профилактики почечного микрососудистого заболевания или события, такого как, например, выбранное из смерти от заболевания почек, терминальной стадии почечной недостаточности и снижения расчётной скорости клубочковой фильтрации (например, рСКФ  $\geq 50\%$  от исходного уровня);

предпочтительно у страдающего диабетом пациента-человека (в частности, страдающего диабетом 2 типа пациента); такого как, например, пациент, имеющий или находящийся под высоким риском сердечно-сосудистого события и/или почечного микрососудистого заболевания, такой как, например, пациент с высоким сосудистым риском (например, с высоким риском СС событий), такой как, например, пациент, как описано здесь); такой как, например, пациент в соответствии по меньшей мере с одним из вариантов осуществления 1-6 или 1-7, как описано здесь ниже.

Кроме того, настоящее изобретение относится к определенному ингибитору ДПП-4 (предпочтительно линаглиптину, необязательно в комбинации с одним или большим количеством других активных веществ), предназначенному для применения с целью уменьшения, профилактики, защиты от, откладывания (например, возникновения или прогрессирования) и/или снижения риска (ускоренного) снижения когнитивных способностей или когнитивных нарушений или деменции; предпочтительно у страдающих диабетом пациентов (в частности, страдающих диабетом 2 типа пациентов), таких как, например, пациенты, имеющие или находящиеся под высоким риском сердечно-сосудистого и/или почечного микрососудистого заболевания, такие как, например, пациенты с высоким сосудистым риском (такие как, например, пациенты, описанные здесь); такие как, например, пациенты в соответствии по меньшей мере с одним из вариантов осуществления 1-6 или 1-7, как описано здесь ниже.

Такой пациент, имеющий или входящий в группу риска кардио- или церебрально-сосудистого и/или почечного (микро)сосудистого заболевания, события, осложнения или патологического состояния, такой как, например, пациент с высоким сосудистым риском (например, с высоким риском СС событий), в соответствии с этим изобретением, который может подвергаться терапии (лечению и/или профилактике) в соответствии с этим изобретением, может представлять собой или включать пациента (предпочтительно страдающего диабетом пациента, в частности страдающего диабетом 2 типа пациента), как описано здесь (такого как, например, в следующих далее вариантах осуществления 1-6 или 1-7).

Например (вариант осуществления 1), такой пациент, имеющий или входящий в группу риска кардио- или церебрально-сосудистого и/или почечного (микро)сосудистого заболевания, события, осложнения или патологического состояния в соответствии с настоящим изобретением, может представлять собой пациента (предпочтительно страдающего диабетом пациента, в частности страдающего диабетом 2 типа пациента), имеющего микрососудистое заболевание (например, ретинопатию, нейропатию, или почечное микрососудистое заболевание, такое как нефропатия, альбуминурия (например, микро- или макроальбуминурия), протеинурия, хроническая болезнь почек (например, ХБП 1, 2, 3, 4 или 5 стадии) и/или нарушение функции почек (например, лёгкое, среднее или серьёзное нарушение функции почек или терминальная стадия почечной недостаточности (ТСПН)) и/или (предшествующее) микрососудистое (например, кардио- или церебрально-сосудистое) заболевание (такое как, например, инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца, (ишемический или геморрагический) инсульт, заболевание сонных артерий и/или заболевание периферических артерий).

В качестве дополнительного примера (вариант осуществления 2) такой пациент, имеющий или входящий в группу риска кардио- или церебрально-сосудистого и/или (почечного) (микро)сосудистого заболевания, события, осложнения или патологического состояния в соответствии с настоящим изобретением, может представлять собой пациента (предпочтительно страдающего диабетом 2 типа пациента), имеющего нефропатию или хроническую болезнь почек (например, ХБП 1, 2, 3, 4 или 5 стадии, в частности ХБП 3-5 стадии), включая, например, альбуминурию (например, микро- или макроальбуминурию, протеинурию, в частности макроальбуминурию) и/или нарушение функции почек (например, лёгкое, среднее или серьёзное нарушение функции почек или терминальную стадию почечной недостаточности (ТСПН), в частности среднюю, серьезную стадию или ТСПН и/или в частности альбуминурию, более в частности макроальбуминурию); с или без (предшествующего) микрососудистого (например, кардио- или церебрально-сосудистого) заболевания (такого как, например, инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца, (ишемический или геморрагический) ин-

сульт, заболевание сонных артерий и/или заболевание периферических артерий).

В случае отдельного примера (вариант осуществления 3) такой пациент, имеющий или находящийся под высоким риском сердечно-сосудистого и/или почечного микрососудистого заболевания (например, такой как пациент с высоким сосудистым риском, например с высоким риском СС событий), который подвергается терапии (например, лечению и/или профилактике и/или защите) в соответствии с этим изобретением, может представлять собой пациента (предпочтительно страдающего диабетом пациента, в частности страдающего диабетом 2 типа пациента), имеющего

как альбуминурию (например, микро- или макроальбуминурию),

так и предшествующее макрососудистое (например, кардио- или церебрально-сосудистое) заболевание (такое как, например, инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца, ишемический или геморрагический) инсульт, заболевание сонных артерий и/или заболевание периферических артерий); и/или

(лёгкое или среднее) нарушение функции почек (например, ХБП 1, 2 или 3 стадии, такая как ХБП 1, 2 стадии (лёгкое нарушение) или стадии 3а (нарушение от лёгкого до среднего), предпочтительно с рСКФ  $\geq 45-75$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), с макроальбуминурией; либо

(среднее или серьёзное) нарушение функции почек (например, ХБП 3 или 4 стадии, такая как ХБП стадии 3b (нарушение от среднего до серьёзного) или 4 стадии (серьёзное нарушение), предпочтительно с рСКФ 15-45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), с или без какой-либо альбуминурии (например, с или без микро- или макроальбуминурией).

Более подробно (вариант осуществления 4) такой пациент с высоким сосудистым риском (например, с высоким риском СС событий) может представлять собой пациента (предпочтительно страдающего диабетом пациента, в частности страдающего диабетом 2 типа пациента), например:

с альбуминурией (такой как, например, с соотношением альбумина к креатинину в моче (UACR)  $\geq 30$  мг/г креатинина или  $\geq 30$  мг/л (1 мг альбумина на 1 л мочи), или  $\geq 30$  мкг/мин (1 мкг альбумина в минуту), или  $\geq 30$  мг/24 ч (1 мг альбумин за 24 ч)) и

с предшествующим макрососудистым заболеванием, таким как, например, определяется как одно или более из а)-е):

- а) предшествующий инфаркт миокарда,
- б) запущенная ишемическая болезнь сердца,
- в) высокий риск однососудистой ишемической болезни сердца,
- г) предшествующий ишемический или геморрагический инсульт,
- д) наличие заболевания сонных артерий,
- е) наличие заболевания периферических артерий, и/или

с нарушенной почечной функцией (например, с или без СС сопутствующих заболеваний), такой как, например, определено далее:

нарушенная почечная функция (например, как определяют посредством формулы MDRD) с рСКФ 15-45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> с любым с соотношением альбумина к креатинину в моче (UACR), и/или

нарушенная почечная функция (например, как определяют посредством формулы MDRD) с рСКФ  $\geq 45-75$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> с соотношением альбумина к креатинину в моче (UACR)  $>200$  мг/г креатинина, или  $>200$  мг/л (1 мг альбумина на 1 л мочи), или  $>200$  мкг/мин (1 мкг альбумина в минуту), или  $>200$  мг/24 ч (1 мг альбумин за 24 ч).

Дополнительно более подробно, такой пациент с высоким сосудистым риском (например, с высоким риском СС событий) может представлять собой пациента (предпочтительно страдающего диабетом пациента, в частности страдающего диабетом 2 типа пациента) с патологическим состоянием I (вариант осуществления 5) и/или с патологическим состоянием II (вариант осуществления 6), каждый из которых определен здесь ниже.

В другом варианте осуществления (вариант осуществления 7) такой пациент с высоким сосудистым риском (например, с высоким риском СС событий) может представлять собой пациента (предпочтительно страдающего диабетом пациента, в частности страдающего диабетом 2 типа пациента) с одним или более из следующих СС факторов риска А), Б), В) и/или Г):

А) Предшествующее сосудистое заболевание, такое как, например:

инфаркт миокарда (например, в пределах предшествующих 6 недель);

ишемическая болезнь сердца (например,  $\geq 50\%$  сужения диаметра просвета главного ствола левой коронарной артерии или по меньшей мере в двух крупных коронарных артериях на ангиограмме);

чрескожное коронарное вмешательство (например, в пределах предшествующих 6 недель);

шунтирование коронарной артерии (например, в пределах предшествующих 4 лет или с рецидивом стенокардии после хирургической операции);

ишемический или геморрагический инсульт (например, в пределах предшествующих 3 месяцев);

окклюзионная болезнь периферических артерий (например, предшествующая хирургическая операция шунтирования артерий конечности или чрескожная транслюминальная ангиопластика; предшествующая ампутация конечности или стопы вследствие сосудистой недостаточности, ангиографическое или ультразвуковое выявление значительного стеноза сосудов ( $>50\%$ ) основных артерий конечности

(общей подвздошной артерии, внутренней подвздошной артерии, внешней подвздошной артерии, бедренной артерии, подколенной артерии), перемежающаяся хромота в анамнезе, с соотношением артериального давления на лодыжке и руке  $<0,90$ , по меньшей мере на одной стороне).

Б) Ишемическое поражение органов, связанное с сосудистым заболеванием, такое, как, например: нарушенная почечная функция (например, умеренно нарушенная почечная функция, например, как определяют посредством формулы MDRD, с рСКФ 30-59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>);

микро- или макроальбуминурия (например, микроальбуминурия, или случайно определяемое соотношение альбумина к креатинину в моче  $>/=30$  мкг/мг);

ретинопатия (например, пролиферативная ретинопатия, или неоваскуляризация сетчатки или предшествующая терапия в виде лазерной коагуляции сетчатки).

В) Пожилые (например, возраст  $>/=70$  лет).

Г) По меньшей мере двух из следующих СС факторов риска:

запущенный сахарный диабет 2 типа (например, продолжительность  $>10$  лет);

гипертензия (например, систолическое артериальное давление  $>140$  мм.рт.ст. или по меньшей мере находящегося под воздействием одного лечения по поводу снижения артериального давления);

текущее ежедневное курение;

(атерогенная) дислипидемия или высокие уровни ЛПНП-холестерина в крови (например, ЛПНП-холестерин  $>/=135$  мг/дл), или находящегося под воздействием по меньшей мере одного лечения по поводу нарушения уровня липидов.

Настоящее изобретение, кроме того, относится к определенному ингибитору ДГП-4 (предпочтительно линаглиптину, необязательно в комбинации с одним или большим количеством других активных веществ), предназначенному для применения в способе профилактики, защиты от, снижения риска и/или откладывания возникновения

кардио- или церебрально-сосудистого заболевания или события, такого как, например, выбранного из смерти по причине сердечно-сосудистой (СС) патологии (включая фатальный инсульт, фатальный инфаркт миокарда и внезапная смерть), нефатального инсульта, нефатального инфаркта миокарда (ИМ) (бессимптомный ИМ может быть исключен) и госпитализации по поводу нестабильной стенокардии; и

почечного микрососудистого заболевания, такого как, например, выбранного из смерти от заболевания почек, терминальной стадии почечной недостаточности и снижения расчётной скорости клубочковой фильтрации (например, рСКФ  $\geq 50\%$  от исходного уровня);

предпочтительно у страдающего диабетом пациента-человека (в частности, страдающего диабетом 2 типа пациента), такого как, например, пациент, имеющий или находящийся под высоким риском сердечно-сосудистого события и/или почечного микрососудистого заболевания, такой как, например, пациент с высоким сосудистым риском (например, с высоким риском СС событий), такой как пациент как с альбуминурией (например, микро- или макроальбуминурией), так и предшествующим микрососудистым (например, кардио- или церебрально-сосудистым) заболеванием (таким как, например, инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца, (ишемический или геморрагический) инсульт, заболевание сонных артерий и/или заболевание периферических артерий) и/или (лёгким или средним) нарушением функции почек (например, ХБП 2 или 3 стадии, предпочтительно с рСКФ  $\geq 45-75$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), с макроальбуминурией либо (средним или серьёзным) нарушением функции почек (например, ХБП 3 или 4 стадии, предпочтительно с рСКФ 15-45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) (с или без какой-либо альбуминурии).

Настоящее изобретение, кроме того, относится к определенному ингибитору ДГП-4 (предпочтительно линаглиптину, необязательно в комбинации с одним или большим количеством других активных веществ), предназначенному для применения в способе профилактики, снижения риска и/или откладывания возникновения

кардио- или церебрально-сосудистого заболевания или события, такого как, например, выбранного из смерти по причине сердечно-сосудистой (СС) патологии (включая фатальный инсульт, фатальный инфаркт миокарда и внезапную смерть), нефатального инсульта, нефатального инфаркта миокарда (ИМ) (бессимптомный ИМ может быть исключен) и госпитализации по поводу нестабильной стенокардии; и

почечного микрососудистого заболевания, такого как, например, выбранного из смерти от заболевания почек, терминальной стадии почечной недостаточности и снижения расчётной скорости клубочковой фильтрации (например, с рСКФ  $\geq 50\%$  от исходного уровня);

предпочтительно у страдающего диабетом пациента-человека (в частности, страдающего диабетом 2 типа пациента), такого как, например, пациент с сердечно-сосудистым осложнением и/или почечным микрососудистым заболеванием или с высоким риском сердечно-сосудистого события и/или почечного микрососудистого заболевания, такой как, например, пациент с высоким сосудистым риском (например, с высоким риском СС событий), такой как пациент, имеющий

альбуминурию (такую, как, например, с соотношением альбумина к креатинину в моче (UACR)  $\geq 30$  мг/г креатинина или  $\geq 30$  мг/л (1 мг альбумина на 1 л мочи), или  $\geq 30$  мкг/мин (1 мкг альбумина в минуту), или  $\geq 30$  мг/24 ч (1 мг альбумина за 24 ч));

предшествующее микрососудистое заболевание, такое как, например, определяется как одно или

более из а)-е):

- а) предшествующий инфаркт миокарда,
- б) запущенная ишемическая болезнь сердца,
- в) высокий риск однососудистой ишемической болезни сердца,
- г) предшествующий ишемический или геморрагический инсульт,
- д) наличие заболевания сонных артерий,
- е) наличие заболевания периферических артерий, и/или

нарушенную почечную функцию (например, с или без СС сопутствующих заболеваний), такую как, например, определяют как:

нарушенная почечная функция (например, как определяют посредством формулы MDRD) с рСКФ 15-45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> с любым соотношением альбумина к креатинину в моче (UACR) и/или

нарушенная почечная функция (например, как определяют посредством формулы MDRD) с рСКФ ≥45-75 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> с соотношением альбумина к креатинину в моче (UACR) >200 мг/г креатинина, или >200 мг/л (1 мг альбумина на 1 л мочи), или >200 мкг/мин (1 мкг альбумина в минуту), или >200 мг/24 ч (1 мг альбумина за 24 ч).

Соответственно, настоящее изобретение также относится к определенному ингибитору ДПП-4 (предпочтительно линаглиптину, необязательно в комбинации с одним или большим количеством других активных веществ), предназначенному для применения в способе профилактики, снижения риска и/или откладывания возникновения

кардио- или церебрально-сосудистого заболевания или события, такого как, например, выбранного из смерти по причине сердечно-сосудистой (СС) патологии (включая фатальный инсульт, фатальный инфаркт миокарда и внезапную смерть), нефатального инсульта, нефатального инфаркта миокарда (ИМ) (бессимптомный ИМ может быть исключен) и госпитализации по поводу нестабильной стенокардии; и

почечного микрососудистого заболевания, такого как, например, выбранного из смерти от заболевания почек, терминальной стадии почечной недостаточности и снижения расчётной скорости клубочковой фильтрации (например, с рСКФ ≥50% от исходного уровня);

предпочтительно у страдающего диабетом пациента-человека (в частности, страдающего диабетом 2 типа пациента), такого как, например, пациент, имеющий или находящийся под высоким риском сердечно-сосудистого события и/или почечного микрососудистого заболевания, такой как, например, пациент с высоким сосудистым риском (например, с высоким риском СС событий), такой как, пациент с патологическим состоянием I и/или II, как определено далее:

Патологическое состояние I:

альбуминурия (такая как, например, с соотношением альбумина к креатинину в моче (UACR) ≥30 мг/г креатинина, или ≥30 мг/л (1 мг альбумина на 1 л мочи), или ≥30 мкг/мин (1 мкг альбумина в минуту), или ≥30 мг/24 ч (1 мг альбумина за 24 ч)) и

предшествующее макрососудистое заболевание, такое как, например, определяется как одно или более из а)-):

а) предшествующий инфаркт миокарда (например, >2 месяцев);

б) запущенная ишемическая болезнь сердца, такая как, например, определено посредством любого из следующего:

≥50% сужения диаметра просвета в двух или большем количестве крупных коронарных артерий (например, LAD (левой передней нисходящей), CX (огибающей) или RCA (правой коронарной артерии)), по результатам коронароангиографии или КТ-ангиографии;

главный ствол левой коронарной артерии с ≥50% сужением диаметра просвета;

предыдущая чреспокожная или хирургическая реваскуляризация ≥2 крупных коронарных артерий (например, ≥2 месяцев);

комбинация предыдущей чреспокожной или хирургической реваскуляризации, например, одной крупной коронарной артерии (например, ≥2 месяцев) и ≥50% сужения диаметра просвета, по меньшей мере одной дополнительной крупной коронарной артерии, по результатам коронароангиографии или КТ-ангиографии;

в) высокий риск однососудистой ишемической болезни сердца, такой как, например, которая определяется как наличие ≥50% сужения диаметра просвета одной крупной коронарной артерии (например, по результатам

коронароангиографии или КТ-ангиографии у пациентов, у которых не была проведена реваскуляризация), и по меньшей мере одно из следующего: положительный неинвазивный стресс-тест, такой как, например, подтверждённый посредством любого из:

положительный ЭКГ-тест на переносимость физической нагрузки у пациентов без блокады левой ножки пучка Гиса, синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта, гипертрофия левого желудочка с нарушением реполяризации, или навязанный ритм желудочка, предсердная фибрилляция в случае аномальных ST-T сегментов;

положительная стресс-эхокардиограмма, которая показывает индуцированные региональные нару-

шения систолического движения стенок;

положительный ядерный стресс-тест с оценкой перфузии миокарда, который показывает стресс-индцированное обратимое нарушение перфузии;

пациент, выписанный из больницы с точно установленным диагнозом нестабильной стенокардии (например,  $\geq 2-12$  месяцев);

г) предшествующий ишемический или геморрагический инсульт (например,  $>3$  месяца);

д) наличие заболевания сонных артерий (например, с клиническими симптомами или без), такое как, например, подтверждённое посредством любого из:

методов визуализации, как поражение по меньшей мере одной сонной артерии, которое оценивается как  $\geq 50\%$  сужение диаметра просвета;

предыдущей чрескожной или хирургической реваскуляризации сонной артерии;

е) наличие заболевания периферических артерий, такое как, например, подтверждённое посредством любого из:

предшествующей ангиопластики артерий конечности, стентирования, либо хирургической операции шунтирования;

предшествующей ампутации конечности или стопы вследствие макрососудистой недостаточности;

ангиографического подтверждения стеноза периферических артерий  $\geq 50\%$  сужения диаметра просвета по меньшей мере в одной артерии конечности (например, оценка периферических артерий: общей подвздошной артерии, внутренней подвздошной артерии, внешней подвздошной артерии, бедренной артерии, подколенной артерии).

Патологическое состояние II:

нарушенная почечная функция (например, с или без СС сопутствующих заболеваний), такая как, например, определяется как

нарушенная почечная функция (например, как определяют посредством формулы MDRD) с рСКФ  $15-45$  мл/мин/ $1,73\text{ m}^2$  с любым UACR, и/или

нарушенная почечная функция (например, как определяют посредством формулы MDFLD) с рСКФ  $\geq 45-75$  мл/мин/ $1,73\text{ m}^2$  с соотношением альбумина к креатинину в моче (UACR)  $>200$  мг/г креатинина, или  $>200$  мг/л (1 мг альбумина на 1 л мочи), или  $>200$  мкг/мин (1 мкг альбумина в минуту), или  $>200$  мг/24 ч (1 мг альбумина за 24 ч).

Более того, настоящее изобретение относится к определенному ингибитору ДПП-4 (предпочтительно линаглиптину, необязательно в комбинации с одним или большим количеством других активных веществ), предназначенному для применения с целью

лечения, профилактики, защиты от, снижения риска, откладывания возникновения и/или откладывания прогрессирования кардио- или церебрально-сосудистого заболевания, события (например, основного сердечно-сосудистого события) или осложнения, такого как, например, смерть по причине сердечно-сосудистой патологии, (фатальный или нефатальный) инфаркт миокарда (например, бессимптомный или симптомный ИМ), (фатальный или нефатальный) инсульт, внезапная смерть, сердечной недостаточности, и/или госпитализация (например, по поводу острого коронарного синдрома, ампутации ноги, процедур реваскуляризации венечных артерий, реваскуляризации периферических сосудов, сердечной недостаточности или по поводу нестабильной стенокардии), и/или, например, в комбинации с или вместе с (предпочтительно посредством или в пределах одной и той же терапии или лекарственного средства);

лечения, профилактики, защиты от, снижения риска, откладывания возникновения и/или откладывания прогрессирования (непочечного или предпочтительно почечного) микрососудистого заболевания или осложнения, такого как, например, ретинопатия, снижение когнитивных способностей, нефропатия, (микро- или макро-)альбуминурия, хроническая болезнь почек (ХБП), терминальная стадия почечной недостаточности, нарушение функции почек, острая или хроническая почечная недостаточность, смерть по причине заболевания почек, и/или снижение расчётной скорости клубочковой фильтрации (например, рСКФ  $\geq 50\%$  от исходного уровня);

предпочтительно у страдающего диабетом пациента-человека (в частности, страдающего диабетом 2 типа пациента), такого как, например, пациент, который страдает от него, или с высоким риском его возникновения, такой как, например, пациент, имеющий или находящийся под высоким риском такого сердечно-сосудистого и/или почечного микрососудистого заболевания, такой как, например, пациент с высоким сосудистым риском (например, как определено здесь; такой как, например, пациент в соответствии по меньшей мере с одним из вариантов осуществления 1-6 или 1-7, как описано здесь выше);

такой как, например, пациент, имеющий

как альбуминурию (например, микро- или макроальбуминурию),

так и предшествующее микрососудистое (например, кардио- или церебрально-сосудистое) заболевание (такое как, например, инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца, (ишемический или геморрагический) инсульт, заболевание сонных артерий и/или заболевание периферических артерий), и/или

(лёгкое или среднее) нарушение функции почек (например, ХБП 2 или 3 стадии, предпочтительно с рСКФ  $\geq 45-75$  мл/мин/ $1,73\text{ m}^2$ ), с макроальбуминурией, либо

(среднее или серьёзное) нарушение функции почек (например, ХБП 3 или 4 стадии, предпочтительно с рСКФ 15-45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) (с или без какой-либо альбуминурии).

Кроме того, настоящее изобретение относится к определенному ингибитору ДПП-4 (предпочтительно линаглиптину, необязательно в комбинации с одним или большим количеством других активных веществ) для лечения и/или профилактики метаболических заболеваний, таких как диабет, в частности сахарный диабет 2 типа и/или заболеваний или патологических состояний, связанных с ним (например, диабетических осложнений), у пациента (в частности, пациента-человека), имеющего или находящегося под высоким риском сердечно-сосудистого и/или почечного микрососудистого заболевания (такого как, например, пациент с высоким сосудистым риском, например, как определено здесь; такой как, например, пациент в соответствии по меньшей мере с одним из вариантов осуществления 1-6 или 1-7, как описано здесь выше).

Кроме того, настоящее изобретение относится к определенному ингибитору ДПП-4 (предпочтительно линаглиптину, необязательно в комбинации с одним или большим количеством других активных веществ) для лечения и/или профилактики диабета, в частности сахарного диабета 2 типа и/или заболеваний или патологических состояний, связанных с ним (например, диабетических осложнений, таких как диабетическая нефропатия и/или (микро- или макро-)альбуминурия), у пациента (в частности, пациента-человека), который в этом нуждается, где пациент имеет или находится под высоким риском сердечно-сосудистого и/или почечного микрососудистого заболевания (такой как, например, пациент с высоким сосудистым риском, например, как определено здесь; такой как, например, пациент в соответствии по меньшей мере с одним из вариантов осуществления 1-6 или 1-7, как описано здесь выше).

Примеры метаболических расстройств или заболеваний, которые подвергаются терапии в соответствии с этим изобретением, могут включать, не ограничиваясь ими, диабет 1 типа, диабет 2 типа, нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), нарушение уровня глюкозы в крови натощак (НГН), гипергликемию, постпрандиальную гипергликемию, постабсорбтивную гипергликемию, латентный аутоиммунный диабет у взрослых (LADA), лишний вес, ожирение, дислипидемию, гиперлипидемию, гиперхолестерolemию, гипертриглицеридемию, гиперНЭЖК-емию (НЭЖК - англ.: NEFA -нэстерифицированные жирные кислоты), гиперлипидемию натощак или постпрандиальную гиперлипидемию, такую как постпрандиальную липемию (например, постпрандиальную гипертриглицеридемию), гипертензию, атеросклероз, эндотелиальную дисфункцию, остеопороз, хроническое системное воспаление, неалкогольную жировую болезнь печени (НЖБП), ретинопатию, нейропатию, нефропатию, нефротический синдром, синдром поликистозных яичников, и/или метаболический синдром.

Настоящее изобретение, кроме того, относится к определенному ингибитору ДПП-4 (предпочтительно линаглиптину, необязательно в комбинации с одним или большим количеством других активных веществ), предназначенному для применения по меньшей мере в одном из следующих способов:

профилактика, замедление прогрессирования, откладывание начала или лечения метаболического расстройства или заболевания, такого как, например, сахарный диабет 1 типа, сахарный диабет 2 типа, нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), нарушение уровня глюкозы в крови натощак (НГН), гипергликемия, постпрандиальная гипергликемия, постабсорбтивная гипергликемия, латентный аутоиммунный диабет у взрослых (LADA), лишний вес, ожирение, дислипидемия, гиперлипидемия, гиперхолестерolemия, гипертриглицеридемия, гиперНЭЖК-емию, постпрандиальная липемия, гипертензия, атеросклероз, эндотелиальная дисфункция, остеопороз, хроническое системное воспаление, неалкогольная жировая болезнь печени (НЖБП), ретинопатия, нейропатия, нефропатия, нефротический синдром, синдром поликистозных яичников, и/или метаболический синдром;

улучшение и/или поддержание гликемического контроля и/или снижение глюкозы в плазме натощак, постпрандиальной глюкозы в плазме, постабсорбтивой глюкозы в плазме и/или гликозилированного гемоглобина HbA1c, или профилактика, снижение риска, замедление прогрессирования, откладывание начала или лечения ухудшения, или нарушения гликемического контроля, нуждающихся в инсулиновой терапии или в повышенном HbA1c, независимо от лечения;

профилактика, замедление, откладывание или вызывание обратного развития прогрессирования предиабета, нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), нарушение уровня глюкозы в крови натощак (НГН), резистентности к инсулину и/или метаболического синдрома в сахарный диабет 2 типа;

профилактика, снижение риска, замедление прогрессирования, откладывание начала или лечения осложнений сахарного диабета, таких как микро- и макрососудистые заболевания, такие как нефропатия, микро- или макроальбуминурия, протеинурия, нефротический синдром, ретинопатия, катаракта, нейропатия, нарушение обучаемости или памяти, нейродегенеративные или когнитивные расстройства, деменция, кардио- или церебрально-сосудистые заболевания, ишемия тканей, диабетическая стопа или трофическая язва, атеросклероз, гипертензия, эндотелиальная дисфункция, инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, нестабильная стенокардия, стабильная стенокардия, окклюзионная болезнь периферических артерий, кардиомиопатия, сердечная недостаточность, расстройства сердечного ритма, сосудистый рестеноз, и/или инсульт;

снижение массы тела, и/или жира в организме, и/или жира в печени, и/или внутримышечноклеточного жира или профилактики повышенной в массы тела, и/или жира в организме, и/или жира в

печени, и/или внутримышечно-клеточного жира или способствования снижения массы тела, и/или жира в организме, и/или жира в печени, и/или внутримышечно-клеточного жира;

профилактика, замедление, откладывание начала или лечения дегенерации бета-клеток поджелудочной железы, и/или снижение функциональных свойств бета-клеток поджелудочной железы, и/или улучшение, сохранение и/или восстановление функциональных свойств бета-клеток поджелудочной железы, и/или стимулирование, и/или восстановление или защита функциональных свойств секреции инсулина поджелудочной железой;

профилактика, замедление, откладывание начала или лечения неалкогольной жировой болезни печени (НЖБП), включая жировой гепатоз, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) и/или фиброз печени (например, профилактика, замедление прогрессирования, откладывание, ослабление, лечения или вызывание обратного развития жирового гепатоза, (гепатического) воспаления и/или аномального накопления жира в печени);

профилактика, замедление прогрессирования, откладывание начала или лечения диабета 2 типа с неблагоприятным исходом традиционной противодиабетическойmono- или комбинированной терапии;

достижение снижения дозы традиционных противодиабетических лекарственных средств (например, сульфонилмочевины или инсулина), необходимой для адекватного терапевтического эффекта;

снижение риска нежелательных явлений, связанных с традиционными противодиабетическими лекарственными средствами (например, гипогликемии или набора лишнего веса, например, связанные с медикаментозной терапией инсулином или сульфонилмочевиной); и/или

поддержание и/или улучшение чувствительности к инсулину и/или лечение или профилактика гиперинсулинемии и/или резистентности к инсулину;

у пациента, который в этом нуждается (таком как, например, пациент, как описано здесь, например пациент-человек, имеющий диабет, в частности диабет 2 типа), и/или

в частности, у пациента (в частности, пациента-человека), имеющего или находящегося под высоким риском сердечно-сосудистого и/или почечного микрососудистого заболевания или осложнения, такого как, например, пациент с высоким сосудистым риском (например, как определено здесь; такой как, например, пациент в соответствии по меньшей мере с одним из вариантов осуществления 1-6 или 1-7, как описано здесь выше);

такого как, например, у пациента, имеющего

как альбуминурию (например, микро- или макроальбуминурию), так и предшествующее микрососудистое (например, кардио- или церебрально-сосудистое) заболевание (такое как, например, инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца, (ишемический или геморрагический) инсульт, заболевание сонных артерий и/или заболевание периферических артерий), и/или

(лёгкое или среднее) нарушение функции почек (например, ХБП 2 или 3 стадии, предпочтительно с рСКФ  $\geq 45-75$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), с макроальбуминурией; либо

(среднее или серьёзное) нарушение функции почек (например, ХБП 3 или 4 стадии, предпочтительно с рСКФ 15-45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) (с или без какой-либо альбуминурии).

Кроме того, настоящее изобретение относится к способу лечения, профилактики, откладывания возникновения, откладывания прогрессирования, защиты от и/или снижения вероятности или риска: атеросклероза, атеротромбоза, эндотелиальной дисфункции, и/или патологического нарушения и/или преждевременной смерти от сердечно-сосудистого (СС) и/или почечного микрососудистого заболевания, такого как, например, комбинированный способ:

лечения, профилактики, откладывания возникновения, откладывания прогрессирования, защиты от и/или снижения вероятности или риска кардио- или церебрально-сосудистого заболевания или события (такого как, например, выбранного из смерти по причине сердечно-сосудистой (СС) патологии (включая фатальный инсульт, фатальный инфаркт миокарда и внезапную смерть), нефатального инсульта, нефатального инфаркта миокарда (ИМ) (бессимптомный ИМ может быть исключен) и госпитализации по поводу нестабильной стенокардии); и

лечения, профилактики, откладывания возникновения, откладывания прогрессирования, защиты от и/или снижения вероятности или риска почечного микрососудистого заболевания (такого как, например, выбранное из смерти от заболевания почек, терминальной стадии почечной недостаточности и снижения расчётной скорости клубочковой фильтрации);

у пациента (в частности, пациента-человека, в частности, имеющего диабет, в частности сахарный диабет 2 типа и/или заболевания связанные с ними), который в этом нуждается (например, пациент, имеющий или входящий в группу риска кардио- или церебрально-сосудистого и/или почечного (микро)сосудистого заболевания, события, осложнения или патологического состояния, такого, как описано здесь, например, пациент с высоким сосудистым риском, например, как определено здесь; такой как, например, пациент в соответствии по меньшей мере с одним из вариантов осуществления 1-6 или 1-7, как описано здесь выше);

содержащему введение пациенту эффективного количества определенного ингибитора ДПП-4 (предпочтительно линаглиптина), необязательно в комбинации с одним или большим количеством других активных веществ.

Кроме того, настоящее изобретение относится к определенному ингибитору ДПП-4 (предпочтительно линаглиптину, необязательно в комбинации с одним или большим количеством других активных веществ, например, необязательно в комбинации с одним или большим количеством противодиабетических средств, и/или необязательно в комбинации с одним или большим количеством антигипертензивных веществ, таких как ингибитор АПФ и/или БРА), предназначенному для применения для защиты сердца и для защиты почек и/или для профилактики, откладывания возникновения, защиты от, откладывания прогрессирования или снижения риска

кардио- или церебрально-сосудистого заболевания или события (такого как, например, выбранного из смерти по причине сердечно-сосудистой (СС) патологии (включая фатальный инсульт, фатальный инфаркт миокарда и внезапную смерть), нефатального инсульта, нефатального инфаркта миокарда (ИМ) (бессимптомный ИМ может быть исключен) и госпитализации по поводу нестабильной стенокардии); и

почечного микрососудистого заболевания (такого как, например, выбранного из смерти от заболевания почек, терминальной стадии почечной недостаточности и снижения расчётной скорости клубочковой фильтрации);

у пациента (в частности, пациента-человека в частности, имеющего диабет, в частности сахарный диабет 2 типа, и/или заболевания связанные с ними, такие как диабетическая нефропатия),

такого как, например, пациент, имеющий или входящий в группу риска кардио- или церебрально-сосудистого и/или почечного (микро)сосудистого заболевания, события, осложнения или патологического состояния, такого, как описано здесь (например, пациент с высоким сосудистым риском, например, как определено здесь; такой как, например, пациент в соответствии по меньшей мере с одним из вариантов осуществления 1-6 или 1-7, как описано здесь выше);

такой как, например, пациент, имеющий

как альбуминурию (например, микро- или макроальбуминурию), так и предшествующее микрососудистое (например, кардио- или церебрально-сосудистое) заболевание (такое как, например, инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца, (ишемический или геморрагический) инсульт, заболевание сонных артерий и/или заболевание периферических артерий); и/или

(лёгкое или среднее) нарушение функции почек (например, ХБП 2 или 3 стадии, предпочтительно с рСКФ  $\geq 45 - 75$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), с макроальбуминурией; либо

(среднее или серьёзное) нарушение функции почек (например, ХБП 3 или 4 стадии, предпочтительно с рСКФ 15-45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) (с или без какой-либо альбуминурии).

В определенных вариантах осуществления терапия в соответствии с настоящим изобретением (например, как описано здесь выше и ниже) может включать продолжительное лечение с применением определенного ингибитора ДПП-4, в частности линаглиптина (предпочтительно 5 мг в день, который принимают перорально, необязательно в комбинации с одним или большим количеством других активных веществ, например, таких как те, которые описаны здесь), на протяжении длительного периода времени (такого как, например, по меньшей мере на протяжении 1-6 лет,  $\geq 2$  лет, или 3-7 лет, например, 3-4 лет, 3-5 лет, 3-6 лет, 4-5 лет, 4-6 лет, 5-6 лет, или 5-7 лет, предпочтительно по меньшей мере на протяжении 48 месяцев, более предпочтительно по меньшей мере на протяжении 3 лет); например, с целью обеспечения длительного действия в отношении сердечно-сосудистой и/или почечной (микрососудистой) безопасности, патологического нарушения и/или смертности (например, включая действие на когнитивное нарушение), в соответствии с настоящим изобретением; например, у пациентов (например, страдающих диабетом пациентов, в частности, страдающих диабетом 2 типа пациентов), имеющих или находящихся под высоким риском сердечно-сосудистого и/или почечного микрососудистого заболевания, таких как, например, пациенты с высоким сосудистым риском (такие как, например, пациенты, описанные здесь); такие как, например, пациенты в соответствии по меньшей мере с одним из вариантов осуществления 1-7, как описано здесь.

Например, терапия в соответствии с настоящим изобретением (например, такая, как описано здесь выше и ниже) может включать продолжительное лечение с применением определенного ингибитора ДПП-4, в частности линаглиптина (предпочтительно 5 мг в день, который принимают перорально, необязательно в комбинации с одним или большим количеством других активных веществ, например, таких как те, которые описаны здесь) на протяжении длительного периода времени, предпочтительно по меньшей мере на протяжении 48 месяцев, более предпочтительно по меньшей мере 3 лет (например, по меньшей мере на протяжении 3-4 лет или по меньшей мере на протяжении 5-6 лет).

Другие аспекты настоящего изобретения будут очевидны для специалиста в данной области техники из предыдущих и приведенных далее сведений (включая примеры и формулу изобретения).

#### **Краткое описание графических материалов**

На фигуре показана экспрессия подокаликсина в качестве маркера целостности лодоцитов у страдающих диабетом мышей db/db и у здоровых мышей контрольной группы, подвергнутых лечению с применением линаглиптина, эналаприла, или с использованием плацебо.

#### **Подробное описание изобретения**

В пределах настоящего изобретения в настоящее время было выявлено, что определенный ингибитор ДПП-4 (предпочтительно линаглиптин), как определено здесь, так же как и фармацевтические ком-

бинации, композиции, применения указанного ингибитора ДПП-4 (предпочтительно линаглиптина), не-обязательно в комбинации с одним или большим количеством других активных веществ, как определено здесь, или способы в соответствии с этим изобретением имеют характеристики, которые делают их полезными для целей этого изобретения и/или для выполнения одной или более потребностей, упомянутых здесь.

Фермент ДПП-4 (дипептидилпептидаза IV), также известный как CD26, представляет собой серин-протеазу, которая, как известно, приводит к расщеплению дипептида с N-терминального конца ряда белков, имеющих на своем N-терминальном конце остаток пролина или аланина. Вследствие указанного свойства ингибиторы ДПП-4 затрагивают биоактивные пептиды в плазме крови, включая пептид ГПП-1, и считаются перспективными лекарственными средствами для лечения сахарного диабета.

Например, ингибиторы ДПП-4 и их применение раскрыты в WO 2002/068420, WO 2004/018467, WO 2004/018468, WO 2004/018469, WO 2004/041820, WO 2004/046148, WO 2005/051950, WO 2005/082906, WO 2005/063750, WO 2005/085246, WO 2006/027204, WO 2006/029769, WO 2007/014886, WO 2004/050658, WO 2004/111051, WO 2005/058901, WO 2005/097798, WO 2006/068163, WO 2007/071738, WO 2008/017670; WO 2007/128721, WO 2007/128724, WO 2007/128761 или WO 2009/121945.

ДПП-4 является аналогичным антигену CD26 Т-клеток, который играет определенную роль в активации Т-клеток и иммуномодуляции. Кроме того, некоторые субстраты ДПП-4 (кроме инкретинов) могут иметь потенциал кардиопочечных действий.

Более того, линаглиптин, селективный ингибитор ДПП-4 может соответствовать непосредственным целям в отношении определенных антиоксидантных и/или противовоспалительных свойств.

Линаглиптин может дополнительно иметь непосредственное воздействие на целостность эндотелия и подоцитов клубочков и проксимальных клеток почечного канальца почек, так же как и на эндотелиальную функцию, и при этом линаглиптин имеет относительно высокое распределение в тканях, в том числе в почках.

Кроме того, образцы из почек человека показывают, что протеинурические заболевания человека (такие как, например, диабетическая нефропатия или нефротический синдром), по всей видимости, характеризуются активацией ДПП-4 в клубочках.

Более того, линаглиптин может дополнительно соответствовать непосредственным целям противодиабетического и противоальбуминурического действия/применимости, предпочтительно у страдающих диабетом 2 типа пациентов, с микро- или макроальбуминурией (например, 30-3000 мг/г креатинина), предпочтительно в дополнение к существующему стандартному лечению по поводу диабетической нефропатии (например, ингибитором АПФ или БРА).

В дополнительном варианте осуществления пациент, описанный здесь, представляет собой субъекта, имеющего диабет (например, диабет 1 типа или 2 типа или LADA, в частности диабет 2 типа).

В частности, субъект в пределах указанного изобретения может представлять собой человека, например ребёнка, подростка или, в частности, взрослого человека.

Дополнительно, в частности, субъект в пределах указанного изобретения представляет собой пациента-человека, страдающего диабетом 2 типа.

В определенных вариантах осуществления, субъект в пределах указанного изобретения представляет собой пациента (человека), страдающего диабетом 2 типа на ранней стадии диабета (в одном варианте осуществления) или на запущенной стадии диабета (в другом варианте осуществления).

В дополнительном варианте осуществления, субъект в пределах указанного изобретения представляет собой пациент (человека), страдающего диабетом 2 типа на стадии диабета с заболеванием почек (т.е., диабетом, связанным с заболеванием почек).

Соответственно, в отдельном варианте осуществления, предпочтительный ингибитор ДПП-4 в соответствии с сущностью этого изобретения представляет собой линаглиптин.

В дополнительном предпочтительном варианте осуществления в пределах указанного изобретения, линаглиптин применяют как в качестве кардиопротективного, так и в качестве нефропротективного лекарственного средства (в частности, противодиабетического лекарственного средства). Соответственно, линаглиптин предназначен для применения как для защиты сердца, так и для защиты почек. Кроме того, линаглиптин предназначен для применения для обеспечения кардиопротективного и нефропротективного действия или преимущества для пациента (в частности, страдающего диабетом пациента, такого как, например, страдающего диабетом 2 типа пациента), включая пациента, который входит в группу риска, такого как, пациент с высоким сосудистым риском (например, как определено здесь; такой как, например, пациент в соответствии по меньшей мере с одним из вариантов осуществления 1-6, как описано здесь выше).

В дополнительном предпочтительном варианте осуществления в пределах указанного изобретения линаглиптин является полезным в способе профилактики, защиты от, снижения риска и/или откладывания возникновения

кардио- или церебрально-сосудистого заболевания или события, такого как, например, выбранного из смерти по причине сердечно-сосудистой (СС) патологии (включая фатальный инсульт, фатальный

инфаркт миокарда и внезапную смерть), нефатального инсульта, нефатального инфаркта миокарда (ИМ) (бессимптомный ИМ может быть исключен) и госпитализации по поводу нестабильной стенокардии; и/или

почечного микрососудистого заболевания, такого как, например, выбранного из смерти от заболевания почек, терминальной стадии почечной недостаточности и снижения расчётной скорости клубочковой фильтрации (например, с рСКФ  $\geq 50\%$  от исходного уровня);

предпочтительно у страдающего диабетом пациента-человека (в частности, страдающего диабетом 2 типа пациента);

включая, например, пациента с или с высоким риском сердечно-сосудистого события и/или почечного микрососудистого заболевания, такого как, например, пациент с высоким сосудистым риском (например, с высоким риском СС событий, например, как описано здесь; такой как, например, пациент в соответствии по меньшей мере с одним из вариантов осуществления 1-6, как описано здесь выше);

такой как, например, пациент, имеющий

как альбуминурию (например, микро- или макроальбуминурию), так и предшествующее микрососудистое (например, кардио- или церебрально-сосудистое) заболевание (такое как, например, инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца, (ишемический или геморрагический) инсульт, заболевание сонных артерий и/или заболевание периферических артерий), и/или

(лёгкое или среднее) нарушение функции почек (например, ХБП 1, 2 или 3 стадии, такая, как ХБП 1, 2 стадии (лёгкое нарушение) или стадии 3а (нарушение от лёгкого до среднего), предпочтительно с рСКФ  $\geq 45-75$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), с макроальбуминурией, либо

(среднее или серьёзное) нарушение функции почек (например, ХБП 3 или 4 стадии, такая, как ХБП стадии 3б (нарушение от среднего до серьёзного) или 4 стадии (серьёзное нарушение), предпочтительно с рСКФ 15-45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), с или без какой-либо альбуминурии (например, с или без микро- или макроальбуминурии).

В дополнительном предпочтительном варианте осуществления в пределах указанного изобретения линаглиптин является полезным в (кардиопротективном и нефропротективном) лечении диабета, в частности диабета 2 типа, включая, например, у пациента с или с высоким риском сердечно-сосудистого события и/или почечного микрососудистого заболевания, такого как, например, пациент с высоким сосудистым риском (например, с высоким риском СС событий, например, как описано здесь); такого как, например, пациент, имеющий

как альбуминурию (например, микро- или макроальбуминурию), так и предшествующее микрососудистое (например, кардио- или церебрально-сосудистое) заболевание (такое как, например, инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца, (ишемический или геморрагический) инсульт, заболевание сонных артерий и/или заболевание периферических артерий), и/или

(лёгкое или среднее) нарушение функции почек (например, ХБП 1, 2 или 3 стадии, такая, как ХБП 1, 2 стадии (лёгкое нарушение) или стадии 3а (нарушение от лёгкого до среднего), предпочтительно с рСКФ  $\geq 45-75$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), с макроальбуминурией, либо

(среднее или серьёзное) нарушение функции почек (например, ХБП 3 или 4 стадии, такая, как ХБП стадии 3б (нарушение от среднего до серьёзного) или 4 стадии (серьёзное нарушение), предпочтительно с рСКФ 15-45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), с или без какой-либо альбуминурии (например, с или без микро- или макроальбуминурии).

В отдельном варианте осуществления в соответствии с этим изобретением, линаглиптин является полезными в терапии пациента (предпочтительно страдающего диабетом пациента, в частности страдающего диабетом 2 типа пациента), имеющего

как альбуминурию (например, микро- или макроальбуминурию), так и предшествующее микрососудистое (например, кардио- или церебрально-сосудистое) заболевание (такое как, например, инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца, (ишемический или геморрагический) инсульт, заболевание сонных артерий и/или заболевание периферических артерий), и/или

(лёгкое или среднее) нарушение функции почек (например, ХБП 1, 2 или 3 стадии, такая, как ХБП 1, 2 стадии (лёгкое нарушение) или стадии 3а (нарушение от лёгкого до среднего), предпочтительно с рСКФ  $\geq 45-75$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), с макроальбуминурией, либо

(среднее или серьёзное) нарушение функции почек (например, ХБП 3 или 4 стадии, такая, как ХБП стадии 3б (нарушение от среднего до серьёзного) или 4 стадии (серьёзное нарушение), предпочтительно с рСКФ 15-45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), с или без какой-либо альбуминурии (такой как, например, с или без микро- или макроальбуминурии).

В дополнительном отдельном варианте осуществления в соответствии с этим изобретением, линаглиптин является полезными в терапии пациента (предпочтительно страдающего диабетом пациента, в частности страдающего диабетом 2 типа пациента), имеющего

альбуминурию (такую как, например, с соотношением альбумина к креатинину в моче (UACR)  $\geq 30$  мг/г креатинина, или  $\geq 30$  мг/л (1 мг альбумина на 1 л мочи), или  $\geq 30$  мкг/мин (1 мкг альбумина в минуту), или  $\geq 30$  мг/24 ч (1 мг альбумина за 24 ч)) и

предшествующее макрососудистое заболевание, такое как, например, определяется как одно или более из а)-е):

- а) предшествующий инфаркт миокарда,
- б) запущенная ишемическая болезнь сердца,
- в) высокий риск однососудистой ишемической болезни сердца,
- г) предшествующий ишемический или геморрагический инсульт,
- д) наличие заболевания сонных артерий,
- е) наличие заболевания периферических артерий, или

нарушенную почечную функцию (например, с или без СС сопутствующих заболеваний), такую как, например, определяется как

нарушенная почечная функция (например, как определяют посредством формулы MDRD) с рСКФ 15-45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> с любым с соотношением альбумина к креатинину в моче (UACR), и/или

нарушенная почечная функция (например, как определяют посредством формулы MDRD) с рСКФ ≥45-75 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> с соотношением альбумина к креатинину в моче (UACR) >200 мг/г креатинина, или >200 мг/л (1 мг альбумина на 1 л мочи), или >200 мкг/мин (1 мкг альбумина в минуту), или >200 мг/24 ч (1 мг альбумина за 24 ч).

В еще дополнительном отдельном варианте осуществления в соответствии с этим изобретением линаглиптин является полезным в терапии пациента (предпочтительно страдающего диабетом пациента, в частности страдающего диабетом 2 типа пациента) с патологическим состоянием I, как определено здесь.

В еще другом дополнительном отдельном варианте осуществления в соответствии с этим изобретением линаглиптин является полезным в терапии пациента (предпочтительно страдающего диабетом пациента, в частности страдающего диабетом 2 типа пациента) с патологическим состоянием II, как определено здесь.

В другом варианте осуществления в соответствии с этим изобретением линаглиптин (необязательно в комбинации с одним или большим количеством дополнительных активных веществ, таких как описано здесь) является полезным в терапии пациента (предпочтительно страдающего диабетом пациента, в частности страдающего диабетом 2 типа пациента) с или с высоким риском сердечно-сосудистого и/или почечного микрососудистого заболевания, такого как, например, пациент с высоким сосудистым риском (например, с высоким риском СС событий), например, как описано здесь; такой как, например, пациент в соответствии по меньшей мере с одним из вариантов осуществления 1-6 или 1-7, как описано здесь, и, необязательно, с недостаточным контролем альбуминурии, несмотря на терапию с применением ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и/или блокатора рецептора ангиотензина II (БРА),

В другом варианте осуществления в соответствии с этим изобретением, линаглиптин (необязательно в комбинации с одним или большим количеством дополнительных активных веществ, таких, как описано здесь) является полезным в терапии пациента (предпочтительно страдающего диабетом пациента, в частности страдающего диабетом 2 типа пациента), такого, как описано здесь, который (дополнительно) может иметь или может входить в группу риска когнитивного нарушения, снижения когнитивных способностей или деменции, такой как, например, пациент, который может находиться под более высоким риском гипогликемии, и/или который может представлять собой пожилого пациента, и/или который может иметь в анамнезе одно или большее количество диабетических осложнений (таких как, например, ретинопатия, нейропатия, нефропатия, макрососудистое (СС) осложнение), и/или который может иметь запущенный диабет (например, продолжительность диабета составляет >10 лет), и/или который может подвергаться применению одного или большего количества противодиабетических лекарственных средств (например, предшествующая или текущая терапия с применением одного или большего количества традиционных противодиабетических средств, таких как, например, метформин), и/или которому может быть назначено одновременно несколько лекарственных средств (например, приём в день 5 лекарственных средств или большего количества), и/или который может представлять собой пациента с высоким сосудистым риском (например, с высоким риском СС событий), например, как описано здесь, такого как, например, пациент в соответствии по меньшей мере с одним из вариантов осуществления 1-6 или 1-7, как описано здесь.

Действие терапии в соответствии с этим изобретением на когнитивные функции может включать, и при этом может быть оценено посредством баллов основной активности и баллов оценки способности к самообслуживанию, баллов оценки питания, шкалы оценки депрессии, когнитивными навыками и/или функциональной работоспособности.

Также предусмотрены фармацевтические композиции или комбинации, предназначенные для применения в указанной терапии в соответствии с этим изобретением (например, лечение или профилактика или защита), содержащие определенный ингибитор ДПП-4 (предпочтительно линаглиптин), как определено здесь, необязательно вместе с одним или большим количеством других активных веществ.

Кроме того, настоящее изобретение относится к определенному ингибитору ДПП-4 (предпочтительно линаглиптину), необязательно в комбинации с одним, двумя или большим количеством дополнительных активных веществ, каждый из которых определен здесь, предназначенному для применения в

терапии (например, лечении или профилактике или защите), как описано здесь.

Кроме того, настоящее изобретение относится к применению определенного ингибитора ДГП-4 (предпочтительно линаглиптина), необязательно в комбинации с одним, двумя или большим количеством дополнительных активных веществ, каждый из которых определен здесь, для изготовления фармацевтической композиции, которая является подходящей для целей лечения и/или профилактики и/или защиты в соответствии с этим изобретением.

Кроме того, настоящее изобретение относится к применению определенного ингибитора ДГП-4 (предпочтительно линаглиптина) для изготовления фармацевтической композиции, предназначенной для применения в терапии, как описано здесь.

Кроме того, настоящее изобретение относится к терапевтическому способу, как описано здесь, при этом указанный способ содержит введение пациенту, который в этом нуждается, как описано здесь, эффективного количества определенного ингибитора ДГП-4 (предпочтительно линаглиптина) и, необязательно одного или большего количества других активных или терапевтических веществ.

Другие аспекты настоящего изобретения будут очевидны для специалиста в данной области техники из предыдущих и приведенных далее сведений (включая примеры и формулу изобретения).

Аспекты настоящего изобретения, в частности фармацевтические соединения, композиции, комбинации, способы и применения, относятся к определенному ингибитору ДГП-4 (предпочтительно линаглиптину), необязательно в комбинации с одним или большим количеством других активных веществ, как определено здесь до и после.

По результатам наблюдения лечения сахарного диабета, величина HbA1c, продукта неэнзимного гликирования цепи гемоглобина B, представляет собой исключительное значение. Поскольку его образование зависит в основном от уровня сахара в крови и времени жизни эритроцитов, HbA1c в смысле "накопителя сахара крови" отображает средний уровень сахара в крови предыдущих 4-12 недель. Страдающие диабетом пациенты, чей уровень HbA1c контролировался на протяжении долгого времени посредством более интенсивного лечения диабета (т.е. <6,5% общего количества гемоглобина в образце), значительно лучше защищены от диабетической микроангиопатии. Доступное лечение диабета может давать страдающему диабетом пациенту улучшение его уровня HbA1c в среднем порядка 1,0-1,5%. Указанное снижение уровня HbA1C является не достаточным для всех страдающих диабетом пациентов для того, чтобы привести их в желаемый целевой диапазон, который составляет <7,0%, предпочтительно <6,5% и более предпочтительно <6% HbA1c.

По смыслу этого изобретения, ненадлежащий или недостаточный гликемический контроль означает, в частности, состояние, где пациенты демонстрируют значения HbA1c выше 6,5%, в частности выше 7,0%, даже более предпочтительно выше 7,5%, особенно выше 8%. Вариант пациентов с ненадлежащим или недостаточным гликемическим контролем включает, не ограничиваясь ими, пациентов, имеющих значение HbA1c от 6,5 до 10% (или в другом варианте осуществления от 7,5 до 10%, или в другом варианте осуществления от 7,5 до 11%, или в другом варианте осуществления от 6,5 до 8,5%, или в другом варианте осуществления от 6,5 до 7,5%). Особый подвариант пациентов с недостаточным гликемическим контролем относится к пациентам с неудовлетворительным гликемическим контролем, которые включают, не ограничиваясь ими, пациентов, имеющих значение HbA1c  $\geq$  9%.

В пределах гликемического контроля, в дополнение к улучшению уровня HbA1c, другие рекомендованные терапевтические цели в отношении пациентов, страдающих сахарным диабетом 2 типа, представляют собой улучшение содержания глюкозы в плазме крови натощак (ГПН) и содержания постпрандиальной глюкозы в плазме крови (ПГП) до нормального уровня или настолько близко до нормального уровня, насколько это возможно. Рекомендованные желаемые целевые диапазоны препрандиального уровня (натощак) глюкозы в плазме крови составляют 70-130 мг/дл (или 90-130 мг/дл) или <110 мг/дл, а также двухчасовой постпрандиальной глюкозы в плазме крови составляет <180 или <140 мг/дл.

Кроме того, в некоторых вариантах осуществления пациенты в соответствии с этим изобретением (включая пациентов (предпочтительно страдающих диабетом пациентов, в частности страдающих диабетом 2 типа пациентов), имеющие или входящие в группу риска кардио- или церебрально-сосудистого и/или почечного (микро)сосудистого заболевания, события, осложнения или заболевания, такие как, например, пациенты с высоким сосудистым риском (например, с высоким риском СС событий), например, такие как в ином случае раскрыто здесь, такие как, например, пациенты в соответствии по меньшей мере с одним из вариантов осуществления 1-6 или 1-7, как описано здесь), могут дополнительно характеризоваться как следующие пациенты или могут дополнительно включать любого из следующих пациентов, например.

В одном варианте осуществления пациенты, страдающие на диабет, по смыслу этого изобретения могут включать пациентов, которых не лечили ранее с применением противодиабетического лекарственного средства (пациенты, не принимавшие ранее данное лекарственное средство). Таким образом, в одном варианте осуществления, способы лечения, описанные здесь, могут применяться среди пациентов, не подвергавшихся ранее терапии противодиабетическим средством. В определенных вариантах осуществления способов лечения в соответствии с этим изобретением, в отношении таких пациентов, ингибитор ДГП-4 (предпочтительно линаглиптин) может применяться один или в комбинации с одним или

большим количеством других противодиабетических средств. В другом варианте осуществления пациенты, страдающие от диабета, по смыслу этого изобретения могут включать пациентов, которых предварительно лечили с применением традиционного противодиабетического базового лекарственного средства, таких как, например, пациенты с запущенной стадией сахарного диабета или находящиеся на последней стадии сахарного диабета 2 типа (включая пациентов с неблагоприятным исходом в отношении традиционной противодиабетической терапии), такие как, например, пациенты с недостаточным гликемическим контролем после применения одного, двух или большего количества традиционных пероральных и/или непероральных противодиабетических лекарственных средств, как определено здесь, такие как, например, пациенты с недостаточным гликемическим контролем, несмотря на (моно-)терапию с применением метформина, тиазолидиниона (в частности, пиоглитазона), сульфонилмочевины, глинида, ГПП-1 или аналога ГПП-1, инсулина или аналога инсулина или ингибитора  $\alpha$ -глюкозидазы, или несмотря на двойную комбинированную терапию с применением метформина/сульфонилмочевины, метформина/тиазолидиниона (в частности, пиоглитазона), сульфонилмочевины/ингибитора  $\alpha$ -глюкозидазы, пиоглитазона/сульфонилмочевины, метформина/инсулина, пиоглитазона/инсулина или сульфонилмочевины/инсулина. Таким образом, в одном варианте осуществления, способы лечения, описанные здесь, могут применяться среди пациентов, которые подвергались терапии, например, моно-или двойной или тройной комбинированной терапии традиционными пероральными и/или непероральными противодиабетическими лекарственными средствами, как упомянуто здесь. В определенных вариантах осуществления способов лечения в соответствии с этим изобретением для таких пациентов, кроме или дополнительно к существующей или текущей моно- или двойной или тройной комбинированной терапии традиционными пероральными и/или непероральными противодиабетическими лекарственными средствами, которыми таких пациентов предварительно лечили или подвергали воздействию, может применяться ингибитор ДПП-4 (предпочтительно линаглиптин).

Например, страдающий диабетом пациент (в частности, страдающий диабетом 2 типа пациент, с недостаточным гликемическим контролем) в соответствии с этим изобретением может представлять собой пациента, не подвергшегося ранее терапии ингибитором ДПП-4, или которого предварительно лечили с применением одного или большего количества (например, одного или двух) традиционных противодиабетических средств, выбранных из метформина, тиазолидинионов (в частности, пиоглитазона), сульфонилмочевин, глинидов, ингибиторов  $\alpha$ -глюкозидазы (например, акарбоза, voglibоза), а также инсулина или аналогов инсулина, такого как, например пациента, которого предварительно лечили или подвергали воздействию монотерапии с применением метформина, ингибитора  $\alpha$ -глюкозидазы, сульфонилмочевины или глинида, или двойной комбинированной терапии с применением метформина и одновременно ингибитора  $\alpha$ -глюкозидазы, метформина, и одновременно сульфонилмочевины, метформина и одновременно глинида, ингибитора  $\alpha$ -глюкозидазы, и одновременно сульфонилмочевины или ингибитора  $\alpha$ -глюкозидазы, и одновременно глинида.

В определенных вариантах осуществления относящимся к таким пациентам, которые не подвергались ранее терапии ингибитором ДПП-4, ингибитор ДПП-4 (предпочтительно линаглиптин) может применяться в качестве монотерапии или в качестве начальной комбинированной терапии, таких как, например, с применением метформина, тиазолидиниона (в частности, пиоглитазона), сульфонилмочевины, глинида, ингибитора  $\alpha$ -глюкозидазы (например, акарбоза, voglibоза), ГПП-1 или аналога ГПП-1, или инсулина или аналога инсулина; предпочтительно в качестве монотерапии.

В определенных вариантах осуществления, относящихся к таким пациентам, которых предварительно лечили или подвергали воздействию с применением одного или двух традиционных противодиабетических средств, ингибитор ДПП-4 (предпочтительно линаглиптин) может применяться в качестве дополнительной комбинированной терапии, т.е., дополнительно к существующей или базовой терапии с применением одного или двух традиционных противодиабетических средств, у пациентов с недостаточным гликемическим контролем, несмотря на терапию с применением одного или большего количества традиционных противодиабетических средств, например, в качестве дополнительной терапии к одному или большему количеству (например, одному или двум) традиционным противодиабетическим средствам, выбранным из метформина, тиазолидинионов (в частности, пиоглитазона), сульфонилмочевин, глиниды, ингибиторов  $\alpha$ -глюкозидазы (например, акарбоза, voglibоза), ГПП-1 или аналогов ГПП-1, а также инсулина или аналогов инсулина, например:

в качестве дополнительной терапии к метформину, ингибитору  $\alpha$ -глюкозидазы, сульфонилмочевине или глиниду; или

в качестве дополнительной терапии к метформину и одновременно ингибитору  $\alpha$ -глюкозидазы, метформину и одновременно сульфонилмочевине, метформину и одновременно глиниду, ингибитору  $\alpha$ -глюкозидазы и одновременно сульфонилмочевине, или ингибитору  $\alpha$ -глюкозидазы и одновременно глиниду; или в качестве дополнительной терапии к инсулину, с или без метформина, тиазолидиниону (в частности, пиоглитазону), сульфонилмочевине, глиниду или ингибитору  $\alpha$ -глюкозидазы (например, акарбоза, voglibоза).

Дополнительный вариант страдающих диабетом пациентов по смыслу этого изобретения относится

к пациентам, неподходящим для терапии с применением метформина, которые включают пациентов, для которых терапия с применением метформина является противопоказанной, например, пациенты, имеющие одно или большее количество противопоказаний к применению метформина в соответствии с информацией о препарате, например, пациенты по меньшей мере с одним противопоказанием, выбранным из

заболевания почек, нарушения функции почек или почечной дисфункции (например, как указано в информации о продукте метформин, допущенном для применения в клинической практике на местном уровне),

гипогидрии,

нестабильной или острой застойной сердечной недостаточности,

острого или хронического метаболического ацидоза, и

наследственная непереносимость галактозы; и

пациентов, которые страдают от одного или большего количества неприемлемых побочных действий, характерных для метформина, в частности желудочно-кишечных побочных действий, связанных с применением метформина, таких как, например пациенты, которые страдают по меньшей мере от одного желудочно-кишечного побочного действия, выбранного из

тошноты,

рвоты,

диареи,

кишечных газов и

серёзного желудочно-кишечного дискомфорта.

Дополнительный вариант пациентов, страдающих на диабет, которые могут подвергаться терапии в соответствии с этим изобретением, может включать, не ограничиваясь ими, тех пациентов, страдающих на диабет, для которых обычная терапия с применением метформина является неподходящей, таких как, например, пациенты, страдающие диабетом, которые нуждаются в уменьшении дозы метформина вследствие пониженной переносимости, непереносимости или противопоказаний к метформину или вследствие (слегка) нарушенной/пониженной почечной функции (включая пожилых пациентов, таких как, например, возрастом  $\geq 60-65$  лет).

Дополнительный вариант пациентов (например, которые могут быть страдающими от диабета или не страдающими от диабета пациентами) по смыслу этого изобретения может относиться к пациентам, имеющим заболевание почек, почечную дисфункцию, или почечную недостаточность или нарушение почечной функции (включая лёгкое, среднее и/или серьёзное нарушение функции почек), например, как может быть подтверждено (если не указано иное) с помощью повышенных уровней креатинина в сыворотке крови (например, уровни креатинина в сыворотке крови выше верхнего предела, нормального для их возраста, например  $\geq 130-150$  мкмоль/л, или  $\geq 1,5$  мг/дл ( $\geq 136$  мкмоль/л) у мужчин и  $\geq 1,4$  мг/дл ( $\geq 124$  мкмоль/л) у женщин), или нарушенный клиренс креатинина (например, скорость клубочковой фильтрации (СКФ)  $\leq 30-60$  мл/мин).

В указанном контексте в дополнительном варианте осуществления лёгкое нарушение функции почек может быть, например, подтверждено (если не указано иное) посредством клиренса креатинина, составляющего 50-80 мл/мин (приблизительно соответствующее уровням креатинина в сыворотке крови, составляющим  $\leq 1,7$  мг/дл у мужчин и  $\leq 1,5$  мг/дл у женщин); среднее нарушение функции почек может быть, например, подтверждено (если не указано иное) посредством клиренса креатинина, составляющего 30-50 мл/мин (приблизительно соответствующее уровням креатинина в сыворотке крови, составляющим  $>1,7-3,0$  мг/дл у мужчин и  $>1,5-2,5$  мг/дл у женщин); и серьёзное нарушение функции почек может быть, например, подтверждено (если не указано иное) посредством клиренса креатинина, составляющего  $<30$  мл/мин (приблизительно соответствующее уровням креатинина в сыворотке крови, составляющим  $>3,0$  мг/дл у мужчин и  $>2,5$  мг/дл у женщин). Пациенты с терминальной стадией почечной недостаточностью имеют необходимость в диализе (например, в гемодиализе или иеритонеальном диализе).

В другом дополнительном варианте осуществления пациенты с заболеванием почек, почечной дисфункцией или нарушением функции почек могут включать пациентов с хронической почечной недостаточностью или нарушением, которые могут быть разделены (если не указано иное) в зависимости от скорости клубочковой фильтрации (СКФ, мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) на 5 стадий заболевания:

стадия 1 характеризуется посредством нормальной СКФ  $\geq 90$  и одновременно либо стойкой альбуминурии (например, UACR  $\geq 30$  мг/г), либо известного органического или наследственного заболевания почек;

стадия 2 характеризуется посредством лёгкого снижения СКФ (СКФ 60-89), описывая лёгкое нарушение функции почек;

стадия 3 характеризуется посредством среднего снижения СКФ (СКФ 30-59), описывая среднее нарушение функции почек;

стадия 4 характеризуется посредством серьёзного снижения СКФ (СКФ 15-29), описывая серьёзное нарушение функции почек; и

терминальная стадия 5 характеризуется необходимостью диализа или СКФ <15, описывая установленную почечную недостаточность (терминальная стадия почечной недостаточности, ТСПН).

Хроническая болезнь почек и её стадии (ХБП 1-5) может обычно характеризоваться или классифицироваться соответственно, например, на основании наличия либо повреждения почек (альбуминурия), либо нарушенной расчётной скорости клубочковой фильтрации (СКФ <60 [мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>], с или без повреждения почек).

Стадии альбуминурии могут, например, классифицироваться, как раскрыто здесь, и/или посредством соотношения альбумина к креатинину в моче (например, обычно UACR ≥30 мг/г, в некоторых случаях скорость выделения альбумина ≥20 мкг/мин), так, например, микроальбуминурия может, например, характеризоваться по UACR 30-300 мг/г (в некоторых случаях 20-200 мкг/мин) или в другом варианте осуществления по UACR 30-200 мг/г и/или макроальбуминурия может, например, характеризоваться по UACR >300 мг/г (в некоторых случаях >200 мкг/мин) или в другом варианте осуществления по UACR >200 мг/г. Очень высокое UACR ≥2000 мг/г UACR как нефротическое.

Дополнительный вариант пациентов по смыслу этого изобретения может относиться к пациентам, страдающим диабетом, страдающим или входящих в группу риска развития почечных осложнений, таких, как диабетическая нефропатия (включая хроническую и прогрессирующую почечную недостаточность, альбуминурия, протеинурия, задержка жидкости в организме (водянка) и/или гипертензия).

Дополнительный вариант пациентов по смыслу этого изобретения (которые могут быть страдающими от диабета или не страдающими от диабета пациентами) может относиться к пациентам (предпочтительно страдающим диабетом пациентам) с недостаточным контролем альбуминурии, несмотря на терапию с применением ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и/или блокатора рецептора ангиотензина II (БРА).

Дополнительный вариант пациентов по смыслу этого изобретения (которые могут быть страдающими от диабета или не страдающими от диабета пациентами) может относиться к пациентам (предпочтительно страдающим диабетом пациентам, в частности страдающим диабетом 2 типа пациентам), имеющим почечное и/или сердечно-сосудистое заболевание в анамнезе и/или подвергавшимся соответствующей медикаментозной терапии, например, диабетическую иефропатию, макрососудистое заболевание (например, ишемическая болезнь сердца, заболевание периферических артерий, церебрально-сосудистое заболевание, гипертензия), микрососудистое заболевание (например, диабетическая нефропатия, нейропатия, ретинопатия), ишемическую болезнь сердца, церебрально-сосудистое заболевание, заболевание периферических артерий, гипертензию, бывшим курильщикам или настоящим курильщикам, и/или подвергающимся медикаментозной терапии с применением ацетилсалициловой кислоты, противогипертензивных средств и/или гиполипидемических средств, например, к пациентам, подвергающимся (предшествующей или текущей) терапии с применением ацетилсалициловой кислоты, ингибитора АПФ, БРА, бета-блокатора, блокатора кальциевых каналов или диуретического средства, или их комбинации, и/или к пациентам, подвергающимся (предшествующей или текущей) терапии с применением фибрата, ниацина или статина, или их комбинации.

Дополнительный вариант пациентов по смыслу этого изобретения (которые могут быть страдающими от диабета или не страдающими от диабета пациентами) может относиться к пациентам (предпочтительно страдающим диабетом пациентам, в частности страдающим диабетом 2 типа пациентам) с диабетической нефропатией (с или без дополнительной стандартной базовой терапии, такой как, например, с применением иАПФ или БРА), например, включая поддающихся диабетической нефропатии пациентов, таких, которые находятся в возрасте ≥65 лет, которые обычно имеют более длительный период продолжительности диабета (>5 лет), нарушение функции почек (такое как лёгкое (60-<90 рСКФ мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) или среднее (30-<60 рСКФ мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) нарушение функции почек) и/или более высокое исходное UACR (например, запущенные стадии микро- или макроальбуминурии).

Дополнительный вариант пациентов по смыслу этого изобретения (которые могут быть страдающими от диабета или не страдающими от диабета пациентами) может относиться к пациентам (предпочтительно страдающим диабетом пациентам, в частности страдающим диабетом 2 типа пациентам) с диабетической нефропатией, в частности к пациентам, подвергающимся (например, предшествующей или текущей) терапии с применением ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и/или блокатора рецептора ангиотензина II (БРА), например к пациентам с недостаточным контролем альбуминурии, несмотря на терапию с применением ингибитора ангиотензин-превращающего фермент (АПФ) и/или блокатора рецептора ангиотензина II (БРА).

Ингибитор ДПП-4 может вводиться пациенту (например, такому как пациенты, описанные выше) в комбинации (например, на фоне, дополнительно) с базовым лекарственным средством, таким как, например, ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) или блокатор рецептора ангиотензина II (БРА).

В определенных вариантах осуществления пациенты, которые могут подвергаться терапии в соответствии с этим изобретением, могут иметь или входят в группу риска одного или более из следующих заболеваний, расстройств или патологических состояний: диабет 1 типа, диабет 2 типа, нарушение толе-

рантности к глюкозе (НТГ), нарушение уровня глюкозы в крови натощак (НГН), гипергликемия, пост-прандиальная гипергликемия, постабсорбтивная гипергликемия, латентный аутоиммунный диабет у взрослых (LADA), лишний вес, ожирение, дислипидемия (включая например, атерогенную дислипидемию), гиперлипидемия, гиперхолестерolemия, гипертриглицеридемия, гиперНЭЖК-емия, постпрандиальная липемия, гипертензия, атеросклероз, эндотелиальная дисфункция, остеопороз, хроническое системное воспаление, неалкогольная жировая болезнь печени (НЖБП), синдром поликистозных яичников, гиперурикемия, метаболический синдром, нефропатия, микро- или макроальбуминурия, протеинурия, нефротический синдром, ретинопатия, катаракта, нейропатия, нарушение обучаемости или памяти, нейродегенеративные или когнитивные расстройства, деменция, кардио- или церебрально-сосудистые заболевания, ишемия тканей, диабетическая стопа или трофическая язва, атеросклероз, гипертензия, эндотелиальная дисфункция, инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, нестабильная стенокардия, стабильная стенокардия, окклюзионная болезнь периферических артерий, кардиомиопатия (включая например, уремическую кардиомиопатию), сердечная недостаточность, гипертрофия сердца, расстройство сердечного ритма, сосудистый рестеноз, инсульт, ишемия/реперфузионное поражение (почек, сердца, головного мозга или печени), фиброз (почек, сердца, головного мозга или печени), ремоделирование сосудов (почек, сердца, головного мозга или печени); диабетическое заболевание, например, сахарный диабет 2 типа, который, в частности, необходимо особо отметить (например, как основное заболевание).

Таким образом, соответственно, настоящее изобретение относится к определенному ингибитору ДПП-4, как определено здесь, предпочтительно линаглиптину (BI 1356), предназначенному для применения в терапии (например, лечении и/или профилактике и/или защите), описанному здесь.

Настоящее изобретение, кроме того, относится к определенному ингибитору ДПП-4, как определено здесь, предпочтительно линаглиптину (BI 1356), в комбинации с метформином, предназначенному для применения в терапии (например, лечении и/или профилактике и/или защите), описанному здесь.

Настоящее изобретение, кроме того, относится к определенному ингибитору ДПП-4, как определено здесь, предпочтительно линаглиптину (BI 1356), в комбинации с метформином и/или сульфонилмочевиной, предназначенному для применения в терапии (например, лечении и/или профилактике и/или защите), описанному здесь.

Настоящее изобретение, кроме того, относится к определенному ингибитору ДПП-4, как определено здесь, предпочтительно линаглиптину (BI 1356), в комбинации с пиоглазоном, предназначенному для применения в терапии (например, лечении и/или профилактике и/или защите), описанному здесь.

Настоящее изобретение, кроме того, относится к определенному ингибитору ДПП-4, как определено здесь, предпочтительно линаглиптину (BI 1356), в комбинации с телмисартаном, предназначенному для применения в терапии (например, лечении и/или профилактике и/или защите), описанному здесь.

Настоящее изобретение, кроме того, относится к определенному ингибитору ДПП-4, как определено здесь, предпочтительно линаглиптину (BI 1356), в комбинации с инсулином или аналогом инсулина (например, базальным инсулином, таким как, например, инсулин гларгин, инсулин детемир или инсулин дегludeк, или НПХ-инсулин), предназначенному для применения в терапии (например, лечении и/или профилактике и/или защите), описанному здесь.

Настоящее изобретение, кроме того, относится к определенному ингибитору ДПП-4, как определено здесь, предпочтительно линаглиптину (BI 1356), в комбинации с диуретическим средством, БРА и/или ингибитором АПФ, предназначенному для применения в терапии (например, лечении и/или профилактике и/или защите), описанному здесь.

Настоящее изобретение, кроме того, относится к определенному ингибитору ДПП-4, как определено здесь, предпочтительно линаглиптину (BI 1356), в комбинации с одним или большим количеством других активных веществ, например, выбранных из других противодиабетических средств, активных веществ, которые снижают уровень сахара в крови, активных веществ, которые снижают уровень липидов в крови, активных веществ, которые повышают уровень ЛВП (англ.: HDL - липопротеиды высокой плотности) в крови, активных веществ, которые снижают артериальное давление, а также активных веществ, которые указаны в лечении атеросклероза или ожирения, предназначенному для применения в терапии (например, лечении и/или профилактике и/или защите), описанному здесь.

Настоящее изобретение, кроме того, относится к определенному ингибитору ДПП-4, как определено здесь, предпочтительно линаглиптину (BI 1356), в комбинации с одним или большим количеством других противодиабетических средств, выбранных из группы, состоящей из метформина, сульфонилмочевины, натеглинида, репаглинида, тиазолидиниона, агониста РАПП-гамма (РАПП, англ.: PPAR - рецептор, активируемый пролифератором пероксисом), ингибитора альфа-глюкозидазы, инсулина или аналога инсулина, а также ГПП-1 или аналога ГПП-1, необязательно в комбинации с одним или большим количеством дополнительных активных веществ (например, выбранных из диуретического средства, ингибитора АПФ и/или БРА, таких как, например, телмисартан), предназначенному для применения в терапии (например, лечении и/или профилактике и/или защите), описанному здесь.

Настоящее изобретение, кроме того, относится к фармацевтической композиции, содержащей определенный ингибитор ДПП-4, как определено здесь, предпочтительно линаглиптин (BI 1356), предназначенному для применения в терапии, описанной здесь.

Настоящее изобретение, кроме того, относится к фармацевтической композиции, содержащей определенный ингибитор ДПП-4, как определено здесь, предпочтительно линаглиптин (В1 1356), а также метформин, предназначеннной для применения в терапии, описанной здесь.

Настоящее изобретение, кроме того, относится к фармацевтической композиции, содержащей определенный ингибитор ДПП-4, как определено здесь, предпочтительно линаглиптин (В1 1356), а также пиоглигазон, предназначеннной для применения в терапии, описанной здесь.

Настоящее изобретение, кроме того, относится к комбинации, содержащей определенный ингибитор ДПП-4 (в частности, линаглиптин) и одно или большее количество других активных веществ, выбранных из веществ, упомянутых здесь, например выбранных из других противодиабетических средств, активных веществ, которые снижают уровень сахара в крови, активных веществ, которые снижают уровень липидов в крови, активных веществ, которые повышают уровень ЛВП в крови, активных веществ, которые снижают артериальное давление, активных веществ, которые указаны в лечении атеросклероза или ожирения, например, каждое, как описано здесь; в частности для одновременного, раздельного или последовательного применения в терапии (например, лечении и/или профилактике и/или защите), описанной здесь.

Настоящее изобретение, кроме того, относится к комбинации, содержащей определенный ингибитор ДПП-4 (в частности, линаглиптин) и одно или большее количество других противодиабетических средств, выбранных из группы, состоящей из метформина, сульфонилмочевины, натеглинида, репаглинида, тиазолидиниона, агониста РАПП-гамма, ингибитора альфа-глюкозидазы, инсулина или аналога инсулина, а также ГПП-1 или аналога ГПП-1, в частности для одновременного, раздельного или последовательного применения в терапии (лечении и/или профилактике и/или защите), описанной здесь, необязательно в комбинации (например, одновременно, раздельно или последовательно) с диуретическим средством, ингибитором АПФ и/или БРА, таким, как, например, телмисартан.

Настоящее изобретение, кроме того, относится к способам лечения или (терапевтическим или профилактическим или защитным) способам или применением, как описано здесь, содержащим введение (например, одновременно, раздельно или последовательно) эффективного количества определенного ингибитора ДПП-4 (в частности, линаглиптин), как определено здесь, и, необязательно, одного или большего количества других активных веществ, таких как, например, одно или большее количество других противодиабетических средств, выбранных из группы, состоящей из метформина, а сульфонилмочевины, натеглинида, репаглинида, тиазолидиниона, агониста РАПП-гамма, ингибитора альфа-глюкозидазы, инсулина или аналога инсулина, а также ГПП-1 или аналога ГПП-1, (предпочтительно выбранных из группы, состоящей из метформина, сульфонилмочевины, натеглинида, репаглинида, тиазолидиниона, агониста РАПП-гамма, ингибитора альфа-глюкозидазы, а также инсулина или аналога инсулина), необязательно в комбинации (например, одновременно, раздельно или последовательно) с одним или большим количеством дополнительных активных веществ (например, диуретического средства, ингибитора АПФ и/или БРА, такого как, например, телмисартан), пациенту (в частности, пациенту-человеку), который в этом нуждается, такому как, например, пациент, как описано здесь, предпочтительно человек, страдающий диабетом (в частности, страдающий диабетом 2 типа пациент); включая, например, пациента, имеющего или находящегося под высоким риском сердечно-сосудистого и/или почечного микрососудистого заболевания, такого как, например, пациент с высоким риском СС событий), например, как описано здесь; такой как, например, пациент в соответствии по меньшей мере с одним из вариантов осуществления 1-6 или 1-7, как описано здесь.

Настоящее изобретение, кроме того, относится к способам лечения или (терапевтическим или профилактическим или защитным) способам или применением, как описано здесь, содержащим введение (например, одновременно, раздельно или последовательно) эффективного количества линаглиптина пациенту (в частности, пациенту-человеку), который в этом нуждается, такому как, например пациент, как описано здесь, предпочтительно человек, страдающий диабетом (в частности, страдающий диабетом 2 типа пациент); включая, например, пациента, имеющего или находящегося под высоким риском сердечно-сосудистого и/или почечного микрососудистого заболевания, такого как, например, пациент с высоким сосудистым риском (например, с высоким риском СС событий), например, как описано здесь; такой как, например, пациент в соответствии по меньшей мере с одним из вариантов осуществления 1-6 или 1-7, как описано здесь.

Настоящее изобретение, кроме того, относится к способам лечения или (терапевтическим или профилактическим или защитным) способам или применением, как описано здесь, содержащим введение (например, одновременно, раздельно или последовательно) эффективного количества линаглиптина и метформина пациенту (в частности, пациенту-человеку), который в этом нуждается, такому как, например пациент, как описано здесь, предпочтительно человек, страдающий диабетом (в частности, страдающий диабетом 2 типа пациент); включая, например, пациента, имеющего или находящегося под высоким риском сердечно-сосудистого и/или почечного микрососудистого заболевания, такого как, например, пациент с высоким сосудистым риском (например, с высоким риском СС событий), например, как описано здесь; такой как, например, пациент в соответствии по меньшей мере с одним из вариантов осуществления 1-6 или 1-7, как описано здесь.

Настоящее изобретение, кроме того, относится к способам лечения или (терапевтическим или профилактическим или защитным) способам или применением, как описано здесь, содержащим введение (например, одновременно, раздельно или последовательно) эффективного количества линаглиптина и метформина и сульфонилмочевины пациенту (в частности, пациенту-человеку), который в этом нуждается, такому как, например, пациент, как описано здесь, предпочтительно человек, страдающий диабетом (в частности, страдающий диабетом 2 типа пациент); включая, например, пациента, имеющего или находящегося под высоким риском сердечно-сосудистого и/или почечного микрососудистого заболевания, такого как, например, пациент с высоким сосудистым риском (например, с высоким риском СС событий), например, как описано здесь; такой как, например, пациент в соответствии по меньшей мере с одним из вариантов осуществления 1-6 или 1-7, как описано здесь.

Настоящее изобретение, кроме того, относится к способам лечения или (терапевтическим или профилактическим или защитным) способам или применением, как описано здесь, содержащим введение (например, одновременно, раздельно или последовательно) эффективного количества линаглиптина и пиоглิตазона пациенту (в частности, пациенту-человеку), который в этом нуждается, такому как, например, пациент, как описано здесь, предпочтительно человек, страдающий диабетом (в частности, страдающий диабетом 2 типа пациент); включая, например, пациента, имеющего или находящегося под высоким риском сердечно-сосудистого и/или почечного микрососудистого заболевания, такого как, например, пациент с высоким сосудистым риском (например, с высоким риском СС событий), например, как описано здесь; такой как, например, пациент в соответствии по меньшей мере с одним из вариантов осуществления 1-6 или 1-7, как описано здесь.

Настоящее изобретение, кроме того, относится к способам лечения или (терапевтическим или профилактическим или защитным) способам или применением, как описано здесь, содержащим введение (например, одновременно, раздельно или последовательно) эффективного количества линаглиптина и инсулина или аналога инсулина (такого как, например, базальный инсулин) пациенту (в частности, пациенту-человеку), который в этом нуждается, такому как, например, пациент, как описано здесь, предпочтительно человек, страдающий диабетом (в частности, страдающий диабетом 2 типа пациент); включая, например, пациента, имеющего или находящегося под высоким риском сердечно-сосудистого и/или почечного микрососудистого заболевания, такого как, например, пациент с высоким сосудистым риском (например, с высоким риском СС событий), например, как описано здесь; такой как, например, пациент в соответствии по меньшей мере с одним из вариантов осуществления 1-6 или 1-7, как описано здесь.

Настоящее изобретение, кроме того, относится к способам лечения или (терапевтическим или профилактическим или защитным) способам или применением, как описано здесь, содержащим введение (например, одновременно, раздельно или последовательно) эффективного количества линаглиптина и телмисартана пациенту (в частности, пациенту-человеку), который в этом нуждается, такому как, например, пациент, как описано здесь, предпочтительно человек, страдающий диабетом (в частности, страдающий диабетом 2 типа пациент); включая, например, пациента, имеющего или находящегося под высоким риском сердечно-сосудистого и/или почечного микрососудистого заболевания, такого как, например, пациент с высоким сосудистым риском (например, с высоким риском СС событий), например, как описано здесь; такой как, например, пациент в соответствии по меньшей мере с одним из вариантов осуществления 1-6 или 1-7, как описано здесь.

Кроме того, настоящее изобретение относится к способу терапии (например, лечения, профилактики, защиты) пациента (в частности, пациента-человека, который может страдать от диабета, например, диабета 1 типа или диабета 2 типа или LADA, в частности от диабета 2 типа); такого как, например, пациент, имеющий или находящийся под высоким риском сердечно-сосудистого и/или почечного микрососудистого заболевания, такой как, например, пациент с высоким сосудистым риском (например, с высоким риском СС событий), например, как описано здесь; в частности пациент в соответствии по меньшей мере с одним из вариантов осуществления 1-6 или 1-7, как описано здесь; такой как, например, пациент, имеющий

как альбуминурию (например, микро- или макроальбуминурию), так и предшествующее макрососудистое (например, кардио- или церебрально-сосудистое) заболевание (такое как, например, инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца, (ишемический или геморрагический) инсульт, заболевание сонных артерий и/или заболевание периферических артерий), и/или

(лёгкое или среднее) нарушение функции почек (например, ХБП 1, 2 или 3 стадии, такая, как ХБП 1, 2 стадии (лёгкое нарушение) или стадии 3а (нарушение от лёгкого до среднего), предпочтительно с рСКФ  $\geq 45-75$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) с макроальбуминурией, либо

(среднее или серьёзное) нарушение функции почек (например, ХБП 3 или 4 стадии, такая, как ХБП стадии 3b (нарушение от среднего до серьёзного) или 4 стадии (серьёзное нарушение), предпочтительно с рСКФ 15-45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), с или без какой-либо альбуминурии (такой как, например, с или без микро- или макроальбуминурии);

при этом указанный способ содержит введение пациенту эффективного количества линаглиптина, необязательно в комбинации с одним или большим количеством других активных веществ (таких как, выбранные из тех, которые описаны здесь выше или ниже; например, выбранные из других противодиа-

бетических средств, активных веществ, которые снижают уровень сахара в крови, активных веществ, которые снижают уровень липидов в крови, активных веществ, которые повышают уровень ЛВП в крови, активных веществ, которые снижают артериальное давление, активных веществ, которые указаны в лечении атеросклероза или ожирения, и/или активных веществ, которые указаны в лечении или профилактике основных СС событий, и/или антиагрегантных средств и/или антикоагулянтов).

Кроме того, настоящее изобретение относится к способу

профилактики, защиты от, снижения риска и/или откладывания возникновения кардио- или церебрально-сосудистого заболевания или события, такого как, например, выбранного из смерти по причине сердечно-сосудистой (СС) патологии (включая фатальный инсульт, фатальный инфаркт миокарда и внезапную смерть), нефатального инсульта, нефатального инфаркта миокарда (ИМ) (бессимптомный ИМ может быть исключен) и госпитализации по поводу нестабильной стенокардии; и

профилактики, защиты от, снижения риска и/или откладывания возникновения почечного микрососудистого заболевания, такого как, например, выбранного из смерти от заболевания почек, терминальной стадии почечной недостаточности и снижения расчётной скорости клубочковой фильтрации (например, рСКФ  $\geq 50\%$  от исходного уровня);

у пациента (в частности, пациента-человека, который может страдать от диабета, например диабета 1 типа или диабета 2 типа или LADA, в частности от диабета 2 типа), который в этом нуждается;

включая, например, пациента, имеющего или находящегося под высоким риском сердечно-сосудистого и/или почечного микрососудистого заболевания, такого как, например, пациент с высоким сосудистым риском (например, с высоким риском СС событий), например, как описано здесь; такой как, например, пациент в соответствии по меньшей мере с одним из вариантов осуществления 1-6 или 1-7, как описано здесь;

такой как, например, пациент, имеющий

как альбуминурию (например, микро- или макроальбуминурию), так и предшествующее макрососудистое (например, кардио- или церебрально-сосудистое) заболевание (такое как, например, инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца, (ишемический или геморрагический) инсульт, заболевание сонных артерий и/или заболевание периферических артерий), и/или

(лёгкое или среднее) нарушение функции почек (например, ХБП 1, 2 или 3 стадии, такая, как ХБП 1, 2 стадии (лёгкое нарушение) или стадии 3а (нарушение от лёгкого до среднего), предпочтительно с рСКФ  $\geq 45-75$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) с макроальбуминурией, либо

(среднее или серьёзное) нарушение функции почек (например, ХБП 3 или 4 стадии, такая, как ХБП стадии 3b (нарушение от среднего до серьёзного) или 4 стадии (серьёзное нарушение), предпочтительно с рСКФ 15-45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), с или без какой-либо альбуминурии (такой как, например, с или без микро- или макроальбуминурии);

содержащему введение пациенту эффективного количества линаглиптина, необязательно в комбинации с одним или большим количеством других активных веществ, например, выбранных из других противодиабетических средств, активных веществ, которые снижают уровень сахара в крови, активных веществ, которые снижают уровень липидов в крови, активных веществ, которые повышают уровень ЛВП в крови, активных веществ, которые снижают артериальное давление, активных веществ, которые указаны в лечении атеросклероза или ожирения, и/или активных веществ, которые указаны в лечении или профилактике основных СС событий, и/или антиагрегантных средств и/или антикоагулянтов.

Кроме того, настоящее изобретение относится к способу

профилактики, защиты от, снижения риска и/или откладывания возникновения кардио- или церебрально-сосудистого заболевания или события, такого как, например, выбранного из смерти по причине сердечно-сосудистой (СС) патологии (включая фатальный инсульт, фатальный инфаркт миокарда и внезапную смерть), нефатального инсульта, нефатального инфаркта миокарда (ИМ) (бессимптомный ИМ может быть исключен) и госпитализации по поводу нестабильной стенокардии; и

профилактики, защиты от, снижения риска и/или откладывания возникновения почечного микрососудистого заболевания, такого как, например, выбранного из смерти от заболевания почек, терминальной стадии почечной недостаточности и снижения расчётной скорости клубочковой фильтрации (например, рСКФ  $\geq 50\%$  от исходного уровня);

у пациента (в частности, пациента-человека, который может страдать от диабета, например диабета 1 типа или диабета 2 типа или LADA, в частности от диабета 2 типа), который в этом нуждается;

включая, например, пациента, имеющего или находящегося под высоким риском сердечно-сосудистого и/или почечного микрососудистого заболевания, такого как, например, пациент с высоким сосудистым риском (например, с высоким риском СС событий), например, как описано здесь; такой как, например, пациент в соответствии по меньшей мере с одним из вариантов осуществления 1-6 или 1-7, как описано здесь;

такой как, например, пациент, имеющий

как альбуминурию (например, микро- или макроальбуминурию), так и предшествующее макрососудистое (например, кардио- или церебрально-сосудистое) заболевание (такое как, например, инфаркт

миокарда, ишемическая болезнь сердца, (ишемический или геморрагический) инсульт, заболевание сонных артерий и/или заболевание периферических артерий), и/или

(лёгкое или среднее) нарушение функции почек (например, ХБП 1, 2 или 3 стадии, такая, как ХБП 1, 2 стадии (лёгкое нарушение) или стадии 3а (нарушение от лёгкого до среднего), предпочтительно с рСКФ  $\geq 45-75$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) с макроальбуминурией, либо

(среднее или серьёзное) нарушение функции почек (например, ХБП 3 или 4 стадии, такая, как ХБП стадии 3б (нарушение от среднего до серьёзного) или 4 стадии (серьёзное нарушение), предпочтительно с рСКФ 15-45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), с или без какой-либо альбуминурии (такой как, например, с или без микро- или макроальбуминурии);

содержащему введение пациенту эффективного количества линаглиптина и, необязательно, одного или большего количества других противодиабетических средств, выбранных из группы, состоящей из метформина, сульфонилмочевины, натеглинида, репаглинида, тиазолидиниона, агониста РАПП-гамма, ингибитора альфа-глюкозидазы, инсулина или аналога инсулина, а также ГПП-1 или аналога ГПП-1, и, необязательно, в комбинации с одним или большим количеством дополнительных активных веществ (например, диуретического средства, ингибитора АПФ и/или БРА, такого как, например, телмисартан).

Кроме того, настоящее изобретение относится к определенному ингибитору ДПП-4, предпочтительно линаглиптину (необязательно в комбинации с одним или большим количеством других активных веществ), предназначенному для применения в лечении диабетической нефропатии, в частности диабетической нефропатии с повышенным креатинином в сыворотке крови и протеинурией ( $>300$  мг/день), у пациентов, страдающих диабетом 2 типа, таких как, например, пациенты, имеющие или входящие в группу риска кардио- или церебрально-сосудистого и/или почечного (микро)сосудистого заболевания, события, осложнения или патологического состояния, такие, как описано здесь (такие как, например, пациенты с высоким сосудистым риском, например, как определено здесь); такие как, например, пациенты в соответствии по меньшей мере с одним из вариантов осуществления 1-6 или 1-7, как описано здесь.

Кроме того, настоящее изобретение относится к определенному ингибитору ДПП-4, предпочтительно линаглиптину (необязательно в комбинации с одним или большим количеством других активных веществ), предназначенному для применения во время лечения или снижения альбуминурии или диабетической нефропатии, в дополнение к терапии ингибитором ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и/или терапии блокатором рецептора ангиотензина II (БРА), предпочтительно у страдающих диабетом 2 типа пациентов, таких как, например, пациенты, имеющие или входящие в группу риска кардио- или церебрально-сосудистого и/или почечного (микро)сосудистого заболевания, события, осложнения или патологического состояния, такие, как описано здесь (такие как, например, пациенты с высоким сосудистым риском например, как определено здесь); такие как, например, пациенты в соответствии по меньшей мере с одним из вариантов осуществления 1-6 или 1-7, как описано здесь.

Кроме того, настоящее изобретение относится к определенному ингибитору ДПП-4, предпочтительно линаглиптину (необязательно в комбинации с одним или большим количеством других активных веществ, таких как, например, БРА или ингибитор АПФ, например, с или без дополнительной стандартной базовой терапии, такой как, например, с применением иАПФ или БРА), предназначенному для применения в профилактике, снижении риска или вероятности, или откладывания начала или замедления прогрессирования почечного патологического нарушения и/или смертности, предпочтительно у страдающих диабетом 2 типа пациентов, таких как, например, пациенты, имеющие или входящие в группу риска кардио- или церебрально-сосудистого и/или почечного (микро)сосудистого заболевания, события, осложнения или патологического состояния, такие, как описано здесь (такие как, например, пациенты с высоким сосудистым риском, например, как определено здесь); такие как, например, пациенты в соответствии по меньшей мере с одним из вариантов осуществления 1-6 или 1-7, как описано здесь.

Кроме того, настоящее изобретение относится к определенному ингибитору ДПП-4, предпочтительно линаглиптину (необязательно в комбинации с одним или большим количеством других активных веществ), предназначенному для применения во время лечения, профилактики, снижения риска или откладывания начала или прогрессирования диабетической нефропатии, микро- или макроальбуминурии, хронической болезни почек (ХБП), ухудшения ХБП, и/или острой почечной недостаточности, предпочтительно у страдающих диабетом 2 типа пациентов, таких как, например, пациенты, имеющие или входящие в группу риска кардио- или церебрально-сосудистого и/или почечного (микро)сосудистого заболевания, события, осложнения или патологического состояния, такие, как описано здесь (такие как, например, пациент с высоким сосудистым риском например, как определено здесь); такие как, например, пациенты в соответствии по меньшей мере с одним из вариантов осуществления 1-6 или 1-7, как описано здесь.

Кроме того, настоящее изобретение относится к определенному ингибитору ДПП-4, предпочтительно линаглиптину (необязательно в комбинации с одним или большим количеством других активных веществ), предназначенному для применения с целью снижения риска или откладывания начала или прогрессирования микро- или макроальбуминурии, начала хронической болезни почек (ХБП), ухудшения ХБП, начала острой почечной недостаточности и/или смерти, предпочтительно у страдающих диабетом 2 типа пациентов, таких как, например, пациенты, имеющие или входящие в группу риска кардио- или

церебрально-сосудистого и/или почечного (микро)сосудистого заболевания, события, осложнения или патологического состояния, такие, как описано здесь (такие как, например, пациенты с высоким сосудистым риском, например, как определено здесь); такие как, например, пациенты в соответствии по меньшей мере с одним из вариантов осуществления 1-6 или 1-7, как описано здесь.

Кроме того, настоящее изобретение относится к определенному ингибитору ДПП-4, предпочтительно линаглиптину (необязательно в комбинации с одним или большим количеством других активных веществ, таких как, например, одно или большее количество противодиабетических средств, и/или необязательно в комбинации с одним или большим количеством дополнительных активных веществ, таких как, например, одно или большее количество антиагрегантных средств, противогипертензивных средств и/или гиполипидемических средств) для применения в профилактике, снижении риска или откладывании начала или замедления прогрессирования почечного патологического нарушения и/или смерти, таком как, профилактика, снижение или откладывание начала или прогрессирования микро- или макроальбуминурии, начала хронической болезни почек (ХБП), ухудшения ХБП, и/или начала острой почечной недостаточности и/или смерти, в частности у пациента-человека, имеющего диабет, в частности сахарный диабет 2 типа, и/или для применения во время лечения, снижения, профилактики, снижения риска, откладывания начала или замедления прогрессирования альбуминурии (микро- или макроальбуминурии) или диабетической нефропатии, в частности у пациента-человека, имеющего диабет, в частности сахарный диабет 2 типа; такого как, например, пациент, имеющий или входящий в группу риска кардио- или церебрально-сосудистого и/или почечного (микро)сосудистого заболевания, события, осложнения или патологического состояния, такого, как описано здесь (такого как, например, пациент с высоким сосудистым риском, например, как определено здесь); такого как, например, пациент в соответствии по меньшей мере с одним из вариантов осуществления 1-6 или 1-7, как описано здесь.

Кроме того, настоящее изобретение относится к определенному ингибитору ДПП-4, предпочтительно линаглиптину (необязательно в комбинации с одним или большим количеством других активных веществ), предназначенному для применения в способе лечения, профилактики, защиты от, снижения риска, откладывания возникновения или замедления прогрессирования

кардио- или церебрально-сосудистого заболевания, осложнения или события, такого как, например, выбранного из смерти по причине сердечно-сосудистой (СС) патологии (включая фатальный инсульт, фатальный инфаркт миокарда и внезапную смерть), нефатального инсульта, нефатального инфаркта миокарда (ИМ) (бессимптомный ИМ может быть исключен) и госпитализации по поводу нестабильной стенокардии, и/или

почечного микрососудистого заболевания или осложнения, такого как, например, выбранного из нефропатии, (микро- или макро)альбуминурии, хронической болезни почек (ХБП), смерти от заболевания почек, терминальной стадии почечной недостаточности, нарушения функции почек и снижения расчётной скорости клубочковой фильтрации (например, с рСКФ  $\geq 50\%$  от исходного уровня);

у пациентов (в частности, пациентов-людей, которые могут страдать от диабета, например, диабета 1 типа или диабета 2 типа или LADA, в частности от диабета 2 типа), которые в этом нуждаются, предпочтительно у страдающих диабетом 2 типа пациентов, таких как, например, пациенты, имеющие или входящие в группу риска кардио- или церебрально-сосудистого и/или почечного (микро)сосудистого заболевания, события, осложнения или патологического состояния, такие, как описано здесь (такие как, например, пациенты с высоким сосудистым риском, например, как определено здесь); такие как, например, пациенты в соответствии по меньшей мере с одним из вариантов осуществления 1-6 или 1-7, как описано здесь; и/или, например, пациенты с недостаточным контролем альбуминурии, несмотря на терапию с применением ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и/или блокатора рецептора ангиотензина II (БРА);

в частности, указанный способ содержит введение пациенту ингибитора ДПП-4 в комбинации с ингибитором ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и/или блокатора рецептора ангиотензина II (БРА).

Кроме того, настоящее изобретение относится к определенному ингибитору ДПГ1-4, предпочтительно линаглиптину (необязательно в комбинации с одним или большим количеством других активных веществ, таких как, например, другие противодиабетические средства, и/или БРА, и/или ингибитор АПФ), предназначенному для применения в профилактике, защите от, снижении риска или откладывании начала или замедлении прогрессирования почечного и/или сердечно-сосудистого патологического нарушения и/или смертности, предпочтительно как почечного, так и сердечно-сосудистого патологического нарушения и/или смертности, предпочтительно у страдающих диабетом 2 типа пациентов, таких как, например, пациенты, имеющие или входящие в группу риска кардио- или церебрально-сосудистого и/или почечного (микро)сосудистого заболевания, события, осложнения или патологического состояния, такие, как описано здесь (такие как, например, пациенты с высоким сосудистым риском, например, как определено здесь); такие как, например, пациенты в соответствии по меньшей мере с одним из вариантов осуществления 1-6 или 1-7, как описано здесь; и/или, например, пациенты с недостаточным контролем альбуминурии, несмотря на терапию с применением ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и/или блокатора рецептора ангиотензина II (БРА).

Кроме того, настоящее изобретение относится к определенному ингибитору ДПП-4, предпочтительно линаглиптину (необязательно в комбинации с одним или большим количеством других активных веществ), предназначенному для применения во время лечения, профилактики, снижения риска или откладывания начала или прогрессирования нефропатии, микро- или макроальбуминурии, хронической болезни почек (ХБП), ухудшения ХБП, нарушения функции почек и/или острой почечной недостаточности, предпочтительно у страдающих диабетом 2 типа пациентов, таких как, например, пациенты, имеющие или входящие в группу риска кардио- или церебрально-сосудистого и/или почечного (микро)сосудистого заболевания, события, осложнения или патологического состояния, такие, как описано здесь (такие как, например, пациенты с высоким сосудистым риском, например, как определено здесь); такие как, например, пациенты в соответствии по меньшей мере с одним из вариантов осуществления 1-6 или 1-7, как описано здесь; и/или включая, например, пациентов с недостаточным контролем альбуминурии, несмотря на терапию с применением ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и/или блокатора рецептора ангиотензина II (БРА); в частности указанный способ содержит введение пациенту ингибитора ДПП-4 в комбинации с ингибитором ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и/или блокатора рецептора ангиотензина II (БРА).

Кроме того, настоящее изобретение относится к определенному ингибитору ДПП-4, предпочтительно линаглиптину (необязательно в комбинации с одним или большим количеством других активных веществ), предназначенному для применения с целью снижения риска или откладывания начала или прогрессирования микро- или макроальбуминурии, начала хронической болезни почек (ХБП), ухудшения ХБП, начала острой почечной недостаточности и/или смерти, предпочтительно у страдающих диабетом 2 типа пациентов, таких как, например, пациенты, имеющие или входящие в группу риска кардио- или церебрально-сосудистого и/или почечного (микро)сосудистого заболевания, события, осложнения или патологического состояния, такие, как описано здесь (такие как, например, пациенты с высоким сосудистым риском, например, как определено здесь); такие как, например, пациенты в соответствии по меньшей мере с одним из вариантов осуществления 1-6 или 1-7, как описано здесь; и/или включая, например, пациентов с недостаточным контролем альбуминурии, несмотря на терапию с применением ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и/или блокатора рецептора ангиотензина II (БРА); в частности указанный способ содержит введение пациенту ингибитора ДПП-4 в комбинации с ингибитором ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и/или блокатором рецептора ангиотензина II (БРА).

Кроме того, настоящее изобретение относится к определенному ингибитору ДПП-4, предпочтительно линаглиптину (необязательно в комбинации с одним или большим количеством других активных веществ, таких как, например, одно или большее количество противодиабетических средств, и/или необязательно в комбинации с одним или большим количеством дополнительных активных веществ, таких как, например, выбранные из антиагрегантных средств, противогипертензивных средств и/или гиполипидемических средств), предназначенному для применения в профилактике, защите от, снижении риска или откладывании начала или замедлении прогрессирования почечного и/или сердечно-сосудистого патологического нарушения и/или смерти, предпочтительно как почечного, так и сердечно-сосудистого патологического нарушения и/или смерти, в частности у пациента-человека, страдающего от диабета, в частности от сахарного диабета 2 типа,

такого как, например, пациенты, имеющие или входящие в группу риска кардио- или церебрально-сосудистого и/или почечного (микро)сосудистого заболевания, события, осложнения или патологического состояния, такие, как описано здесь (такие как, например, пациенты с высоким сосудистым риском, например, как определено здесь); такие как, например, пациенты в соответствии по меньшей мере с одним из вариантов осуществления 1-6 или 1-7, как описано здесь; такие как, например, пациенты, подвергающиеся (текущей) терапии с применением антиагрегантного средства, такого как, например, ацетилсалicyловая кислота, и/или подвергающиеся (текущей) терапии с применением противогипертензивного средства, такого как, например, ингибитор АПФ, БРА, бета-блокатор, блокатор кальциевых каналов или диуретическое средство, и/или подвергающиеся (текущей) терапии с применением гиполипидемического средства, такого как, например, фибрат, ниацин или статин; или их комбинации.

В определенных вариантах осуществления, продолжительность лечения с применением определенного ингибитора ДПП-4, в частности линаглиптина (предпочтительно 5 мг в день, который принимают перорально, необязательно в комбинации с одним или большим количеством других активных веществ, например, таких как те, которые описаны здесь) в терапии в соответствии с настоящим изобретением (такой как, например, которая включает или относится к первичной или, в частности, к вторичной профилактике СС событий) может представлять собой продолжительный период времени (например такой как, описано здесь), так, чтобы оптимизировать кардио- и/или нефропротективную терапию и/или улучшить сердечно-сосудистое и/или почечное патологическое нарушение и/или смертность у пациента-человека, в частности страдающего от диабета 2 типа пациента-человека; такого как, например (с целью вторичной профилактики СС событий), у пациента, имеющего или находящегося под высоким риском сердечно-сосудистого и/или почечного микрососудистого заболевания, такого как, например, пациент с высоким сосудистым риском (такое, как описано здесь); такой как, например, пациент в соответствии по меньшей мере с одним из вариантов осуществления 1-6 или 1-7, как описано здесь).

Например, терапия в соответствии с настоящим изобретением может относиться к продолжительности лечения, составляющей по меньшей мере 3 года, с применением определенного ингибитора ДПП-4, в частности линаглиптина (предпочтительно 5 мг в день, который принимают перорально, необязательно в комбинации с одним или большим количеством других активных веществ), для первичной или вторичной профилактики СС событий, или для снижения их риска.

В качестве дополнительного примера терапия в соответствии с настоящим изобретением может относиться к продолжительности лечения, составляющей по меньшей мере 3 года, с применением определенного ингибитора ДГП-4, в частности линаглиптина (предпочтительно 5 мг в день, который принимают перорально, необязательно в комбинации с одним или большим количеством других активных веществ), для первичной или вторичной профилактики СС событий (или снижения их риска), (например, по меньшей мере 3-4 года или 5 -6 лет в случае вторичной профилактики, по меньшей мере 3-6 лет или 7-10 лет в случае первичной профилактики), например, с целью уменьшения, профилактики, защиты от, откладывания (например, возникновения или прогрессирования) и/или снижения риска: СС патологического нарушения и/или (преждевременной) СС смертности, таких как, например, одно или более, выбранное из смерти по причине сердечно-сосудистой патологии (например, фатальный инфаркт миокарда, фатальный инсульт, фатальная сердечная недостаточность, кардиогенный шок, или внезапная сердечная смерть), нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта (например, (внутричерепного) геморрагического или негеморрагического инсульта, и/или бессимптомного или симптомного) и/или нестабильной стенокардии (например, госпитализации по поводу нестабильной стенокардии), и/или, необязательно, стабильной стенокардии, транзиторной ишемической атаки, застойной сердечной недостаточности, процедур реваскуляризации периферических сосудов и/или процедур реваскуляризации венечных артерий (такого как, например, госпитализация по поводу любого из указанных патологических нарушений).

В одном варианте осуществления терапия в соответствии с настоящим изобретением может относиться к продолжительности лечения, составляющей по меньшей мере 3-4 года, с применением определенного ингибитора ДПП-4, в частности линаглиптина (предпочтительно 5 мг в день, который принимают перорально, необязательно в комбинации с одним или большим количеством других активных веществ), для вторичной профилактики СС событий (или снижения их риска).

В одном варианте осуществления терапия в соответствии с настоящим изобретением может относиться к продолжительности лечения, составляющей по меньшей мере 3-6 лет, с применением определенного ингибитора ДГП-4, в частности линаглиптина (предпочтительно 5 мг в день, который принимают перорально, необязательно в комбинации с одним или большим количеством других активных веществ), для первичной профилактики СС событий (или снижения их риска).

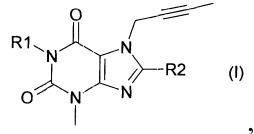
В дополнительном варианте осуществления, терапия в соответствии с настоящим изобретением может относиться к продолжительности лечения, составляющей по меньшей мере 5-6 лет, с применением определенного ингибитора ДПП-4, в частности линаглиптина (предпочтительно 5 мг в день, который принимают перорально, необязательно в комбинации с одним или большим количеством других активных веществ), для вторичной профилактики СС событий (или снижения их риска).

В дополнительном варианте осуществления, терапия в соответствии с настоящим изобретением может относиться к продолжительности лечения, составляющей по меньшей мере 7-10 лет, с применением определенного ингибитора ДГП-4, в частности линаглиптина (предпочтительно 5 мг в день, который принимают перорально, необязательно в комбинации с одним или большим количеством других активных веществ), для первичной профилактики СС событий (или снижения их риска).

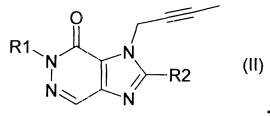
Первичная профилактика СС событий, например, может относиться к защите от (или снижению риска) развития заболевания, у таких пациентов, сердце и сосуды которых являются здоровыми. Вторичная профилактика СС событий, например, может относиться к откладыванию начала, к замедлению, или к защите от (или снижению риска) прогрессирования заболевания, у таких пациентов, которые входят в группу риска СС событий/заболевание, или имеют СС заболевание.

Ингибитор ДПП-4 в понимании настоящего изобретения включает, не ограничиваясь ими, любой из ингибиторов ДПП-4, упомянутых здесь выше и ниже, предпочтительно активных при пероральном введении ингибиторов ДПП-4.

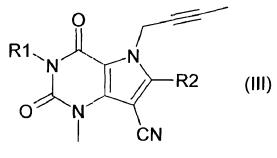
В первом варианте осуществления (вариант осуществления А) ингибитор ДПП-4 в контексте настоящего изобретения представляет собой любой ингибитор ДПП-4 формулы (I)



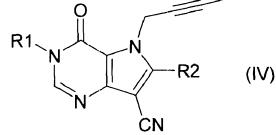
или формулы (II)



или формулы (III)



или формулы (IV)



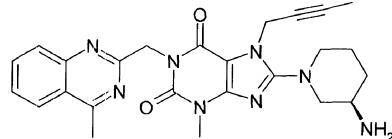
где R1 обозначает ([1,5]нафтиридин-2-ил)метил, (хиназолин-2-ил)метил, (хиноксалин-6-ил)метил, (4-метилхиназолин-2-ил)метил, 2-цианобензил, (3-циан-хинолин-2-ил)метил, (3-цианопиридин-2-ил)метил, (4-метилпиримидин-2-ил)метил или (4,6-диметилпиримидин-2-ил)метил;

R2 обозначает 3-(R)-аминопиперидин-1-ил, (2-амино-2-метилпропил)метиламино или (2-(S)-аминопропил)метиламино,

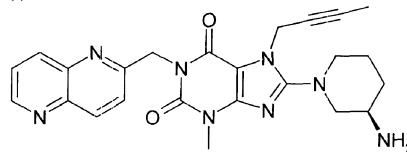
или его фармацевтически приемлемую соль.

Что касается первого варианта осуществления (вариант осуществления A) предпочтительные ингибиторы ДПР-4 представляют собой любые или все из следующих соединений и их фармацевтически приемлемые соли:

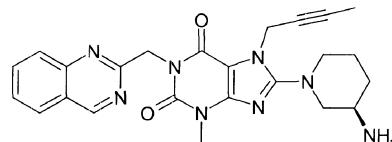
1-[(4-метилхиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутил-1-ил)-8-(3-(R)-аминопиперидин-1-ил)-ксантин (ср. WO 2004/018468, пример 2(142)):



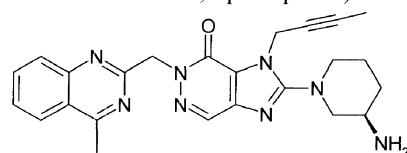
1-[([1,5]нафтиридин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутил-1-ил)-8-(3-(R)-аминопиперидин-1-ил)-ксантин (ср. WO 2004/018468, пример 2(252)):



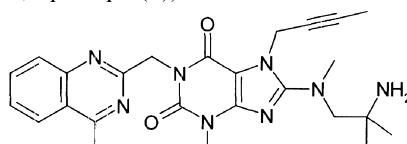
1-[(хиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутил-1-ил)-8-(3-(R)-аминопиперидин-1-ил)-ксантин (ср. WO 2004/018468, пример 2(80)):



2-((R)-3-аминопиперидин-1-ил)-3-(бутил-2-инил)-5-(4-метилхиназолин-2-илметил)-3,5-дигидро-имидазо[4,5-*d*]пиридин-4-он (ср. WO 2004/050658, пример 136):

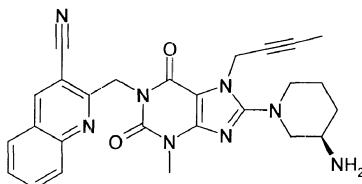


1-[(4-метилхиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутил-1-ил)-8-[(2-амино-2-метилпропил)метиламино]-ксантин (ср. WO 2006/029769, пример 2(1)):

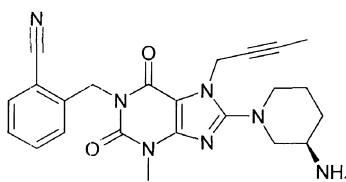


1-[(3-цианохинолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутил-1-ил)-8-(3-(R)-аминопиперидин-1-ил)-ксантин

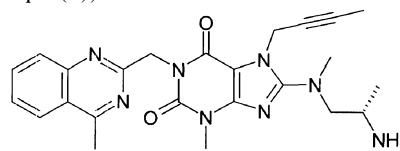
(ср. WO 2005/085246, пример 1(30)):



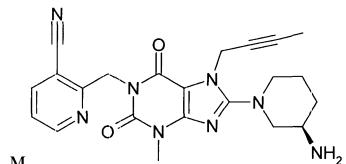
1-(2-цианобензил)-3-метил-7-(2-бутил-1-ил)-8-((R)-3-аминопиперидин-1-ил)ксантин (ср. WO 2005/085246, пример 1(39)):



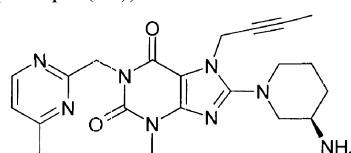
1-[(4-метилхиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутил-1-ил)-8-[(S)-(2-аминопропил)метиламино]-ксантин (ср. WO 2006/029769, пример 2(4)):



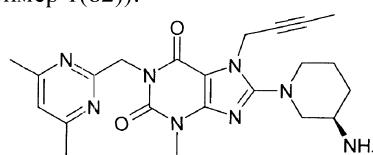
1-[(3-цианопиридин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутил-1-ил)-8-((R)-3-аминопиперидин-1-ил)ксантин (ср. WO 2005/085246, пример 1(52)):



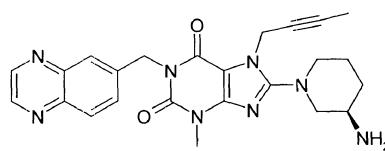
1-[(4-метилпиримидин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутил-1-ил)-8-((R)-3-аминопиперидин-1-ил)ксантин (ср. WO 2005/085246, пример 1(81)):



1-[(4,6-диметилпиримидин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутил-1-ил)-8-((R)-3-аминопиперидин-1-ил)ксантин (ср. WO 2005/085246, пример 1(82)):



1-[(хиноксалин-6-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутил-1-ил)-8-((R)-3-аминопиперидин-1-ил)ксантин (ср. WO 2005/085246, пример 1(83)):



Указанные ингибиторы ДПП-4 отличаются от структурно сопоставимых ингибиторов ДПП-4, так как они сочетают исключительную эффективность и длительное действие с благоприятными фармакологическими свойствами, рецепторную селективность и благоприятный профиль побочного действия, или приводят к неожиданным терапевтическим преимуществам или улучшениям, когда их комбинируют с другими фармацевтически активными веществами. Их изготовление раскрыто в упомянутых публикациях.

В втором варианте осуществления (вариант осуществления В), ингибитор ДПП-4 в контексте настоящего изобретения представляет собой ингибитор ДПП-4, выбранный из группы, состоящей из ситаглиптина, вилдаглиптина, саксаглиптина, алоглиптина, гемиглиптина, омариглиптина, эвоглиптина,

(2S)-1-{[2-(5-Метил-2-фенил-оксазол-4-ил)-этиламино]-ацетил}-пирролидин-2-карбонитрила,

(2S)-1-{[1,1,-Диметил-3-(4-пиридин-3-ил-имидазол-1-ил)-пропиламино]-ацетил}-пирролидин-2-карбонитрила,

(S)-1-((2S,3S,11bS)-2-Амино-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2Н-пиридо[2,1-а]изохинолин-3-ил)-4-фторметил-пирролидин-2-она,

(3,3-Дифторпирролидин-1-ил)-((2S,4S)-4-(4-(пиrimидин-2-ил)пиперазин-1-ил)пирролидин-2-ил)метанона,

(1((3S,4S)-4-амино-1-(4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)пирролидин-3-ил)-5,5-дифторпиперидин-2-она,

(2S,4S)-1-{2-[(3S,1R)-3-(1Н-1,2,4-Триазол-1-илметил)цикlopентиламино]-ацетил}-4-фторпирролидин-2-карбонитрила,

(R)-2-[6-(3-Амино-пиперидин-1-ил)-3-метил-2,4-диоксо-3,4-дигидро-2Н-пиrimидин-1-илметил]-4-фтор-бензонитрила,

5-{(S)-2-[2-((S)-2-Циано-пирролидин-1-ил)-2-оксо-этиламино]-пропил}-5-(1Н-тетразол-5-ил)-10,11-дигидро-5Н-дibenзоз[а,d]циклогептен-2,8-дикарбоновой кислоты бис-диметиламида,

3-{(2S,4S)-4-[4-(3-Метил-1-фенил-1Н-пиразол-5-ил)пиперазин-1-ил]пирролидин-2-илкарбонил}тиазолидина,

[(2R)-1-{[(3R)-пирролидин-3-иламино]ацетил}пирролидин-2-ил]бороновой кислоты,

(2S,4S)-1-[2-[(4-этоксикарбонилбицикло[2.2.2]окт-1-ил)амино]ацетил]-4-фторпирролидин-2-карбонитрила,

2-{(6-[(3R)-3-амино-3-метилпиперидин-1-ил]-1,3-диметил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидро-5Н-пирроло[3,2-d]пиrimидин-5-ил}метил)-4-фторбензонитрила,

6-[(3R)-3-амино-пиперидин-1-ил]-5-(2-хлор-5-фтор-бензил)-1,3-диметил-1,5-дигидро-пирроло[3,2-d]пиrimидин-2,4-диона, и

(S)-2-метилпиразоло[1,5-а]примидин-6-карбоновой кислоты {2-[(2-цианопирролидин-1-ил)-2-оксоэтиламино]-2-метилпропил}амида,

или их фармацевтически приемлемой соли.

Более предпочтительный ингибитор ДПП-4 среди упомянутых выше ингибиторов ДПП-4 варианта осуществления А в соответствии с этим изобретением представляет собой 1-[(4-метил-хиназолин-2-ил)метил]-3-мегил-7-(2-бутил-1-ил)-8-(3-(R)-аминопиперидин-1-ил)ксантин, в частности его свободное основание (который также известный как линаглиптин или В1 1356).

Ингибитор ДПП-4 в соответствии с этим изобретением может быть выбран из группы, состоящей из линаглиптина, ситаглиптина, вилдаглиптина, алоглиптина, саксаглиптина, тенелиглиптина, анаглиптина и гемиглиптина, или фармацевтически приемлемой соли одного из упомянутых здесь ингибиторов ДПП-4, или их пролекарства.

В частности, предпочтительный ингибитор ДПП-4, на который следует обратить внимание в значении настоящего изобретения, представляет собой линаглиптин. Термин "линаглиптин", который используют здесь, относится к линаглиптину или его фармацевтически приемлемой соли, включая его гидраты и сольваты, а также его кристаллические формы, предпочтительно линаглиптин относится к 1-[(4-метил-хиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутил-1-ил)-8-(3-(R)-аминопиперидин-1-ил)ксантину. Кристаллические формы описаны в WO 2007/128721. Способы изготовления линаглиптина описаны, например, в заявках на получение патента WO 2004/018468 и WO 2006/048427. Линаглиптин отличается от структурно сопоставимых ингибиторов ДПП-4, поскольку он сочетает исключительную эффективность и длительное действие с благоприятными фармакологическими свойствами, рецепторную селективность и благоприятный профиль побочного действия, или приводит к неожиданным терапевтическим преимуществам или улучшениям в моно- или двойной или тройной комбинированной терапии.

Во избежание каких-либо сомнений, раскрытие каждого из предыдущих и следующих документов, процитированных выше в связи с указанными ингибиторами ДПП-4, при этом включено в этот документ

посредством ссылки во всей его полноте.

Один вариант осуществления в соответствии с этим изобретением относится к ингибитору ДПП-4, подходящему для применения среди пациентов, где указанные пациенты, кроме того, страдают от заболевания почек, почечной дисфункции или нарушения функции почек, который в частности отличается тем, что указанный ингибитор ДПП-4 вводят указанным пациентам в тех же дозах, что и пациентам с нормальной функцией почек, таким образом, например, нет необходимости в снижении дозы указанного ингибитора ДПП-4 в случае нарушенной функции почек.

Например, ингибитор ДПП-4 в соответствии с этим изобретением (в частности, ингибитор, который может подходить для пациентов с нарушенной функции почек) может представлять собой такой пероральный ингибитор ДПП-4, который и чьи активные метаболиты предпочтительно имеют относительно широкое (например, приблизительно  $>100$ -кратное) терапевтическое окно и/или, в частности, которые в первую очередь выводятся посредством печёночного метаболизма или желчевыделения (предпочтительно без добавления дополнительной нагрузки на почки).

В более детальном примере ингибитор ДПП-4 в соответствии с этим изобретением (в частности, ингибитор, который может подходить для пациентов с нарушенной функции почек), может представлять собой такой перорально принимаемый ингибитор ДПП-4, который имеет относительно широкое (например,  $>100$ -кратное) терапевтическое окно (предпочтительно его профиль безопасности сопоставим с плацебо) и/или который соответствует одной или более из следующих фармакокинетических характеристик (предпочтительно при величине его терапевтической дозы для приёма внутрь):

ингибитор ДПП-4 в основном или главным образом выводится через печень (например,  $>80\%$  или даже  $>90\%$  принятой пероральной дозы) и/или для которого при этом выведение с мочой представляет собой неосновной или лишь незначительный путь выведения (например,  $<10\%$ , предпочтительно  $<7\%$  принятой пероральной дозы, что было установлено, например, посредством последующего выведения вещества пероральной дозы, меченного радиоактивным изотопом углерода ( $^{14}\text{C}$ ));

ингибитор ДПП-4 выводится главным образом неизменным как исходное лекарственное средство (например, со средним значением, которое составляет  $>70$ , или  $>80$ , или предпочтительно  $90\%$  выведенной радиоактивности с мочой и фекалиями после перорального приёма вещества, меченного радиоактивным изотопом углерода ( $^{14}\text{C}$ )), и/или который выводится в незначительной или только в малой степени посредством метаболизма (например,  $<30$ , или  $<20$ , или предпочтительно  $10\%$ );

(основной) метаболит(ы) ингибитора ДПП-4 является /являются фармакологически неактивными. Так, например, основной метаболит не связывается с целевым ферментом ДПП-4 и, необязательно, он быстро выводится, по сравнению с исходным соединением (например, с конечным периодом полуыведения метаболита, который составляет  $\leq 20$  ч или предпочтительно приблизительно  $\leq 16$  ч, например, 15,9 ч).

В одном варианте осуществления (основной) метаболит в плазме крови (который может быть фармакологически неактивным) ингибитора ДПП-4, имеющего заместитель 3-аминопиперидин-1-ил, представляет собой такое производное, где аминогруппа фрагмента 3-аминопиперидин-1-ил замещена посредством гидроксильной группы с образованием фрагмента 3-гидроксипиперидин-1-ил (например, фрагмента 3-(S)-гидроксипиперидин-1-ил, который образуется посредством инверсии конфигурации хирального центра).

Дополнительные характеристики ингибитора ДПП-4 в соответствии с этим изобретением могут представлять собой одно или более из следующего: быстрое достижение устойчивого состояния (например, достижение плато концентрации ( $>90\%$  концентрации плазмы устойчивого состояния) между вторым и пятым днями лечения с применением величин терапевтической дозы для приёма внутрь), небольшое накопление (например, со средним значением соотношения накопления  $R_{A,AUC} \leq 1,4$  с применением величин терапевтической дозы для приёма внутрь) и/или сохранение длительного действия на ингибирование ДПП-4, предпочтительно, когда его применяют один раз в день (например, почти с полным ( $>90\%$ ) ингибированием ДПП-4 при величине терапевтической дозы для приёма внутрь,  $>80\%$  ингибирования на протяжении 24-часового интервала после приёма терапевтической дозы лекарственного средства для приёма внутрь один раз в день), значительное уменьшение 2-часовых постпрандиальных колебаний уровня глюкозы в крови на  $\geq 80\%$  (уже на первый день терапии) при терапевтических значениях доз, и при этом общее количество неизмененного исходного соединения, которое выводится с мочой в первый день, составляет ниже 1% принятой дозы и повышается не более чем приблизительно на 3-6% в устойчивом состоянии.

Таким образом, например, ингибитор ДПП-4 в соответствии с этим изобретением может отличаться тем, что указанный ингибитор ДПП-4 имеет в первую очередь непечечный путь выведения, т.е. указанный ингибитор ДПП-4 выводится посредством почек в незначительной или только в малой степени (например,  $<10\%$ , предпочтительно  $<7\%$ , например, приблизительно 5% от принятой пероральной дозы, предпочтительно пероральной терапевтической дозы) (что было установлено, например, посредством последующего выведения вещества пероральной дозы, меченного радиоактивным изотопом углерода ( $^{14}\text{C}$ )).

Кроме того, ингибитор ДПП-4 в соответствии с этим изобретением может отличаться тем, что указанный ингибитор ДПП-4 выводится в основном или главным образом через печень, жёлчью или фекалиями (что было установлено, например, посредством последующего выведения вещества пероральной дозы, меченного радиоактивным изотопом углерода ( $^{14}\text{C}$ )).

Кроме того, ингибитор ДПП-4 в соответствии с этим изобретением может отличаться тем, что указанный ингибитор ДПП-4 выводится главным образом неизменным, как исходное лекарственное средство (например, со средним значением, которое составляет  $>70$ , или  $>80$ , или предпочтительно 90% выведенной радиоактивности с мочой и фекалиями после перорального приёма вещества, меченного радиоактивным изотопом углерода ( $^{14}\text{C}$ ));

указанный ингибитор ДПП-4 выводится в незначительной или только в малой степени посредством метаболизма и/или

основной метаболит указанного ингибитора ДПП-4 является фармакологически неактивными или имеет относительно широкое терапевтическое окно.

Кроме того, ингибитор ДПП-4 в соответствии с этим изобретением может отличаться тем, что указанный ингибитор ДПП-4 не нарушает значительным образом клубочковую и/или канальцевую функцию страдающего от диабета 2 типа пациента с хронической почечной недостаточностью (например, лёгкое, среднее или серьёзное нарушение функции почек или конечная стадия заболевания почек); и/или

минимальные уровни указанного ингибитора ДПП-4 в плазме крови страдающих диабетом 2 типа пациентов с лёгким или средним нарушением функции почек сопоставимы с уровнями у пациентов с нормальной функцией почек; и/или

нет необходимости регулировать дозу указанного ингибитора ДПП-4 для страдающего от диабета 2 типа пациента с нарушенной почечной функцией (например, лёгким, средним или серьёзным нарушением функции почек или конечной стадии заболевания почек, предпочтительно независимо от стадии нарушения функции почек).

Кроме того, ингибитор ДПП-4 в соответствии с этим изобретением может отличаться тем, что указанный ингибитор ДПП-4 обеспечивает свою минимально эффективную дозу при такой дозе, которая приводит к  $>50\%$  ингибирования действия ДПП-4 по меньшей мере (24 ч после последней дозы) у  $>80\%$  пациентов; и/или

указанный ингибитор ДПП-4 обеспечивает свою абсолютно терапевтическую дозу при такой дозе, которая приводит к  $>80\%$  ингибирования действия ДПП-4 по меньшей мере (24 ч после последней дозы) у  $>80\%$  пациентов.

Кроме того, ингибитор ДПП-4 в соответствии с этим изобретением может отличаться тем, что является подходящим для применения у страдающих диабетом 2 типа пациентов, у которых диагностировано заболевание почек, нарушение или осложнение, и/или которые входят в группу риска развития заболевания почек, нарушения или осложнения, например, пациентов, страдающих или входящих в группу риска диабетической нефропатии (включая хроническую и прогрессирующую почечную недостаточность, альбуминурию, протеинурию, задержку жидкости в организме (водянку) и/или гипертензию).

Если не указано иное, в соответствии с этим изобретением необходимо понимать, что определения активных веществ (включая ингибиторы ДПП-4), упомянутых здесь выше и ниже, могут также предполагать их фармацевтически приемлемые соли, а также пролекарства, гидраты, сольваты и их полиморфные формы. В частности, термины терапевтических веществ, приведенных здесь, относятся к соответствующим активным препаратам. Что касается солей, гидратов и их полиморфных форм, особый акцент делается на тех, на которые ссылаются в этом документе.

В пределах указанного изобретения необходимо понимать, что комбинации, композиции или комбинированные применения в соответствии с этим изобретением могут предусматривать одновременное, последовательное или раздельное введение активных составляющих или действующих веществ.

В указанном контексте "комбинация" или "комбинированный" по смыслу этого изобретения могут включать, не ограничиваясь ими, фиксированные и нефиксированные (например, свободные) формы (включая наборы) и применения, например одновременное, последовательное или раздельное применение составляющих или действующих веществ.

Комбинированное введение в соответствии с этим изобретением может осуществляться посредством введения активных составляющих или действующих веществ вместе, например, посредством введения их одновременно в одной отдельной или в двух отдельных препаратах или лекарственных формах. Альтернативно, введение может осуществляться посредством введения активных компонентов или действующих веществ последовательно, например один за другим в двух отдельных препаратах или лекарственных формах.

В случае комбинированной терапии в соответствии с этим изобретением активные компоненты или действующие вещества могут приниматься раздельно (что означает, что они составляются раздельно) или могут приниматься вместе (что означает, что они составляются во время одного изготовления или в одной лекарственной форме). Следовательно, приём одного составляющего комбинации в соответствии с настоящим изобретением может быть осуществлен до, одновременно с, или после приёма другого со-

ставляющего комбинации.

Если не указано иное, комбинированная терапия может относиться к терапии первой линии, терапии второй линии или терапии третьей линии, или к начальной или дополнительной комбинированной терапии, или к заместительной терапии.

Если не указано иное, монотерапия может относиться к терапии первой линии (например, терапия пациентов с недостаточным гликемическим контролем посредством одной только диеты и физических нагрузок, такая как, например, терапия пациентов, не получавших медикаментозного лечения, обычно пациентов в ранние сроки после постановки диагноза, и/или которых не лечили ранее с применением противодиабетического средства, и/или пациентов, неподходящих для терапии с применением метформина, таких как, например, пациенты, для которых терапия с применением метформина является противопоказанной, например, вследствие нарушения функции почек, или является неподходящей, например, вследствие непереносимости).

Если не указано иное, дополнительная комбинированная терапия может относиться к терапии второй линии или терапии третьей линии (например, терапия пациентов с недостаточным гликемическим контролем, несмотря на (диеты и физические нагрузки и одновременно) терапию с применением одного или двух традиционных противодиабетических средств, обычно пациентов, которых предварительно лечили с применением одного или двух противодиабетических средств, таких как, например, пациентов, которых лечили существующим противодиабетическим базовым лекарственным средством).

Если не указано иное, начальная комбинированная терапия может относиться к терапии первой линии (например, терапия пациентов с недостаточным гликемическим контролем посредством одной только диеты и физических нагрузок, таких как, например, пациенты, не получавшие медикаментозного лечения, обычно в ранние сроки после постановки диагноза и/или которых не лечили ранее с применением противодиабетического средства).

Что касается варианта осуществления А, то способы синтеза ингибиторов ДПП-4 в соответствии с вариантом осуществления А в соответствии с этим изобретением являются известными для специалиста в данной области техники. Преимущественно, ингибиторы ДПП-4 в соответствии с вариантом осуществления А в соответствии с этим изобретением могут быть изготовлены с применением методов синтеза, как описано в литературе. Так, например, производные пурина формулы (I) могут быть получены, как описано в WO 2002/068420, WO 2004/018468, WO 2005/085246, WO 2006/029769 или WO 2006/048427, раскрытия которых включены в этот документ.

Производные пурина формулы (II) могут быть получены, как описано, например, в WO 2004/050658 или WO 2005/110999, раскрытия которых включены в этот документ.

Производные пурина формулы (III) и (IV) могут быть получены, как описано, например, в WO 2006/068163, WO 2007/071738 или WO 2008/017670, раскрытия которых включены в этот документ. Изготовление тех ингибиторов ДПП-4, которые, например, упомянуты здесь выше, раскрыто в публикациях, упомянутых в связи с ними. Полиморфные кристаллические модификации и препараты отдельных ингибиторов ДПП-4 раскрыты в WO 2007/128721 и WO 2007/128724 соответственно, раскрытия которых включены в этот документ во всей их полноте. Препараторы отдельных ингибиторов ДПП-4 с метформином или другими компонентами комбинации описаны в WO 2009/121945, раскрытие которых включено в этот документ во всей его полноте.

Типичные содержания дозировки двойной фиксированной комбинации (таблетки) линаглиптина/метформина НВ (немедленного высвобождения), которая может приниматься 1-3 раза в день, в частности два раза в день, составляют 2,5/500, 2,5/850 и 2,5/1000 мг.

Типичные содержания дозировки двойной фиксированной комбинации (таблетки) линаглиптина/метформина ПВ (пролонгированного высвобождения), которая может приниматься 1-2 раза в день, в частности один раз в день, предпочтительно приниматься вечером во время принятия пищи, составляют 5/500, 5/1000 и 5/1500 мг (каждой одной таблетки) или 2,5/500, 2,5/750 и 2,5/1000 мг (каждых двух таблеток).

В определенных вариантах осуществления двойная фиксированная комбинация (таблетка) линаглиптина/метформина ПВ (пролонгированного высвобождения) (например, с содержанием дозировки 5/1000, 2,5/1000 или 2,5/750 мг) принимается после еды или натощак (например, один раз в день).

Настоящее изобретение, кроме того, обеспечивает ингибитор ДПП-4, как определено здесь, предназначенный для применения в (дополнительной или начальной) комбинированной терапии с метформином (например, в общем ежедневном количестве от 500 до 2000 мг гидрохлорида метформина (или до 2500 мг гидрохлорида метформина в день), например 500, 850 или 1000 мг один раз или два раза в день).

Например, настоящее изобретение, кроме того, относится к ингибитору ДПП-4, как определено здесь (в частности, линаглиптину, например, в ежедневной дозе, которая составляет 5 мг, предпочтительно принимаемому один раз в день), предназначенному для применения в (дополнительной) комбинированной терапии с метформином (например, принимаемым один раз или два раза в день), например, в общем ежедневном количестве от 500 до 2000 мг (или до 2500 мг) гидрохлорида метформина (например, ежедневное количество составляет 1000-2000 мг, или 1500-2000 мг, например 500, 1000, 1500, 2000 или 2500 мг), например, принимаемого как 500, 750, 850 или 1000 мг один раз или два раза в день, в частно-

сти, предназначенному для применения у страдающих диабетом 2 типа пациентов с недостаточным гликемическим контролем, несмотря на терапию с применением метформина (например, терапия второй или третьей линии).

Например, настоящее изобретение, кроме того, относится к ингибитору ДПП-4, как определено здесь (в частности, линаглиптину, например, в ежедневной дозе, которая составляет 5 мг, предпочтительно принимаемому один раз в день), предназначенному для применения в (начальной) комбинированной терапии с метформином (например, принимаемым один раз или два раза в день), например, в общем ежедневном количестве от 500 до 2000 мг (или до 2500 мг) гидрохлорида метформина (например, ежедневное количество составляет 1000-2000 мг или 1500-2000 мг, например 500, 1000, 1500, 2000 или 2500 мг), например, принимаемого как 500, 750, 850 или 1000 мг один раз или два раза в день, в частности, предназначенному для применения у и не принимавших ранее данное лекарственное средство,) страдающих диабетом 2 типа пациентов с недостаточным гликемическим контролем (например, терапия первой линии).

В качестве дополнительного примера настоящее изобретение относится к ингибитору ДПП-4, как определено здесь (в частности, линаглиптину, например, в пероральной ежедневной дозе, которая составляет 5 мг, предпочтительно принимаемому один раз в день), принимаемому совместно метформином, например, в общем ежедневном количестве, которое составляет 1000 мг гидрохлорида метформина, предпочтительно принимаемому один раз в день (предпочтительно в вечернее время), предназначенному для применения у (не принимавших ранее данное лекарственное средство, недавно диагностированных) страдающих диабетом 2 типа пациентов с недостаточным гликемическим контролем после одной только диеты и физических нагрузок (например, терапия первой линии, такие, как пациенты после режима диеты и физических нагрузок, которых не лечили ранее с применением пероральной противодиабетической терапии или инсулина).

В качестве дополнительного примера настоящее изобретение относится к ингибитору ДПП-4, как определено здесь (в частности, линаглиптину, например, в пероральной ежедневной дозе, которая составляет 5 мг, предпочтительно принимаемой один раз в день), принимаемому совместно с метформином, например, в общем ежедневном количестве, которое составляет 1500-2000 мг гидрохлорида метформина, предпочтительно в виде немедленного высвобождения, предпочтительно принимаемому один раз в день, предназначенному для применения у (не принимавших ранее данное лекарственное средство, недавно диагностированных) страдающих диабетом 2 типа пациентов с недостаточным гликемическим контролем после одной лишь диеты и физических нагрузок (например, уровень HbA1c составляет 8,5-12,0%) (например, терапия первой линии, таких, как пациенты после режима диеты и физических нагрузок, которых не лечили ранее с применением пероральной противодиабетической терапии или инсулина или агониста рецептора ГПП-1).

Что касается варианта осуществления В, способы синтеза ингибиторов ДПП-4 варианта осуществления В описаны в научной литературе и/или в опубликованных патентных документах.

Активные соединения в соответствии с этим изобретением могут вводиться посредством различных способов, например посредством перорального, буквального, сублингвального, энтерального, парентерального (например, трансдермального, внутримышечного или подкожного), ингаляционного (например, жидккая или порошковая ингаляция, аэрозоль), пульмонального, интраназального (например, спрей), интраперитонеального, вагинального, ректального, или местного способов введения, и могут составляться, отдельно или вместе, в подходящих лекарственных формах дозированных единиц, содержащих традиционные нетоксические фармацевтически приемлемые носители, адьюванты и основы, подходящие для каждого способа введения.

В одном варианте осуществления ингибитор ДПП-4 в соответствии с изобретением предпочтительно принимают перорально.

Подходящие дозы и лекарственные формы ингибиторов ДПП-4 могут быть определены специалистом в данной области техники, и могут включать те, которые описаны здесь или в соответствующих ссылках.

В случае фармацевтического применения у теплокровных позвоночных, в частности людей, соединения в соответствии с этим изобретением обычно применяют в дозах от 0,001 до 100 мг/кг массы тела, предпочтительно 0,01-15 мг/кг или 0,1-15 мг/кг, в каждом случае 1-4 раза в день. С указанной целью соединения, необязательно комбинированные с другими активными веществами, могут включаться в лекарственную форму вместе с одним или большим количеством традиционных инертных носителей и/или разбавителей, например, таких как кукурузный крахмал, лактоза, глюкоза, микрокристаллическая целлюлоза, магния стеарат, поливинилпиролидон, лимонная кислота, винная кислота, вода, вода/этанол, вода/глицерол, вода/сорбитол, вода/полиэтиленгликоль, пропиленгликоль, цетилстеариловый спирт, карбоксиметилцеллюлоза или жировые вещества, такие как твёрдый жир или их подходящие смеси, в традиционные галеновы препараты, такие как плоские или покрытые таблетки, капсулы, порошки, супспензии или суппозитории.

Таким образом, фармацевтические композиции в соответствии с этим изобретением, содержащие ингибиторы ДПП-4, как определено здесь, изготавливаются специалистом в данной области техники с

применением фармацевтически приемлемых для составления препаратов вспомогательных веществ, которые описаны в уровне техники и являются подходящими для желаемого способа введения. Примеры таких вспомогательных веществ могут включать, не ограничиваясь ими, разбавители, связывающие вещества, носители, наполнители, скользящие вещества, способствующие текучести вещества, замедлители кристаллизации, разрыхлители, солюбилизаторы, красящие вещества, регуляторы pH, поверхностно-активные вещества и/или эмульгаторы.

Пероральные препараты или лекарственные формы ингибитора ДПП-4 в соответствии с этим изобретением могут быть изготовлены в соответствии с известными методами.

Фармацевтическая композиция или лекарственная форма (например, пероральная таблетка) ингибитора ДПП-4 в соответствии с вариантом осуществления А изобретения в качестве вспомогательных веществ (в дополнение к действующему веществу) обычно может содержать, например, один или большее количество разбавителей, связывающее вещество, разрыхлитель, а также скользящее вещество, предпочтительно каждый, как раскрыто здесь ниже. В одном варианте осуществления разрыхлитель может быть необязательным.

Примеры подходящих разбавителей для соединений в соответствии с вариантом осуществления А включают порошок целлюлозы, гидрофосфат кальция, эритритол, гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения, маннитол, клейстеризованный крахмал или ксилитол.

Примеры подходящих скользящих веществ для соединений в соответствии с вариантом осуществления А включают тальк, полиэтиленгликоль, бегенат кальция, стеарат кальция, гидрогенизированное касторовое масло или стеарат магния.

Примеры подходящих связывающих веществ для соединений в соответствии с вариантом осуществления А включают коповидон (кополимеризаты винилпирролидона с другими производными винила), гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ), гидроксипропилцеллюлозу (ГПЦ), поливинилпирролидон (повидон), клейстеризованный крахмал, или гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения (Н-ГПЦ).

Примеры подходящих разрыхлителей для соединений в соответствии с вариантом осуществления А включают кукурузный крахмал или кросповидон.

Подходящие способы изготовления (пероральных) препаратов или лекарственных форм ингибиторов ДПП-4 в соответствии с вариантом осуществления А изобретения представляют собой

прямое таблетирование активного вещества в порошковой смеси с подходящими вспомогательными веществами таблетирования;

гранулирование с подходящими вспомогательными веществами и последующее смешивание с подходящими вспомогательными веществами, и последующее таблетирование, а также нанесение плёночного покрытия; или

укладывание порошковой смеси или гранул в капсулы.

Подходящими способами гранулирования являются

влажное гранулирование в высокопроизводительной мешалке, за чем следует сушка в псевдоожженном слое;

однореакторное гранулирование;

гранулирование в псевдоожженном слое или

сухое гранулирование (например, посредством вальцевания) с подходящими вспомогательными веществами и последующее таблетирование или укладывание в капсулы.

Примерный состав (например, сердцевины таблетки) ингибитора ДПП-4 в соответствии с вариантом осуществления А изобретения содержит первый разбавитель маннитол, клейстеризованный крахмал в качестве второго разбавителя с дополнительными связывающими характеристиками, связывающее вещество коповидон, разрыхлитель кукурузный крахмал, а также магния стеарат в качестве скользящего вещества; где коповидон и/или кукурузный крахмал могут быть необязательными.

Таблетка ингибитора ДПП-4 в соответствии с вариантом осуществления А изобретения может быть покрыта плёнкой, предпочтительно плёночное покрытие включает гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ), полиэтиленгликоль (ПЭГ), тальк, диоксид титана и оксид железа (например, красный и/или жёлтый).

Для более подробной информации о лекарственных формах, препаратах и введении ингибиторов ДПП-4 в соответствии с этим изобретением, особый акцент делается на научной литературе и/или опубликованных патентных документах, в частности тех, которые процитированы в этом документе.

Фармацевтические композиции (или препараты) могут быть упакованы множеством способов. Как правило, продукт для транспортировки включает один или большее количество контейнеров, которые содержат одну или большее количество фармацевтических композиций в подходящей форме. Таблетки обычно упаковывают в подходящую первичную упаковку для удобства в обращении, транспортировки и хранения и для обеспечения надлежащей стабильности композиции при длительном контакте с окружающей средой во время хранения. Первичными контейнерами для таблеток могут быть флаконы или блистерные упаковки.

Подходящий флакон, например, для фармацевтической композиции или комбинации (таблетки),

содержащий ингибитор ДПП-4 в соответствии с вариантом осуществления А изобретения, может быть изготовлен из стекла или полимера (предпочтительно полипропилена (ПП) или полиэтилена высокой плотности (ПЭ-ВП)) и закрываться закручивающейся крышкой. Закручивающаяся крышка может быть обеспечена крышкой с функцией защиты от детей (например, крышкой системы нажать-поворнуть) для предотвращения или препятствования доступа к содержимому детьми. Если это является необходимым (например, в регионах с высокой влажностью), с помощью дополнительного использования влагопоглотителя (такого как, например, бентонитовая глина, молекулярные сите или предпочтительно силикагель), срок годности упакованной композиции может быть продлен.

Подходящая блистерная упаковка, например, для фармацевтической композиции или комбинации (таблетки), содержащей ингибитор ДПП-4 в соответствии с вариантом осуществления А изобретения, включает в себя или состоит из верхней фольги (которая может разрываться посредством таблеток) и нижней части (которая содержит гнёзда для таблеток). Верхняя фольга может представлять собой металлическую фольгу, в частности алюминиевую, или фольгу из алюминиевого сплава (например, имеющую толщину 20-45 мкм, предпочтительно 20-25 мкм), которую покрывают теплоизолирующим полимерным слоем с ее внутренней стороны (закрывающая сторона). Нижняя часть может представлять собой многослойную полимерную фольгу (такую как, например, поли(винилхлорид) (ПВХ), покрытую поли(венилиденхлоридом) (ПВДХ); или ПВХ фольгу, ламинированную поли(хлортрифтогтиленом) (ПХТФЭ)), или многослойную полимерно-металлополимерную фольгу (такую как, например, ламинированная ПВХ/алюминиево/полиамидная композиция холодного формирования). Примеры блистерных упаковок могут включать alu/alu, alu/ПВХ/поливинилацетат сополимер-акрилат или alu/ПВХ/ПХТФЭ/ПВХ блистерные упаковки.

Для того чтобы обеспечить длительный период хранения, особенно в условиях жаркого и влажного климата, для блистерных упаковок могут применять дополнительную внешнюю обёртку или мешочек, изготовленные из многослойной полимерно-металлополимерной фольги (например, ламинированной полиэтилен/алюминий/полиэфирной композиции). Дополнительный влагопоглотитель (такой как, например, бентонитовая глина, молекулярные сите, или предпочтительно силикагель) в указанном упаковочном мешочке может еще больше продлить срок годности в таких агрессивных условиях.

Продукт может дополнительно содержать этикетку или вложенную инструкцию по применению препарата, которая относится к инструкциям, которые обычно вкладывают в серийные упаковки лекарственных средств, которые могут содержать информацию о показаниях к применению, применении, дозах, способах введения, противопоказаниях к применению и/или предостережениях, касающихся применения таких лекарственных средств. В одном варианте осуществления этикетка или инструкция по применению препарата указывает, что композиция может применяться для любых целей, описанных здесь.

Что касается первого варианта осуществления (вариант осуществления А), то доза, которая обычно необходима для ингибиторов ДПП-4, упомянутых в варианте осуществления А, когда их вводят внутривенно, составляет 0,1-10 мг, предпочтительно 0,25-5 мг и, когда их принимают перорально, составляет 0,5-100 мг, предпочтительно 2,5-50 мг или 0,5-10 мг, более предпочтительно 2,5-10 мг или 1-5 мг, в каждом случае 1-4 раза в день. Таким образом, например, количество 1-[(4-метилхиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутил-1-ил)-8-(3-(R)-аминопиперидин-1-ил)ксантина, когда его принимают перорально, составляет 0,5-10 мг на пациента в день, предпочтительно 2,5-10 мг или 1-5 мг на пациента в день.

Лекарственная форма, изготовленная с применением фармацевтической композиции, содержащей ингибитор ДПП-4, упомянутый в варианте осуществления А, содержит действующее вещество в диапазоне доз, который составляет 0,1-100 мг. Так, например, конкретные дозировки 1-[(4-метилхиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутил-1-ил)-8-(3-(R)-аминопиперидин-1-ил)ксантина в пероральной форме составляют 0,5, 1, 2,5, 5 и 10 мг.

Особый вариант ингибиторов ДПП-4 в соответствии с этим изобретением относится к перорально принимаемым ингибиторам ДПП-4, которые терапевтически эффективны при низких дозах, например, при дозах перорально принимаемых ингибиторов <100 или <70 мг на пациента в день, предпочтительно <50 мг, более предпочтительно <30 или <20 мг, даже более предпочтительно от 1 до 10 мг, в частности от 1 до 5 мг (в частности, 5 мг) на пациента в день (если это является необходимым, разделённых на 1-4 одноразовые дозы, в частности 1 или 2 одноразовые дозы, которые могут быть одинаковой величины, предпочтительно, которые принимают перорально один раз или два раза в день (более предпочтительно один раз в день), предпочтительно принимают в любое время дня, с пищей или без. Так, например, ежедневное количество пероральной дозы, составляющее 5 мг В1 1356, может приниматься со схемой приёма один раз в день (т.е. 5 мг В1 1356 один раз в день) или со схемой приёма два раза в день (т.е. 2,5 мг В1 1356 два раза в день), в любое время дня, с пищей или без.

Доза действующих веществ в комбинации и композиции в соответствии с настоящим изобретением может варьироваться, при этом количество действующих веществ должно быть таким, чтобы получить подходящую лекарственную форму, хотя выбранная доза и выбранная лекарственная форма будут зависеть от желаемого терапевтического эффекта, пути введения и продолжительности лечения. Диапазоны доз для комбинаций могут составлять от максимальной переносимой дозы для одного вещества до более низких доз.

Особо предпочтительный ингибитор ДПП-4, на который следует обратить внимание по смыслу этого изобретения, представляет собой 1-[(4-метилхиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-(3-(R)-аминопиперидин-1-ил)ксантин (также известный как BI 1356 или линаглиптин). BI 1356 демонстрирует высокую эффективность, 24-часовую продолжительность действия, а также широкое терапевтическое окно. У пациентов, страдающих диабетом 2 типа, которые получают многократные пероральные дозы 1, 2,5, 5 или 10 мг BI 1356 один раз в день на протяжении 12 дней, BI 1356 демонстрирует благоприятный фармакодинамический и фармакокинетический профиль (см., например, таблицу ниже) с быстрым достижением устойчивого состояния (например, достижение плато концентрации (>90% концентрации предварительной дозы в плазме крови на 13-й день) между вторым и пятым днями лечения во всех дозовых группах), небольшим накоплением (например, со средним значением соотношения накопления  $R_{A,AUC} \leq 1,4$  в случае доз выше 1 мг) и сохранением длительного действия в отношении ингибирования ДПП-4 (например, с почти полным (>90%) ингибированием ДПП-4 при дозе 5 и 10 мг, т.е. 92,3 и 97,3% ингибирования в устойчивом состоянии соответственно и >80% ингибирования на протяжении 24-часового интервала после приёма лекарственного средства), так же как и значительное уменьшение колебаний 2-часового постпрандиального уровня глюкозы в крови на ≥80% (уже на 1-й день) при дозе ≥2,5 мг, и при этом общее количество неизменного исходного соединения, которое выводится с мочой на 1-й день, составляет меньше 1% принятой дозы и повышается не более чем приблизительно до 3-6% на 12-й день (почечный клиренс  $CL_{R,ss}$  составляет от приблизительно 14 до приблизительно 70 мл/мин для принимаемых перорально доз, например для дозы 5 мг почечный клиренс составляет приблизительно 70 мл/мин). У людей, страдающих диабетом 2 типа, BI 1356 показывает плацебоподобную безопасность и переносимость. При низких дозах, которые составляют ≥5 мг, BI 1356 действует как истинное пероральное лекарственное средство, принимаемое один раз в день, с полной 24-часовой продолжительностью ингибирования ДПП-4. При терапевтических значениях доз для приёма внутрь BI 1356 главным образом выводится через печень и только в малой степени (приблизительно <7% принятой пероральной дозы) посредством почек. В первую очередь BI 1356 выводится неизменным посредством жёлчи. Фракция BI 1356, которая выводится посредством почек, повышается только очень незначительно с течением времени и с повышением дозы, так что, похоже, не будет необходимости менять дозу BI 1356 на основании функционирования почек пациентов. Непочекное выведение BI 1356 в комбинации с его низким потенциалом накопления и широкий запас безопасности могут быть значительным преимуществом для популяции пациентов, которые имеют высокую распространенность почечной недостаточности и диабетической нефропатии.

Геометрическое среднее (гСреднее) и геометрический коэффициент вариации (гКВ) фармакокинетических параметров BI 1356 в устойчивом состоянии (12-й день)

Параметр	1 мг гСреднее (гКВ)	2,5 мг гСреднее (гКВ)	5 мг гСреднее (гКВ)	10 мг гСреднее (гКВ)
$AUC_{0-24}$ [нмоль·ч/л]	40,2 (39,7)	85,3 (22,7)	118 (16,0)	161 (15,7)
$AUC_{t,ss}$ [нмоль·ч/л]	81,7 (28,3)	117 (16,3)	158 (10,1)	190 (17,4)
$C_{max}$ [нмоль/л]	3,13 (43,2)	5,25 (24,5)	8,32 (42,4)	9,69 (29,8)
$C_{max,ss}$ [нмоль/л]	4,53 (29,0)	6,58 (23,0)	11,1 (21,7)	13,6 (29,6)
$t_{max}^*$ [ч]	1,50 [1,00 - 3,00]	2,00 [1,00 - 3,00]	1,75 [0,92 - 6,02]	2,00 [1,50 - 6,00]
$t_{max,ss}^*$ [ч]	1,48 [1,00 - 3,00]	1,42 [1,00 - 3,00]	1,53 [1,00 - 3,00]	1,34 [0,50 - 3,00]
$T_{1/2,ss}$ [ч]	121 (21,3)	113 (10,2)	131 (17,4)	130 (11,7)
Накопление $t_{1/2}$ [ч]	23,9 (44,0)	12,5 (18,2)	11,4 (37,4)	8,59 (81,2)
$R_{A,Cmax}$	1,44 (25,6)	1,25 (10,6)	1,33 (30,0)	1,40 (47,7)
$R_{A,AUC}$	2,03 (30,7)	1,37 (8,2)	1,33 (15,0)	1,18 (23,4)
$fe_{0-24}$ [%]	HP	0,139 (51,2)	0,453 (125)	0,919 (115)
$fe_{t,ss}$ [%]	3,34 (38,3)	3,06 (45,1)	6,27 (42,2)	3,22 (34,2)
$CL_{R,ss}$ [мл/мин]	14,0 (24,2)	23,1 (39,3)	70 (35,0)	59,5 (22,5)

\* Среднее значение и диапазон [мин-макс].

HP не рассчитывается как большинство значений ниже нижнего предела количественного определения.

Поскольку различные метаболические функциональные расстройства часто возникают одновременно, то довольно часто показано комбинировать ряд различных действующих веществ друг с другом. Так, в зависимости от диагностированного функционального расстройства, лучшие результаты лечения могут быть получены, если ингибитор ДГП-4 комбинируют с одним или большим количеством активных веществ, принятых для соответствующих расстройств, таких как, например, одно или большее количество активных веществ, выбранных среди других противодиабетических средств, в частности активных веществ, которые снижают уровень сахара в крови или уровень липидов в крови, повышают уровень ЛВП в крови, снижают артериальное давление или показаны при лечении атеросклероза или ожирения.

Ингибиторы ДГП-4, упомянутые выше - помимо их применения в монотерапии - могут также применяться вместе с одним или большим количеством других активных веществ, в результате чего могут быть получены лучшие результаты лечения. Такое комбинированное лечение может обеспечиваться в качестве свободной комбинации веществ или в виде фиксированной комбинации, например в виде таблетки или капсулы. Фармацевтические препараты компонента комбинации, необходимые для указанного, либо могут быть получены коммерческим путем в качестве фармацевтических композиций, либо могут быть составлены специалистом в данной области техники с применением традиционных способов. Активные вещества, которые могут быть получены коммерческим путем в качестве фармацевтических композиций, описаны в многочисленных источниках в предшествующем уровне техники, например в перечне лекарственных средств, который появляется ежегодно, "Rote Liste®" федеративного объединения фармацевтической промышленности, или в ежегодно в обновляемом сборнике информации изготавителей о лекарственных средствах рецептурного отпуска, известном как "Physicians' Desk Reference" ("Настольный справочник врача").

Примерами противодиабетических компонентов комбинации являются метформин; сульфонилмочевины, такие как глибенкламид, толбатамид, глимицид, глипизид, гликвидон, глиборнурид и гликлавид; натеглинид; репаглинид; митиглинид; тиазолидиниды, такие как розиглитазон и пиоглитазон; модуляторы РАПП-гамма, такие как метаглидазы; агонисты РАПП-гамма, такие как, например, ривоглитазон, митоглитазон, INT-131 и балаглитазон; антагонисты РАПП-гамма; модуляторы РАПП-гамма/альфа, такие как тезаглитазар, мураглитазар, алеглитазар, индеглитазар и KRP297; модуляторы РАПП-гамма/альфа/дельта, такие как, например, лобеглитазон; АМФК-активаторы, такие как AICAR; ингибиторы ацетил-СоА-карбоксилазы (ACC1 и ACC2); ингибиторы диацилглицерин-ацетилтрансферазы (ДГАТ); агонисты GCRP бета-клеток поджелудочной железы, такие как агонисты GPR119 (агонисты SMT3-рецептора), такие как GPR119-агонисты 5-этил-2-[4-[4-(4-тетразол-1-ил-феноксиметил)тиазол-2-ил]пиперидин-1-ил]пиридин или 5-[1-(3-изопропил-[1,2,4]оксациазол-5-ил)пиперидин-4-илметокси]-2-(4-метансульфонилфенил)пиридин; ингибиторы 11 $\beta$ -HSD; агонисты FGF19 или аналоги; блокаторы альфа-глюкозидазы, такие как акарбоза, voglibоза и миглитоза; альфа2-антагонисты; инсулин и аналоги инсулина, такие как человеческий инсулин, инсулин лизпро, инсулин глузилин, рДНК-инсулин аспарт, НПХ-инсулин, инсулин детемир, инсулин деглудек, инсулин трегопил, инсулин цинк суспензия и инсулин гларгин; желудочный ингибиторный пептид (ЖИП); амилини и аналоги амилинина (например, прамлинтид или давалинтид); ГПП-1 и аналоги ГПП-1, такие как эксендин-4, например, эксенатид, эксенатид LAR, лираглютид, таспоглютид, ликсисенатид (AVE-0010), LY-2428757 (пэгилированная версия ГПП-1), дулаглютид (LY-2189265), семаглютид или албиглютид; ингибиторы SGLT2, такие как, например, гапаглифлозин, серглифлозин (KGT-1251), атиглифлозин, канаглифлозин, ипраглифлозин, лусеоглифлозин или тофоглифлозин; ингибиторы протеинкиназин-фосфатазы (например, тродусквемин); ингибиторы глюкоза-6-фосфатазы; модуляторы фруктоза-1,6-бис-фосфатазы; модуляторы гликогенфосфорилазы; антагонисты рецептора глюкагона; ингибиторы фосфоенолпирваткарбоксикиназы (ФЕПКК); ингибиторы пирватдегидрогеназкиназы (PDHK); ингибиторы тирозинкиназ (50-600 мг), такие как киназа рецептора ТФР (см. EP-A-564409, WO 98/35958, US 5093330, WO 2004/005281, а также WO 2006/041976) или киназы серина/треонина; модуляторы глюкокиназы/регуляторного белка, включая активаторы глюкокиназы; ингибиторы гликогенсинтазыкиназы; ингибиторы содержащей домен SH2 инозитол 5-фосфатазы типа 2 (SHIP2); ингибиторы IKK, такие как высокодозированный салицилат; ингибиторы JNK1; ингибиторы протеинкиназы С-тета; бета-3-агонисты, такие как ритобегрон, YM 178, солабегрон, талибегрон, N-5984, GRC-1087, рафабегрон, FMP825; ингибиторы альдосередуктазы, такие как AS 3201, зенарестат, фидарестат, эпальрестат, ранирестат, NZ-314, CP-744809, а также ингибиторы СТ-112; SGLT-1 или SGLT-2; ингибиторы каналов KV 1.3; модуляторы GPR40, такие как, например, [(3S)-6-((2',6'-диметил-4'-[3-(метилсульфонил)пропокси]бифенил-3-ил)метокси)-2,3-дигидро-1-бензофуран-3-ил]уксусная кислота; ингибиторы SCD-1; антагонисты CCR-2; агонисты допаминовых рецепторов (бромокриптина мезилат [Циклосет]); 4-(3-(2,6-диметилбензилокси)фенил)-4-оксобутановая кислота; стимуляторы сиртуина; и другие ингибиторы ДГП IV.

Метформин обычно дают в дозах, варьирующихся от приблизительно 500 до 2000 мг, вплоть до 2500 мг в день, с применением различных схем приёма от приблизительно 100 до 500 мг, или 200-850 мг (1-3 раза в день), или приблизительно 300-1000 мг один раз или два раза в день, или метформин с отложенным высвобождения дают в дозах, составляющих приблизительно 100-1000 мг, или предпочтительно

500-1000 мг, один раз или два раза в день, или приблизительно 500-2000 мг один раз в день. Отдельные дозировки могут составлять 250, 500, 625, 750, 850 и 1000 мг гидрохлорида метформина.

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

Розиглитазон обычно дают в дозах от 4 до 8 мг один раз (или разделяют на два раза) в день (обычные дозировки составляют 2, 4 и 8 мг).

Глибенкламид (глибурид) обычно дают в дозах от 2,5-5 до 20 мг один раз (или разделяют на два раза) в день (обычные дозировки составляют 1,25, 2,5 и 5 мг) или микронизированный глибенкламид в дозах от 0,75-3 до 12 мг один раз (или разделяют на два раза) в день (обычные дозировки составляют 1,5, 3, 4,5 и 6 мг).

Глипизид обычно дают в дозах от 2,5 до 10-20 мг один раз (или до 40 мг разделяют на два раза) в день (обычные дозировки составляют 5 и 10 мг), или глибенкламид с пролонгированным высвобождением дают в дозах от 5 до 10 мг (до 20 мг) один раз в день (обычные дозировки составляют 2,5, 5 и 10 мг).

Глимепирид обычно дают в дозах от 1-2 до 4 мг (до 8 мг) один раз в день (обычные дозировки составляют 1, 2 и 4 мг).

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

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

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

Двойную комбинацию розиглитазона/глимепирида обычно дают в дозах от 4/1 один раз или два раза в день до 4/2 мг два раза в день (обычные дозировки составляют 4/1, 4/2, 4/4, 8/2 и 8/4 мг).

Двойную комбинацию пиоглитазона/глимепирида обычно дают в дозах от 30/2 до 30/4 мг один раз в день (обычные дозировки составляют 30/4 и 45/4 мг).

Двойную комбинацию розиглитазона/метформина обычно дают в дозах от 1/500 до 4/1000 мг два раза в день (обычные дозировки составляют 1/500, 2/500, 4/500, 2/1000 и 4/1000 мг).

Двойную комбинацию пиоглитазона/метформина обычно дают в дозах от 15/500 один раз или два раза в день до 15/850 мг три раза в день (обычные содержания дозировки составляют 15/500 и 15/850 мг).

Несульфонилмочевинный стимулятор секреции инсулина натеглинид обычно дают в дозах от 60 до 120 мг во время принятия пищи (до 360 мг/день, обычные дозировки составляют 60 и 120 мг); репаглинид обычно дают в дозах от 0,5 до 4 мг во время принятия пищи (до 16 мг/день, обычные дозировки составляют 0,5, 1 и 2 мг). Двойная комбинация репаглинида/метформина доступна в дозировках 1/500 и 2/850 мг.

Акарбозу обычно дают в дозах от 25 до 100 мг во время принятия пищи. Миглитол обычно дают в дозах от 25 до 100 мг во время принятия пищи.

Примерами компонентов комбинации, которые снижают уровень липидов в крови, являются ингибиторы НМГ-СоА-редуктазы, такие как симвастатин, аторвастатин, ловастатин, флувастиatin, правастатин, питавастатин и розувастатин; фибраторы, такие как безафибратор, фенофибратор, клофибратор, гемфиброзил, этофибратор и этофиллинклофибратор; никотиновая кислота и её производные, такие как аципимокс; агонисты РАПП-альфа; агонисты РАПП-дельта, такие как, например, {4-[(R)-2-этокси-3-(4-трифторметилфенокси)пропилсульфанил]-2-метилфенокси}уксусная кислота; агонисты РАПП-альфа/дельта; ингибиторы ацил-кофермента А:холестеринилтрансферазы (ACAT; ЕС 2.3.1.26), такие как авазимиб; ингибиторы всасывания холестерина, такие как эзетимиб; вещества, которые связываются с жёлчной кислотой, такие как холестирамин, колестипол и колесевелам; ингибиторы переноса жёлчной кислоты; активные вещества, модулирующие ЛВП, такие как D4F, обратный D4F, активные вещества, модулирующие LXR, и активные вещества, модулирующие FXR; ингибиторы СЕТР, такие как торцетрапиб, JTT-705 (далшетрапиб) или соединение 12 из WO 2007/005572 (анацетрапиб); модуляторы рецептора ЛПНП; ингибиторы МТР (например, ломитапид); и антисмыловая РНК ApoB100.

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

Примерами компонентов комбинации, которые снижают артериальное давление, являются бета-блокаторы, такие как атенолол, бисопролол, целипролол, метопролол и карведилол; диуретики, такие как гидрохлортиазид, хлорталидон, ксипамид, фуроземид, пиретанид, тораземид, спиронолактон, эпреденон, амилорид и триамтерен; блокаторы каналов кальция, такие как амлодипин, нифедипин, нитрендипин, низодипин, никардипин, фелодипин, лацидипин, лерканипидин, манидипин, исрадипин, нилвадипин, верапамил, галлопамил и дилтиазем; ингибиторы АПФ, такие как рамиприл, лизиноприл, цилазаприл, квинаприл, каптоприл, эналаприл, беназаприл, периндоприл, фозиноприл и трандолаприл; а также блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), такие как телмисартан, кандесартан, валсартан, лосартан, ирбесартан, олмесартан, азилсартан и эпросартан.

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

Примерами компонентов комбинации, которые повышают уровень ЛВП в крови являются ингибиторы транспортного белка холестериновых эфиров (СЕТР); ингибиторы эндотелиальной липазы; регуляторы ABC1; антагонисты LXR-альфа; агонисты LXR-бета; агонисты РАПП-дельта; регуляторы LXR-

альфа/бета, а также вещества, которые повышают экспрессию и/или концентрацию в плазме крови апоплопротеина А-1.

Примерами компонентов комбинации для лечения ожирения являются сибутрамин; тетрагидролипостатин (орлистат); ализим (цетилистат); дексфенфлурамин; аксокин; антагонисты каннабиноидных рецепторов 1, такие как антагонист CB1-рецепторов римонобант; антагонисты MCN-1 рецепторов; агонисты MC4 рецепторов; антагонисты NPY5 и NPY2 (например, велнеперит); агонисты бета3-АР, такие как SB-418790 и AD-9677; агонисты 5HT2c рецептора, такие как APD 356 (лорказерин); ингибиторы миостатина; Acgrp30 и адипонектин; ингибиторы стеарол-СоА десатуразы (SCD1); ингибиторы синтазы жирных кислот (СЖК); агонисты CCK рецепторов; модуляторы рецепторов грелина; Руу 3-36; антагонисты рецепторов орексина; а также тезофенсина; также как и двойные комбинации бупропион/наптрексон, бупропион/зонисамид, топирамат/фентермин и прамлинтид/метрелептин.

Примерами компонентов комбинации для лечения атеросклероза являются ингибиторы фосфолипазы А2; ингибиторы тирозинкиназ (50-600 мг), такие как киназа рецептора ТФР (см. EP-A-564409, WO 98/35958, US 5093330, WO 2004/005281, а также WO 2006/041976); антитела окисленных ЛПНП и вакцины окисленных ЛПНП; ароA-1 Милан; ASA и ингибиторы VCAM-1.

Кроме того, определенный ингибитор ДПП-4 в соответствии с этим изобретением может применяться в комбинации с субстратом ДПП-4 (в частности, с противовоспалительным субстратом ДПП-4), который может быть другим, чем ГПП-1, для целей в соответствии с настоящим изобретением, такие субстраты ДПП-4 включают, например - не ограничиваясь ими, одно или более из следующего:

инкретины:

глюкагон-подобный пептид (ГПП)-1,  
глюкозависимый инсулинопротонный пептид (ГИП);  
нейроактивные:  
субстанция Р,  
нейропептид Y (NPY);  
энергетический гомеостаз:  
ГПП-2,  
пролактин,  
пептид, активирующий аденилатциклазу гипофиза (PACAP);  
другие гормоны:  
PACAP 27,  
альфа-цепь хорионического гонадотропного гормона человека,  
фактор, стимулирующий выделение гормона роста (GHRF),  
альфа-цепь лютеинизирующего гормона,  
инсулиноподобный фактор роста (ИФР-1),  
CCL8/эотаксин,  
CCL22/макрофагальный хемокин,  
CXCL9/интерферон-гамма-индукционный монокин;  
хемокины:  
CXCL10/интерферон-гамма-индукционный протеин-10,  
CXCL11/интерферон-индукционный хемоаттрактант Т-клеток,  
CCL3L1/изоформа макрофагального белка воспаления 1 альфа,  
LD78бета,  
CXCL12/фактор стромальных клеток 1 альфа и бета;  
другие:  
энкефалины, гастроинсектирующий пептид, вазостатин-1,  
пептид гистидин метионин, тиротропин альфа.

Дополнительно, или кроме того, определенный ингибитор ДПП-4 в соответствии с этим изобретением может применяться в комбинации с одним или большим количеством активных веществ, которые показаны при лечении нефропатии, например, таких как, выбранные из диуретиков, ингибиторов АПФ и/или БРА.

Дополнительно, или кроме того, определенный ингибитор ДПП-4 в соответствии с этим изобретением может применяться в комбинации с одним или большим количеством активных веществ, которые показаны при лечении или профилактике сердечно-сосудистых заболеваний или осложнений (например, основных сердечно-сосудистых осложнений).

Кроме того, необязательно в дополнение, определенный ингибитор ДПП-4 в соответствии с этим изобретением может применяться в комбинации с одним или большим количеством антиагрегантных средств, таких как, например, (низкодозированный) аспирин (ацетилсалicyловая кислота), селективный ЦОГ-2 или неселективный ингибитор ЦОГ-1 /ЦОГ-2, или ингибитор АДФ-рецептора, такой как тиено-пиридин (например, клопидогрел или празугрел), элиногрел или тикагрелор, или антагонист рецептора тромбина, такой как ворапаксар.

Тем не менее, более того, необязательно в дополнение, определенный ингибитор ДПП-4 в соответ-

ствии с этим изобретением может применяться в комбинации с одним или большим количеством антикоагулянтов, таких как, например, гепарин, кумарин (такой как варфарин или фенпрокумон), пентасахаридный ингибитор фактора Xa (например, фондапаринукс), или прямой ингибитор тромбина (такой как, например, дабигатран), или ингибитор фактора Xa (такой как, например, ривароксабан или апиксабан, или эдосабан, или отамисабан).

Тем не менее, более того, необязательно в дополнение, определенный ингибитор ДПП-4 в соответствии с этим изобретением может применяться в комбинации с одним или большим количеством веществ для лечения сердечной недостаточности (таких как, например, упомянутые в WO 2007/128761).

Настоящее изобретение не должно ограничиваться в объеме конкретными вариантами осуществления, описанными здесь. Различные модификации изобретения в дополнение к тем, которые описаны здесь, могут быть очевидными для специалистов в данной области техники, исходя из настоящего описания. Предполагается, что такие модификации подпадают под объем приложенной формулы изобретения.

Все заявки на получение патента, процитированные здесь, включены таким образом посредством ссылок во всей их полноте.

Уменьшение повреждения подоцитов. Экспрессия подокаликсина как маркера целостности подоцитов.

Экспрессию подокаликсина анализировали посредством иммуногистохимии с применением подокаликсин-специфического антитела. Срезы почек самцов диабетических db/db мышей (возраст 10 недель в начале исследования, и которых лечили на протяжении 3 месяцев) анализировали в следующих группах:

Диабетический контроль (n=10), линаглиптин 3 мг/кг (n=8), эналаприл 20 мг/кг (n=10) и гетерозиготные мыши контрольной группы (n=8).

Все оценки интенсивности окрашивания клубочков выполняли при приближённой оценке двумя разными специалистами в области патологии почек, для которых микроскопические исследования были замаскированными.

Предварительно заданный градиент шкалы оценки составлял 0, 1, 2 и 3. При этом 0 означает отсутствие экспрессии, и при этом 3 означает наибольшую экспрессию. Средние значения группы сравнивали с непараметрическим критерием. Значения Р менее чем 0,05 считались существенными.

На фигуре показана экспрессия подокаликсина в качестве маркера для целостности подоцитов у диабетических db/db мышей, которых лечили линаглиптином, эналаприлом или плацебо, и у здоровых мышей контрольной группы.

Указанное исследование db/db мышей осуществляется для подтверждения концепции (краткое описание см. ниже) о том, что ингибирование ДПП-4 может предложить новый терапевтический подход для лечения протеинурических заболеваний, связанных с повреждением подоцитов. Указанное исследование ясно демонстрирует, что ингибитор ДПП-4 линаглиптин значительно снижает повреждение подоцитов в глюкозе в сыворотке крови у db/db мышей, независимым образом (см. фигуру). Повреждение подоцитов определяют посредством окрашивания подокаликсина. Подокаликсин, сиалогликопротеин, считается основным составляющим гликокаликса подоцитов. Он является членом CD34-семейства трансмембранных сиаломуцина. Он покрывает вторичные отростки типа ножек подоцитов. Он является отрицательно заряженным и, таким образом, удерживает соседние отростки типа ножек отдельно друг от друга, поддерживая таким образом щели фильтрации мочи открытыми. Указанная функция, кроме того, подтверждается с помощью исследований мышей с выключенным геном, которые выявили его существенную роль в морфогенезе подоцитов.

Нефропротективное действие линаглиптина. Защита подоцитов.

Диабетическая нефропатия представляет собой основную причину терминальной стадии почечной недостаточности. Указанное исследование устанавливает действие линаглиптина на диабетическую нефропатию в серьёзных случаях инсулин-резистентных db/db мышей старшего возраста в качестве модели для диабетической нефропатии. Самцов диабетических db/db мышей (10 недель) разделяли на три группы и лечили на протяжении 12 недель с применением плацебо (n=10), линаглиптина 3 мг/кг/день (n=8), или ингибитора аngiotензин-превращающего фермента (АПФ) эналаприла 20 мг/кг/день (n=10). Гетерозиготных db/+ мышей лечили с применением плацебо в качестве контрольной группы (n=8). Уровни глюкозы, триглицеридов, инсулина, сустатина С и креатинина анализировали в образцах сыворотки крови и мочи в начале и ежемесячно после этого. Периодически отслеживали массу тела, выделение альбумина с мочой и ПТТГ (пероральный тест толерантности к глюкозе).

В конце исследования оценивали гистологию почек (гломерулосклероз, тубулоинтерстициальный фиброз) и экспрессию сиалогликопротеина-подокаликсина (маркера целостности подоцитов в клубочках, маркера клубочкового повреждения), рецептора глюкагон-подобного пептида 1 (ГПП-1Р), альфа-гладкомушечного актина и коллагена I типа.

Результаты.

На 22 неделю db/db мыши показали значительно (p<0,01) более высокие уровни глюкозы в плазме натощак, инсулина, и триглицеридов, а также повышенную массу тела по сравнению со здоровыми db/+ мышами. Линаглиптин и эналаприл имели ограниченные действия на уровень глюкозы натощак или на постпрандимальный уровень глюкозы. Тем не менее анализ гистологии показал, что тубулоинтерстициальный фиброз и увеличение мезангимального матрикса в клубочках были уменьшены почти до кон-

трольных уровней в обеих группах лечения, по сравнению с диабетической группой плацебо ( $p<0,05$  для обеих). Скорости выделения альбумина с мочой и тубулоинтерстициальный фиброз были значительно уменьшены у  $db/db$  мышей, которых лечили с применением линаглиптина, по сравнению с теми, которых лечили с применением эналаприла (для обеих групп  $p<0,05$ ).

Экспрессия подокаликсина у  $db/db$  мышей, которых лечили плацебо, была значительно меньше по сравнению с  $db/+$  контрольной группой ( $1,59\pm0,2$  по сравнению с  $2,65\pm0,1$ ;  $p<0,001$ ). Мыши, которых лечили с применением линаглиптина и эналаприла, имели значительно более высокую экспрессию подокаликсина по сравнению с диабетическими мышами ( $2,3\pm0,2$  и  $2,4\pm0,2$  соответственно;  $p<0,05$  для обеих групп).

Также в почках определяли профиль экспрессии  $\alpha$ -гладкомышечного актина в качестве маркера повреждения мезангимальных клеток. Лечение линаглиптином нормализовало экспрессию  $\alpha$ -гладкомышечно-актин-положительных миофибробластов в интерстициальной ткани и клубочках почек диабетических  $db/db$  мышей. Подобные результаты были получены для отложения коллагена I типа.

Иммуногистохимическое окрашивания срезов почек выявило уменьшение экспрессии ГПП-1R в кортикальных клубочках  $db/db$  мышей ( $1,67\pm0,07$ ) по сравнению со здоровыми мышами контрольной группы ( $2,15\pm0,1$ ;  $P<0,01$ ). Лечение линаглиптином значительно повышает экспрессию ГПП-1R в клубочках  $db/db$  мышей ( $1,90\pm0,04$ ;  $P<0,05$ ) по сравнению с диабетическими  $db/db$  мышами, которых лечили плацебо.

В заключение, указанное исследование предполагает, что линаглиптин защищает подоциты от повреждения и по этой причине может быть эффективным в лечении, профилактике или откладывании прогрессирования диабетической нефропатии, независимо от его действия на гомеостаз глюкозы. Кроме того, указанное исследование предполагает, что линаглиптин является полезным для лечения, профилактики или откладывания прогрессирования гломерулосклероза и/или тубулоинтерстициального фиброза, или клубочкового и/или тубулоинтерстициального повреждения. Кроме того, указанное исследование предполагает, что линаглиптин является полезным для защиты почек в результате ингибирования повреждения подоцитов и преобразования миофибробластов (снижение экспрессии  $\alpha$ -ГМА).

Нефропротективное действие линаглиптина в указанной модели, по всей видимости, является эффективным в качестве лечения с применением ингибитора АПФ, существующим общепринятым методом лечения диабетической нефропатии.

Линаглиптин, предназначенный для применения с целью снижения альбуминурии, в дополнение к рекомендуемому стандартному лечению диабетической нефропатии.

Несмотря на оптимальную терапию, люди, страдающие диабетом 2 типа (Д2Т) остаются под действием высокого риска повреждения почек, которое проявляется как альбуминурия, и много случаев развития прогрессирующей почечной недостаточности. Кроме того, несмотря на оптимальную терапию с применением ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), пациенты с сахарным диабетом 2 типа (СД2Т) остаются под действием повышенного риска прогрессирующей почечной недостаточности и сердечно-сосудистого заболевания, для которого альбуминурия стала прогностическим биомаркером. Линаглиптин, ингибитор ДПП-4, ранее продемонстрировал подтверждение снижение альбумина у мышей, в дополнение к телмисартану. Авторы изобретения объясняют клиническое действие линаглиптина на альбуминурию у Д2Т пациентов диабетической нефропатией на ранней стадии. Четыре рандомизированных, в условиях двойной анонимности, на протяжении 24 недель, с контролем по плацебо, исследования линаглиптина (5 мг ежедневно) при отсутствии, с применением моно- или двойной пероральной глюкозоснижающей базовой терапии (такой как, например, монотерапия линаглиптином, линаглиптином дополнительно к метформину или линаглиптином дополнительно к метформину и одновременно сульфонилмочевине, или линаглиптином и одновременно метформином в рамках начальной комбинированной терапии) предоставляли данные относительно соотношения альбумина к креатинину (UACR) в моче, и их объединяли с целью анализа ( $n=2472$ ). Участников включали в указанный анализ, если они имели:

- I)  $30 \leq \text{UACR} \leq 3000$  мг/г креатинину;
- II) стабильное лечение с применением ингибиторов АПФ/БРА  $\geq 4$  недель, как предшествующих, так и во время исследования; и
- III)  $\text{pCKF} > 30$  мл/мин/1,73  $\text{m}^2$ .

Итоговый показатель представлял собой процентное изменение геометрического среднего UACR. В указанном анализе 492 (19,9%) пациента соответствовали пороговым значениям UACR и pCKF, 46% которых получали стабильную АПФ/БРА терапию (линаглиптин  $n=168$ ; плацебо  $n=59$ ). Средний исходный уровень А1С и медиана UACR составляли 8,2% по сравнению с 8,5% и 76 по сравнению с 78 мг/г креатинина для линаглиптина- и плацебо-группы соответственно. После 24 недель плацебо-уточнённые изменения А1С и ГПН составляли -0,71% и -26 мг/дл, соответственно (оба  $p<0,0001$ ). Линаглиптин значительно снижал регулируемый UACR на 33% (95% ДИ от 22 до 42%;  $p<0,05$ ) с разницей между группой по сравнению с плацебо -29% (-3 - -48%;  $p<0,05$ ). В основном функция почек и артериальное давление были неизменными, несмотря на то, что большее число пациентов, получавших плацебо, получали новые

антигипертензивные лекарственные средства (17% по сравнению с 11% получавших линаглиптин). Исследования на чувствительность у пациентов, которых ранее не лечили с применением блокады РАС (n=265), выявили подобные результаты. Линаглиптин может иметь нефропротективные свойства, помимо глюкозоснижающего действия. Указанное протективное действие может быть независимым от расы. Линаглиптин может быть полезным для лечения или снижения альбуминурии в дополнение к стандарту лечения ингибирированием ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) или блокатором рецептора ангиотензина II (БРА) у СД2Т пациентов на ранней стадии диабетической нефропатии.

Линаглиптин, предназначенный для применения в лечении альбуминурии у пациентов, страдающих диабетом 2 типа и диабетической нефропатией.

#### Предпосылки и цели.

Сахарный диабет стал наиболее распространённой единственной причиной терминальной стадии почечной недостаточности, и при этом у высокой пропорции субъектов, страдающих диабетом 2 типа (Д2Т), выявляют наличие микроальбуминурии и явной нефропатии вскоре после диагноза диабета. Линаглиптин, ингибитор ДГП-4, ранее продемонстрировал гликемическую эффективность и безопасность у Д2Т пациентов на запущенных стадиях заболевания почек. При этом сообщают о клиническом действии линаглиптина на альбуминурию у Д2Т пациентов на ранней стадии диабетической нефропатии.

#### Материалы и способы.

Семь рандомизированных, в условиях двойной анонимности, с контролем по плацебо, исследований (продолжительностью 24-52 недели) линаглиптина (5 мг ежедневно) в качестве монотерапии или дополнительной терапии к различным глюкозоснижающим базовым терапиям предоставляли данные относительно соотношения альбумина к креатинину (UACR) в моче, и они соответствовали критериям указанного исследования (n=4113). Данные после 24 недель лечения обрабатывали таким образом, чтобы их сгруппировать, и определяли две выборки: 1) Диабетическая нефропатия на ранних стадиях Д2Т (с и без пероральной глюкозоснижающей базовой терапии, такой как, например, монотерапия линаглиптином, линаглиптином дополнительно к метформину или линаглиптином дополнительно к метформину и одновременно сульфонилмочевине, или линаглиптином и одновременно метформином в рамках начальной комбинированной терапии): участников четырёх 24-недельных базовых исследований III фазы, если они имели стойкую альбуминурию, такую как  $30 \leq \text{UACR} \leq 3000 \text{ мг/г}$  ( $\text{pCKF} > 30 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ ), и стабильное лечение с применением ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (МАПФ) или блокатора рецептора ангиотензина II (БРА) на исходном уровне (текущее лечение с применением иАПФ или БРА); 2) Диабетическая нефропатия у пожилых пациентов (различные глюкозоснижающие базовые терапии, включая инсулин, такие как, например, монотерапия линаглиптином, линаглиптином дополнительно к метформину, или линаглиптином дополнительно к метформину и одновременно сульфонилмочевине, или линаглиптином и одновременно метформином в рамках начальной комбинированной терапии, или линаглиптином в комбинации с базальным инсулином): пациенты из всех семи исследований, отвечающие UACR-критерию  $30 \leq \text{UACR} \leq 3000 \text{ мг/г}$  ( $\text{pCKF} > 30 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ ) и находящиеся в возрасте  $\geq 65$  лет (с или без текущего лечения с применением иАПФ или БРА). Итоговый показатель в обеих выборках представлял собой процентное изменение геометрического среднего UACR после 24 недель.

#### Результаты.

Для выборки #1, 492 из 2472 пациентов соответствовали критерию UACR, 46% из которых получали стабильную терапию иАПФ/БРА (линаглиптин, n=168; плацебо, n=59). Для выборки #2, 1331 пациент находился в возрасте  $\leq 65$  лет, 377 из которых (28%) соответствовали критерию UACR (линаглиптин, n=232; плацебо, n=145). Средний исходный уровень HbA1c и медиана UACR составляли 8,3 и 76 мг/г в целом по выборке #1, а также 8,1% (общее), 77 мг/г (линаглиптин) и 86 мг/г (плацебо) для выборки #2. В выборке 1, плацебо-уточнённые изменения HbA1c и глюкозы натощак в плазме в крови составляли -0,71% и -1,4 ммоль/л (-26 мг/дл) соответственно (оба  $P < 0,0001$ ). Линаглиптин значительно снижал регулируемый UACR на 33% (95% ДИ: 22%, 42%;  $P < 0,05$ ) с разницей между группой, в сравнении с плацебо -29% (95% ДИ: -3%, -48%;  $P < 0,05$ ). В выборке 2, линаглиптин также значительно снижал регулируемый UACR на 30% (95% ДИ: 13%, 43%;  $P < 0,05$ ) с тенденцией к снижению по сравнению с плацебо -25% (95% ДИ: -47%, +6%). Во всех семи исследованиях артериальное давление и функции почек были не затронуты в клинически значимой степени посредством любого лечения.

#### Выводы.

Во время исследований до 52 недель линаглиптин снижал альбуминурию сверх того, что можно было ожидать в результате его глюкозоснижающего действия. Наблюдались более быстрые изменения альбуминурии (например, в основном эффект в отношении UACR возникал уже через 12 недель лечения), чем могло ожидаться на основании морфологических изменений. Снижение альбуминурии предполагает длительное почечное преимущество.

Кроме того, линаглиптин (5 мг ежедневно) снижает (микро)альбуминурию у подверженных диабетической нефропатии пациентов (с или без дополнительной стандартной базовой терапии, такой как, например, с применением иАПФ или БРА), которые находятся в возрасте  $\geq 65$  лет, которые обычно имеют более длительный диабет ( $> 5$  лет), нарушение функции почек (такое как лёгкое

(60-<90 рСКФ мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) или среднее (30-<60 рСКФ мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) нарушение функции почек) и/или более высокий исходный уровень UACR (такой как на запущенных стадиях микро- или макроальбуминурии).

В некоторых случаях диабетическая нефропатия пациентов, которые подвергаются терапии в соответствии с этим изобретением, может возникать после противогипертензивной и/или гиполипидемической медикаментозной терапии на исходном уровне, например, у пациентов, подвергающихся (текущей) терапии с применением ингибитора АПФ, БРА, бета-блокатора, антагонистом кальция или диуретического средства, или их комбинации, и/или у пациентов, подвергающихся (текущей) терапии с применением фибрата, ниацина или статина, или их комбинации.

Почечная безопасность и результаты лечения линаглиптином.

Мета-анализ у 5466 пациентов, страдающих диабетом 2 типа.

Длительный гликемический контроль у диабетических больных связан с понижением риска почечных микрососудистых осложнений. Линаглиптин показал нефропротективной действия на животных моделях и значительное снижение альбуминурии у страдающих диабетом 2 типа (Д2Т), связанным с нефропатией. Поскольку указанные эффекты были независимыми от кратковременных гликемических улучшений, то предположили, что линаглиптин может иметь нефропротективное действие. Целью указанного исследования была оценка почечной безопасности/результатов лечения линаглиптином на 3 фазе, рандомизированных, в условиях двойной анонимности, с контролем по плацебо исследованиях ( $\geq 12$  недель). Предварительно определенные осложнения из 13 исследований анализировали с применением комплексного основного критерия оценки: новое начало/возникновение а) микро- (первое установленное UACR  $\geq 30$  мг/г) или б) макро- (первое установленное UACR  $\geq 300$  мг/г) альбуминурии, в) ХБП (креатинин в сыворотке крови повышен  $\geq 250$  мкмоль/л), г) ухудшения ХБП (потеря рСКФ  $>50\%$  по сравнению с исходным уровнем), д) острой почечной недостаточности (ОПН, стандартизованный MedDRA-опросник) и е) смертности (в любом случае). Из 5466 включенных пациентов (среднее значение исходного уровня HbA1c: 8,2% и рСКФ: 91,4 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) 3505 получали линаглиптин 5 мг ежедневно и 1961 плацебо; общее воздействие (человеко-лет) составляло 1756 и 1057 соответственно. Осложнения возникли у 448 (12,8%) пациентов, которые получали линаглиптин, по сравнению с 306 (15,6%) в случае плацебо. Отношение рисков (ОР) для комплексного итогового показателя для линаглиптина, по сравнению с плацебо, составляло 0,84 (95% ДИ 0,72 - 0,97,  $p < 0,05$ ), и незначительно менялось в зависимости от расы, но было снижено у пациентов  $< 65$  по сравнению с  $> 65$  лет (ОР: 0,77 и 1,04 соответственно). Р3 последовательно уменьшались для индивидуальных почечных итоговых показателей: микро- (-15%) и макроальбуминурия (-12%), новое начало (-56%) или ухудшение ХБП (-24%), ОПН (-7%), и смерть (-23%). В указанном большом мета-анализе почечная безопасность и результаты были значительно улучшены у пациентов с Д2Т, которых лечили с применением линаглиптина (5 мг/день, например, один раз в день; например, в качестве монотерапии или в комбинации с другими противодиабетическими средствами (например, метформином, сульфонилмочевиной, инсулином, метформином одновременно с сульфонилмочевиной, метформином одновременно с инсулином), у пациентов с недостаточно контролированным диабетом 2 типа). Указанные данные подтверждают прямое нефропротективное действие линаглиптина. Линаглиптин может быть полезным для профилактики, снижения или откладывания начала или замедления прогрессирования микро- или макроальбуминурии, начала хронической болезни почек (ХБП), ухудшения ХБП, начала острой почечной недостаточности и/или смерти. Таким образом, линаглиптин может быть полезным для профилактики, снижения риска или откладывания начала или замедления прогрессирования почечного патологического нарушения и/или смертности, предпочтительно у пациентов, страдающих СД2Т. В частности, линаглиптин может быть полезным для профилактики, снижения риска или откладывания начала/возникновения или замедления прогрессирования ХБП, предпочтительно у пациентов, страдающих СД2Т.

В некоторых случаях (входящие в группу риска) пациенты (в частности, страдающие диабетом 2 типа пациенты), которые подвергаются действию защиты почек или снижения риска в соответствии с этим изобретением (например, профилактика, снижение или откладывание начала или прогрессирования микро- или макроальбуминурии, начала хронической болезни почек (ХБП), ухудшения ХБП, начала острой почечной недостаточности и/или смерти), могут иметь почечное/сердечно-сосудистое заболевание в анамнезе и/или медикаментозную терапию (необязательно в дополнение к противодиабетической медикаментозной терапии), например, страдать от диабетической нефропатии, микрососудистого заболевания (например, ишемическая болезнь сердца, заболевание периферических артерий, церебрально-сосудистое заболевание, гипертензия), микрососудистого заболевания (например, диабетическая нефропатия, нейропатия, ретинопатия), ишемической болезни сердца, церебрально-сосудистого заболевания, заболевания периферических артерий, гипертензии, быть бывшим курильщиком или настоящим курильщиком, и/или подвергаться применению ацетилсалициловой кислоты, противогипертензивных средств и/или гиполипидемических средств, например, подвергаться (текущей) терапии с применением ацетилсалициловой кислоты, ингибитора АПФ, БРА, бета-блокатора, антагониста кальция или диуретического средства или их комбинации и/или подвергаться (текущей) терапии с применением фибрата, ниацина или ста-

тина или их комбинации.

В некоторых дополнительных случаях (входящие в группу риска) пациенты (в частности, страдающие диабетом 2 типа пациенты), которые подвергаются действию защите почек или снижения риска в соответствии с этим изобретением (например, профилактика, снижение или откладывание начала или прогрессирования микро- или макроальбуминурии, начала хронической болезни почек (ХБП), ухудшения ХБП, начала острой почечной недостаточности и/или смерти), могут представлять собой пациентов с повышенным риском почечных осложнений (таких как, например, пациенты с  $\text{pCKF} < 60 \text{ мл/мин}$  или, в частности,  $< 30 \text{ мл/мин на } 1,73 \text{ м}^2$ ), микро- или макроальбуминурии, и/или пожилых пациентов (таких как, например, пациенты  $> 70$  лет).

### Примеры

Для более полного понимания указанного изобретения используются следующие примеры. Исходя из этих примеров могут быть очевидными дополнительные варианты осуществления, характеристики или аспекты настоящего изобретения. Примеры служат для иллюстрации, в качестве примера, принципов изобретения, не ограничивая его.

Лечение пациентов, страдающих сахарным диабетом 2 типа, с высоким риском сердечно-сосудистых и почечных микрососудистых заболеваний.

Длительное воздействие лечения с применением линаглиптина в соответствующих популяциях пациентов, страдающих сахарным диабетом 2 типа (например, у пациентов с высоким сосудистым риском), на сердечно-сосудистую и почечную (микрососудистую) безопасность, патологическое нарушение и/или смертность и соответствующие параметры эффективности (например,  $\text{HbA1c}$ , уровень глюкозы в плазме крови натощак, устойчивость лечения), может быть установлено следующим образом.

Пациента, страдающего диабетом 2 типа с недостаточным гликемическим контролем (не подвергшегося терапии ингибитором ДПП-4, или предварительно лечившегося с применением любого противодиабетического базового лекарственного средства, за исключением лечения с применением агонистов рецепторов ГПП-1, ингибиторов ДПП-4 или ингибиторов SGLT-2, если  $\geq$  на протяжении последовательных 7 дней, например, имел 6,5-10%  $\text{HbA1c}$ ), а также с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, например, определяемым посредством

альбуминурии (микро или макро) и предшествующего макрососудистого заболевания: например, как определено в соответствии с патологическим состоянием I, как указано ниже; и/или

нарушеннной функции почек: например, как определено в соответствии с Патологическим состоянием II, как указано ниже.

#### Патологическое состояние I:

альбуминурия (такая как, например, с соотношением альбумина к креатинину в моче (UACR)  $\geq 30 \text{ мг/г}$  креатинина или  $\geq 30 \text{ мг/л}$  (1 мг альбумина на 1 л мочи), или  $\geq 30 \text{ мкг/мин}$  (1 мкг альбумина в минуту) или  $\geq 30 \text{ мг/24 ч}$  (1 мг альбумина за 24 ч)) и

предшествующее макрососудистое заболевание, такое как, например, определяется как одно или более из (а)-(е):

а) предшествующий инфаркт миокарда (например,  $> 2$  месяцев);

б) запущенная ишемическая болезнь сердца, такая как, например, определено посредством: любого из следующего:

$\geq 50\%$  сужения диаметра просвета в 2 или большем количестве крупных коронарных артерий (например, LAD (левой передней нисходящей), CX (огибающей) или RCA (правой коронарной артерии)), по результатам коронароангиографии или КТ-ангиографии,

главный ствол левой коронарной артерии с  $\geq 50\%$  сужением диаметра просвета,

предыдущая чреспокожная или хирургическая реваскуляризация  $\geq 2$  крупных коронарных артерий (например,  $\geq 2$  месяцев),

комбинация предыдущей чреспокожной или хирургической реваскуляризации, например, 1 основной коронарной артерии (например,  $\geq 2$  месяцев) и  $\geq 50\%$  сужения диаметра просвета по меньшей мере 1 дополнительной крупной коронарной артерии, по результатам коронароангиографии или КТ-ангиографии;

в) высокий риск однососудистой ишемической болезни сердца, такой как, например, определяется как наличие  $\geq 50\%$  сужения диаметра просвета одной крупной коронарной артерии (например, по результатам коронароангиографии или КТ-ангиографии у пациентов, у которых не была проведена реваскуляризация), и по меньшей мере одного из следующего:

положительный неинвазивный стресс-тест, такой как, например, подтверждённый посредством любого из:

положительный ЭКГ-тест на переносимость физической нагрузки у пациентов без блокады левой ножки пучка Гиса, синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта, гипертрофия левого желудочка с нарушением реполяризации, или навязанный ритм желудочка, предсердная фибрилляция в случае аномальных ST-T сегментов,

положительная стресс-эхокардиограмма, которая показывает индуцированные региональные нарушения систолического движения стенок,

положительный ядерный стресс-тест с оценкой перфузии миокарда, который показывает стресс-индуцированное обратимое нарушение перфузии,

пациент, выписанный из больницы с точно установленным диагнозом нестабильной стенокардии (например, ≥2-12 месяцев);

г) предшествующий ишемический или геморрагический инсульт (например, >3 месяцев);

д) наличие заболевания сонных артерий (например, с клиническими симптомами или без), например, точно установленного посредством любого из:

методы визуализации по меньшей мере с одним поражением, которое оценивается как ≥50% сужения диаметра просвета,

предыдущая чрескожная или хирургическая реваскуляризация сонной артерии;

е) наличие заболевания периферических артерий, например, точно установленное посредством любого из:

предшествующая ангиопластика артерий конечности, стентирование или хирургическая операция шунтирования,

предшествующая ампутация конечности или стопы вследствие макрососудистой недостаточности,

ангиографическое подтверждение стеноза периферических артерий ≥50% сужения диаметра просвета по меньшей мере в одной артерии конечности (например, оценка периферических артерий: общей подвздошной артерии, внутренней подвздошной артерии, внешней подвздошной артерии, бедренной артерии, подколенной артерии).

Патологическое состояние II:

нарушенная почечная функция (например, с или без СС сопутствующих заболеваний), такая как, например, определяется посредством

нарушенной почечной функции (например, как определяют посредством формулы MDRD) с расчётной скоростью клубочковой фильтрации (pСКФ) 15-45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> с любым соотношением альбумина к креатинину в моче (UACR) и/или

нарушенной почечной функции (например, как определяют посредством формулы MDRD) с расчётной скоростью клубочковой фильтрации (pСКФ) ≥45-75 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> с соотношением альбумина к креатинину в моче (UACR)

>200 мг/г креатинина или >200 мг/л (1 мг альбумина на 1 л мочи) или

>200 мкг/мин (1 мкг альбумина в минуту) или >200 мг/24 ч (1 мг альбумина за 24 ч);

подвергали лечению на протяжении длительного периода времени (например, на протяжении 4-5 лет или предпочтительно по меньшей мере на протяжении 48 месяцев) с применением линаглиптина (предпочтительно 5 мг в день, который принимали перорально, предпочтительно в виде таблетки, необязательно в комбинации с одним или большим количеством других активных веществ, например, таких как те, которые описаны здесь), и сравнивали с пациентами, которых подвергали лечению с применением плацебо (в качестве дополнительной терапии в дополнение к стандарту лечения).

Подтверждение терапевтического успеха по сравнению с пациентами, которых лечили с применением плацебо, можно выразить в качестве или преимуществе по сравнению с плацебо, например, в (более длительном) времени до первого возникновения кардио- или церебрально-сосудистых осложнений, например, времени до первого возникновения чего-либо из следующих составляющих комплексного итогового показателя СС осложнения: смерть по причине сердечно-сосудистой патологии (включая фатальный инсульт, фатальный инфаркт миокарда и внезапную смерть), нефатальный инфаркт миокарда (исключая бессимптомный инфаркт миокарда), нефатальный инсульт, а также (необязательная) госпитализация, например, по поводу нестабильной стенокардии; и/или в (более длительном) времени до первого возникновения почечных микрососудистых осложнений, например, времени до первого возникновения чего-либо из следующих составляющих комплексного итогового показателя почечного осложнения: смерть по причине заболевания почек, устойчивая терминальная стадия почечной недостаточности, а также устойчивое уменьшение на 50% или более рСКФ.

Дополнительный терапевтический успех может быть выражен в (более меньшем) количестве или в (более длительном) времени до первого возникновения чего-либо из: смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, (не)-фатального инфаркта миокарда, бессимптомного ИМ, (не)-фатального инсульта, госпитализации по поводу нестабильной стенокардии, госпитализации по поводу реваскуляризации венечных артерий, госпитализации по поводу реваскуляризации периферических сосудов, госпитализации по поводу застойной сердечной недостаточности, всех причин смертности, смерти по причине заболевания почек, устойчивой терминальной стадии почечной недостаточности, потери рСКФ, нового возникновения макроальбуминурии, прогрессирования альбуминурии, прогрессирования ХБП, необходимости в терапии против ретинопатии; или в улучшении альбуминурии, функции почек, ХБП; или в улучшение когнитивной функции или в профилактике/защите от ускоренного снижения когнитивных способностей.

Когнитивные функции могут оцениваться посредством стандартизованных тестов как мера когнитивного функционирования, например, посредством применения краткой шкалы оценки психического

статуса (MMSE), теста на зрительно-моторную координацию (TMT) и/или теста на беглость речи (VFT).

Дополнительный терапевтический успех (по сравнению с плацебо) может быть выражен в более высоком изменении HbA1c и/или ГПН от исходного уровня.

Кроме того, дополнительный терапевтический успех может быть выражен в более высокой пропорции пациентов от начала исследования к концу исследования, поддерживающих гликемический контроль (например, HbA1c </=7%).

Кроме того, дополнительный терапевтический успех может быть выражен в более высокой пропорции пациентов от начала исследования к концу исследования, поддерживающих гликемический контроль без необходимости в дополнительном противодиабетическом лекарственном средстве (во время лечения) для получения HbA1c </=7%.

Кроме того, дополнительный терапевтический успех может быть выражен в уменьшении пропорции пациентов, которые во время исследования лечения начинали применять инсулин или лечились с применением инсулина, или в снижении дозы инсулина, которую применяли.

Кроме того, дополнительный терапевтический успех может быть выражен в более меньших изменениях массы тела от исходного уровня, или в более высокой пропорции пациентов с ≤2% набора лишнего веса, или в более низкой пропорции пациентов с ≥2% набора лишнего веса на конец исследования.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение линаглиптина или его фармацевтически приемлемой соли в терапии пациентов, страдающих диабетом 2 типа, имеющих или входящих в группу риска сердечно-сосудистого и/или почечного микрососудистого заболевания, где пациенты имеют

как альбуминурию, так и предшествующее макрососудистое заболевание и/или

лёгкое или среднее нарушение функции почек с макроальбуминурией либо среднее или серьёзное нарушение функции почек с или без какой-либо альбуминурии,

где линаглиптин вводят в количестве 5 мг в день в течение по меньшей мере ≥2 лет.

2. Применение по п.1, где пациенты представляют собой пациентов с высоким сосудистым риском.

3. Применение по п.1, где альбуминурия представляет собой микро- или макроальбуминурию.

4. Применение по п.1, где предшествующее макрососудистое заболевание представляет собой кардио- или церебрально-сосудистое заболевание, предпочтительно инфаркт миокарда, ишемическую болезнь сердца, ишемический или геморрагический инсульт, заболевание сонных артерий и/или заболевание периферических артерий.

5. Применение по п.1, где лёгкое или среднее нарушение функции почек с макроальбуминурией представляет собой хроническую болезнь почек (ХБП) 1, 2 или 3 стадий, такая как ХБП 1, 2 стадии (лёгкое нарушение) или стадии 3а (нарушение от лёгкого до среднего), предпочтительно с рСКФ ≥45-75 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, с макроальбуминурией.

6. Применение по п.1, где среднее или серьёзное нарушение функции почек с или без какой-либо альбуминурии представляет собой хроническую болезнь почек (ХБП) 3 или 4 стадии, такая как ХБП стадии 3b (нарушение от среднего до серьёзного) или 4 стадии (серьёзное нарушение), предпочтительно с рСКФ 15-45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, с или без какой-либо альбуминурии.

7. Применение линаглиптина по п.1, где терапия дополнительно включает

профилактику, защиту от, снижение риска и/или откладывание возникновения кардио- или церебрально-сосудистого заболевания или события, выбранного из группы, состоящей из сердечно-сосудистой (СС) смерти, такой как фатальный инсульт, фатальный инфаркт миокарда, фатальная сердечная недостаточность, кардиогенный шок и/или внезапная смерть; нефатального инсульта, такого как геморрагический или негеморрагический; и нефатального инфаркта миокарда (ИМ) и, необязательно, госпитализации, такой как по поводу нестабильной стенокардии, стабильной стенокардии, транзиторной ишемической атаки; процедур реваскуляризации венечных артерий, реваскуляризации периферических сосудов или застойной сердечной недостаточности; и/или

профилактику, защиту от, снижение риска, откладывание прогрессирования и/или откладывание возникновения почечного микрососудистого заболевания, выбранного из группы, состоящей из альбуминурии, такой как микро- или макроальбуминурия, хронической болезни почек (ХБП), нарушения функции почек, смерти от заболевания почек, терминальной стадии почечной недостаточности и снижения расчётной скорости клубочковой фильтрации рСКФ >50% от исходного уровня.

8. Применение линаглиптина по пп.1-7, где терапия включает комбинированный способ

профилактики кардио- или церебрально-сосудистого заболевания или события, выбранного из смерти по причине сердечно-сосудистой (СС) патологии, такой как фатальный инсульт, фатальный инфаркт миокарда, и внезапной смерти, нефатального инсульта, нефатального инфаркта миокарда (ИМ) и, необязательно, госпитализации по поводу нестабильной стенокардии; и

профилактики почечного микрососудистого заболевания или события, выбранного из смерти от заболевания почек, терминальной стадии почечной недостаточности и снижения расчётной скорости клубочковой фильтрации рСКФ ≥50% от исходного уровня.

9. Применение линаглиптина по любому из пп.1-8, где терапия включает лечение сахарного диабета 2 типа, и/или диабетической нефропатии, и/или (микро- или макро-) альбуминурии.

10. Применение линаглиптина по любому из пп.1-9, где пациенты имеют:

(I) микро- или макроальбуминурию, предпочтительно с соотношением альбумина к креатинину в моче (UACR)  $\geq 30$  мг/г креатинина, или  $\geq 30$  мг/л (1 мг альбумина на 1 л мочи), или  $\geq 30$  мкг/мин (1 мкг альбумина в минуту), или  $\geq 30$  мг/24 ч (1 мг альбумина за 24 ч)), и предшествующее макрососудистое заболевание, которое определяется как одно или более из (а)-(е):

- а) предшествующий инфаркт миокарда,
- б) запущенная ишемическая болезнь сердца,
- в) высокий риск однососудистой ишемической болезни сердца,
- г) предшествующий ишемический или геморрагический инсульт,
- д) наличие заболевания сонных артерий,
- е) наличие заболевания периферических артерий; и/или

(II) нарушение функции почек с или без сердечно-сосудистых сопутствующих заболеваний, которое определяется как

нарушение функции почек с рСКФ 15-45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> с любым соотношением альбумина к креатинину в моче (UACR) или

нарушение функции почек с рСКФ  $\geq 45$ -75 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> с соотношением альбумина к креатинину в моче (UACR)  $>200$  мг/г, или  $>200$  мг альбумина на 1 л мочи, или  $>200$  мкг альбумина в минуту, или  $>200$  мг альбумина за 24 ч.

11. Применение линаглиптина по любому из предшествующих пунктов, где линаглиптин применяют в комбинации с одним или большим количеством других активных веществ, для применения по любому из пп.1-10, где одно или большее количество других активных веществ выбирают из других противодиабетических средств, активных веществ, которые снижают уровень сахара в крови, активных веществ, которые снижают уровень липидов в крови, активных веществ, которые повышают уровень ЛВП в крови, активных веществ, которые снижают артериальное давление, активных веществ, которые показаны при лечении атеросклероза или ожирения, и/или активных веществ, которые показаны при лечении или профилактике основных сердечно-сосудистых событий, и/или антиагрегантных средств, и/или антикоагулянтов, в особенности, где одно или большее количество других активных веществ выбирают из других противодиабетических средств и/или противогипертензивных средств, в особенности, где другие активные вещества включают противодиабетические средства, выбранные из метформина, сульфонилмочевин и инсулинов, диуретического средства, ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и/или блокатора рецептора ангиотензина II (БРА), предпочтительно телмисартана.

12. Применение линаглиптина по любому из пп.1-11, где пациенты представляют собой страдающих диабетом 2 типа пациентов, которые не подвергались ранее терапии или предварительно лечились с применением одного или большего количества традиционных противодиабетических средств, выбранных из метформина, сульфонилмочевин и инсулинов, предпочтительно пациенты с недостаточным гликемическим контролем вследствие одной лишь диеты и физических нагрузок или пациенты с недостаточным гликемическим контролем вследствие диеты и физических нагрузок, несмотря на предшествующее лечение с применением одного или большего количества традиционных противодиабетических средств, выбранных из метформина, сульфонилмочевин и инсулинов.

13. Применение линаглиптина по любому из пп.1-12, где пациенты представляют собой предварительно лечившихся пациентов, страдающих диабетом 2 типа, с недостаточным гликемическим контролем, несмотря на предшествующее лечение с применением одного или двух традиционных противодиабетических средств, выбранных из группы, состоящей из метформина, сульфонилмочевин и инсулина, где линаглиптин применяют в дополнительной комбинированной терапии с указанными одним или двумя традиционными противодиабетическими средствами.

14. Применение линаглиптина по любому из пп.1-13, где пациенты представляют собой не подвергавшихся ранее терапии, страдающих диабетом 2 типа пациентов, с недостаточным гликемическим контролем вследствие одной лишь диеты и физических нагрузок, где линаглиптин применяют в монотерапии или в начальной комбинированной терапии с традиционным противодиабетическим средством, выбранным из группы, состоящей из метформина, сульфонилмочевин и инсулина.

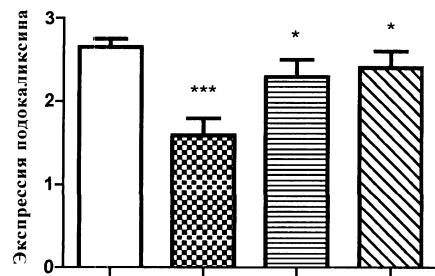
15. Применение линаглиптина по любому из пп.1-14, где пациент представляет собой пациента, страдающего диабетом 2 типа, у которого диабет находится на запущенной стадии.

16. Применение линаглиптина по любому из пп.1-15, где пациент является пациентом с диабетом (особенно диабетом 2 типа), у которого диабет связан с почечной недостаточностью или нарушением функции почек.

17. Применение по любому из пп.1-16, где пациенты представляют собой пациентов после базовой терапии метформином.

## Экспрессия подокаликсина в качестве маркера целостности подоцитов

□ db/+ контрольная группа  
 ■ Диабетические db/db мыши  
 ■ Диабетические + Линаглиптин, 3 мг/кг  
 ■ Диабетические + Эналаприл, 20 мг/кг



\*P<0,05; \*\*P<0,01; \*\*\*P<0,001 по сравнению с db/db мышами, которых лечили с применением плацебо;

†P<0,05 по сравнению со здоровыми db/m мышами контрольной группы (тест Манна-Уитни)



Евразийская патентная организация, ЕАПО

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