



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **108980** (13) **C2**
(51) МПК (2015.01)
A61K 31/343 (2006.01)
A61P 9/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2010 13631	(72) Винахідник(и):	Годен Крістоф (FR), Амдані Насера (FR), Радзік Давіде (FR), ван Айкельс Мартін (DE)
(22) Дата подання заявки:	16.04.2009	(73) Власник(и):	САНОФІ-АВЕНТИС, 174, avenue de France, F-75013 Paris, France (FR)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	10.07.2015	(74) Представник:	Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	0802127, 61/045,995, 0803208, 61/060,257, 09290095.0, 61/151,611, 09290098.4, 61/151,622, 61/159,956	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	STEFAN H HOHNLOSER ET AL: "Rationale and Design of ATHENA: A Placebo-Controlled, Double-Blind, Parallel Arm Trial to Assess the Efficacy of Dronedarone 400 mg Bid for the Prevention of Cardiovascular Hospitalization or Death from Any Cause in PatiENts with Atrial Fibrillation/Atrial Flutter" JOURNAL OF CARDIOVASCULAR ELECTROPHYSIOLOGY, FUTURA PUBLISHING CO., ARMONK, NY, US, vol. 19, no. 1, 1 January 2008 (2008-01-01), pages 69-73 DALE KRISTA M ET AL: "Dronedarone: An Amiodarone Analog for the Treatment of Atrial Fibrillation and Atrial Flutter" ANNALS OF PHARMACOTHERAPY, HARVEY WHITNEY BOOKS COMPANY, vol. 41, no. 4, 1 April 2007 (2007-04-01), pages 599-605 MORROW ET AL: "New antiarrhythmic drugs for establishing sinus rhythm in atrial fibrillation: What are our therapies likely to be by 2010 and beyond?" AMERICAN HEART JOURNAL, MOSBY- YEAR BOOK INC., ST. LOUIS, MO, US, vol. 154, no. 5, 26 October 2007 (2007-10-26), pages 824-829 HOHNLOSER STEFAN H ET AL: "Dronedarone significantly decreases the combined endpoint of hospitalization and death in patients with atrial fibrillationv" CIRCULATION, AMERICAN HEART ASSOCIATION, DALLAS, TX, vol. 112, no. 17, Suppl. S, 1 October 2005 (2005-10-01), pages U383-U384
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	17.04.2008, 18.04.2008, 10.06.2008, 10.06.2008, 11.02.2009, 11.02.2009, 11.02.2009, 11.02.2009, 13.03.2009		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	FR, US, FR, US, EP, US, EP, US, US		
(41) Публікація відомостей про заявку:	25.02.2011, Бюл.№ 4		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	10.07.2015, Бюл.№ 13		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/IB2009/005587, 16.04.2009		

(54) ЗАСТОСУВАННЯ ДРОНЕДАРОНУ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ГОСПІТАЛІЗАЦІЙ**(57) Реферат:**

Винахід стосується способу профілактики серцево-судинних госпіталізацій, що включає введення дронедаарону або його фармацевтично прийнятних солей в дозі 800 мг, яку приймають в один або більше прийомів під час сніданку та ввечері, де вказаний лікарський засіб протипоказаний для хворих з тяжкою серцевою недостатністю.

UA 108980 C2

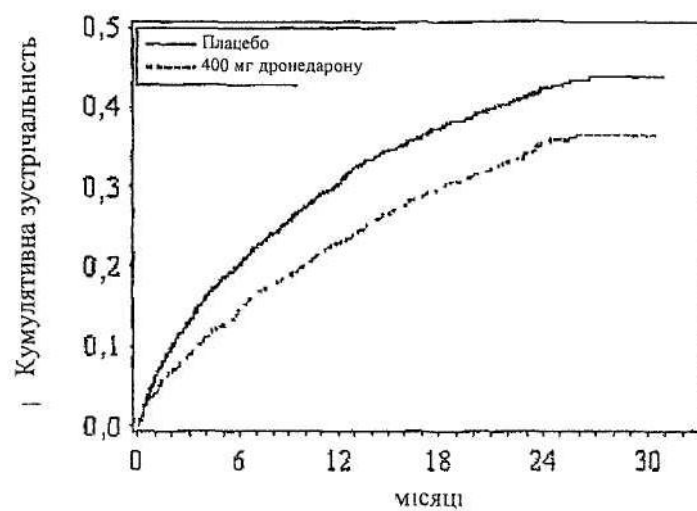


Fig. 1

Даний винахід стосується застосування дронедаарону або його фармацевтично прийнятних солей для приготування лікарського засобу для застосування в запобіганні госпіталізації в кардіологічне відділення (відділення серцево-судинних захворювань) і/або в запобіганні смертності.

5 2-н-бутил-3-[4-(3-ди-н-бутиламінопропокси)бензоіл]-5-метилсульфонамідобензофуран, або дронедаарон, і його фармацевтично прийнятні солі описані в Європейському патенті EP 0471609 B1.

Дронедаарон блокує калієві, натрієві і кальцієві канали, а також має антиадренергічні властивості.

10 Дронедаарон є засобом, що інгібує аритмію, який ефективний в підтримці синусового ритму у пацієнтів, що виявляють фібриляцію передсердь (миготливу аритмію) або тріпотіння передсердь.

Заявник клінічно довів, що дронедаарон значуще зменшує частоту госпіталізацій у відділення серцево-судинних захворювань (кардіологічне відділення) і/або смертність пацієнтів, що мають історію хвороби фібриляції передсердь або тріпотіння передсердь, завдяки його здатності модулювати рівень калію в крові безпечним і ефективним чином.

15 Дійсно, застосування похідних бензофурану для зменшення постінфарктної смертності у пацієнтів, що мають зменшену функцію лівого шлуночка після інфаркту міокарда, без будь-якого порушення ритму, що вимагає протиаритмічного лікування, відоме з патентних заявок WO 98/40067 і WO 97/34597.

Однак, ці заявки не розкривали і не передбачали застосування дронедаарону для зменшення частоти госпіталізацій в кардіологічне відділення і для зменшення смертності у випадку пацієнтів, що мають історію хвороби фібриляції передсердь або тріпотіння передсердь, зокрема, завдяки його здатності модулювати рівень калію в крові.

25 Калій є основним внутрішньоклітинним іоном і відіграє істотну роль у фізіології.

Конкретно, цей іон є основним осмотично активним внутрішньоклітинним іоном і відіграє важливу роль в регуляції внутрішньоклітинного об'єму.

Постійна і стабільна концентрація калію є суттєвою для функції ферментних систем, а також для хорошого росту і поділу клітин.

30 Калій сприяє встановленню потенціалу спокою клітинної мембрани і, отже, зміни в концентрації калію, зокрема, у позаклітинному просторі, впливають на збудливість клітин в нервовій, м'язовій і серцевій системі.

Відомо, що зменшення концентрації калію збільшує серцеву підвищену збудливість на рівні шлуночків, що може приводити до серйозних, потенційно смертельних порушень ритму.

35 Шкідлива роль зменшення концентрації калію була документована в різних клінічних ситуаціях.

Наприклад, у пацієнтів, що страждають від серцевої недостатності, зменшення концентрації калію може приводити до смертельних порушень ритму; діуретики, що мають "калій-зберігаючу" дію, продемонстрували сприятливу дію в цій популяції.

40 Швидке зменшення концентрацій калію, що зустрічається після раптової зупинки інтенсивної фізичної вправи, могло б також бути відповідальним за деякі випадки раптової смерті.

Можливий вплив зменшення концентрацій калію згадувався при раптовій смерті пацієнтів, що приймають антипсихотичні (нейролептичні) засоби, а також при гострих синдромах відміни алкоголю.

45 Звички застосування зменшеного поглинання калію з їжею можуть приводити до раптової смерті у схильних індивідумів, навіть без якої-небудь органічної серцевої патології.

Ризик смертельної серцевої підвищеної збудливості є особливо великим у пацієнтів, які отримують антиаритмічне лікування, яке продовжує тривалість реполяризації клітин, таке як соталол (Sotalol®). Ці агенти можуть фактично індукувати тріпотіння-мерехтіння шлуночків, яке є тяжкою і потенційно смертельною шлуночковою тахікардією. Тріпотіння-мерехтіння посилюється зменшенням концентрації калію.

Нарешті, було показано, що зменшення концентрації калію індукує фібриляції передсердь (Manoach M., J. Mol. Cell. Cardiol., 1998, 30(6): A4[8]).

55 Інша клінічна ситуація, в якій ризик потенційно смертельного серцевого ритму є високим, представлена пацієнтами, що приймають діуретики (сечогінні засоби), причому ці лікарські засоби, які широко призначаються по багатьох показах, найбільш часто представлених артеріальною гіпертензією, але також серцевою недостатністю, нирковою недостатністю, нефротичним синдромом, цирозом і глаукомою, піддають пацієнта ризику зменшення концентрації калію, за винятком "калій-зберігаючих" діуретиків.

Ускладненням зменшення концентрації калію після лікування діуретиками може бути раптова смерть, зокрема, у пацієнтів, які виявляють погіршення скорочувальної функції серця або дисфункцію лівого шлуночка, або у пацієнтів після інфаркту міокарда.

Таким чином, регуляція концентрації калію могла б грати важливу корисну роль, зокрема, в популяції пацієнтів, які вимагають антиаритмічного лікування (для миготливої аритмії) і які, можливо, мають інші фактори ризику.

Досі, жоден антиаритмічний засіб в терапії не виявляв дій відносно регуляції рівня калію в крові.

Фібриляція передсердь (AF) вражає приблизно 2,3 мільйони людей в Північній Америці і 4,5 мільйонів людей в Європейському Союзі і стає зростаючою заклопотаністю суспільної охорони здоров'я внаслідок старіння цієї популяції.

AF є станом, в якому верхні порожнини серця скорочуються і дезорганізованим некоординованим чином, приводячи до дуже нерегулярного і швидкого ритму (тобто до нерегулярних серцевих скорочень). Коли кров не повністю викачується з порожнини серця, вона може нагромаджуватися і зсідатися. Якщо згусток крові утвориться в передсерді, покидає серце і блокує артерію в головному мозку, відбувається інсульт. Таким чином, приблизно 15 процентів інсультів походять з AF. AF є все більш частою із збільшенням віку і часто викликається віковими змінами в серці, фізичним або психологічним стресом, агентами, які стимулюють серце, такими як кофеїн, або є наслідком серцево-судинного захворювання. Очікується, що вказана кількість подвоїться протягом наступних 20 років. Без належного лікування, AF може приводити до серйозних ускладнень, таких як інсульт і застійна серцева недостатність.

Відомо, що сама фібриляція передсердь може викликати зміни в електричних параметрах серця, відомі як електричне ремоделювання міокарда, і в структурі порожнин серця, відомі як структурне ремоделювання, які мають тенденцію зменшення шансів пацієнта в поверненні до нормального синусового ритму. Це патологічне коло, за допомогою якого "фібриляція передсердь проводить фібриляцію передсердь" було добре документоване з 1990-х років (Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allesie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. Circulation. 1995 Oct 1;92(7):1954-68.). Він пояснює, чому, коли пацієнти знаходилися в стані фібриляції передсердь протягом тривалого часу, вони розвивають довготривалу фібриляцію передсердь з малим шансом або взагалі з відсутністю шансу на відновлення з цієї аритмії, яка стає хронічною.

Таким чином, предметом даного винаходу є застосування дронедазону або його фармацевтично прийнятної солі для приготування лікарського засобу, в якому вказаний лікарський засіб приймається для застосування в запобіганні госпіталізацій в кардіологічне відділення і/або запобіганні смертності.

Вказане запобігання госпіталізаціям в кардіологічне відділення і/або смертності забезпечується пацієнтам, що мають історію хвороби фібриляції передсердь або тріпотіння передсердь.

Таким чином, предметом даного винаходу є застосування дронедазону або його фармацевтично прийнятної солі для приготування лікарського засобу для застосування в запобіганні госпіталізаціям в кардіологічне відділення або запобіганні смертності, особливо у випадку пацієнтів, що мають історію хвороби фібриляції передсердь або тріпотіння передсердь.

Таким чином, предметом даного винаходу є застосування дронедазону або його фармацевтично прийнятної солі для приготування лікарського засобу для застосування в запобіганні госпіталізаціям в кардіологічне відділення і/або запобіганні смертності, особливо у випадку пацієнтів, що мають історію хвороби фібриляції передсердь або тріпотіння передсердь, за допомогою регуляції рівня калію в крові.

Зокрема, можна відмітити серцево-судинну смертність і, більш конкретно, раптову смерть, також звану раптовою (раптовою) серцевою смертю або раптовою смертю від серцево-судинних причин.

Предметом даного винаходу є також застосування дронедазону або його фармацевтично прийнятної солі для приготування лікарського засобу, що приймається два рази на день з їжею, для застосування в запобіганні смертності і/або госпіталізацій в кардіологічне відділення, особливо у випадку пацієнтів, що мають історію хвороби фібриляції передсердь або тріпотіння передсердь.

Більш конкретно, предметом даного винаходу є застосування дронедазону або його фармацевтично прийнятної солі для приготування лікарського засобу для застосування в запобіганні приблизно 24 % госпіталізацій в кардіологічне відділення і/або смертності у випадку пацієнтів, що мають історію хвороби фібриляції передсердь або тріпотіння передсердь, за допомогою регуляції рівня калію в крові.

Предметом даного винаходу є також застосування дронедазону або його фармацевтично прийнятної солі для приготування лікарського засобу для застосування в запобіганні приблизно 25 % госпіталізацій в кардіологічне відділення і/або серцево-судинної смертності у випадку пацієнтів, що мають історію хвороби фібриляції передсердь або тріпотіння передсердь, за допомогою регуляції рівня калію в крові.

Предметом даного винаходу є також застосування дронедазону або його фармацевтично прийнятної солі для приготування лікарського засобу для застосування в запобіганні приблизно 26 % госпіталізацій в кардіологічне відділення і/або раптової смерті у випадку пацієнтів, що мають історію хвороби фібриляції передсердь або тріпотіння передсердь, за допомогою регуляції рівня калію в крові.

Предметом даного винаходу є також застосування дронедазону або його фармацевтично прийнятної солі у пацієнтів, що мають історію хвороби фібриляції передсердь або тріпотіння передсердь, для приготування лікарського засобу для застосування в запобіганні:

- госпіталізацій в кардіологічне відділення і, більш конкретно, приблизно 25 % госпіталізацій в кардіологічне відділення, і/або

- смертності, зокрема, приблизно 15 % смертності, і, більш конкретно, приблизно 16 % смертності, і/або

- серцево-судинної смертності і, більш конкретно, приблизно 30 % серцево-судинної смертності, і/або

- смерті від аритмії і, більш конкретно, приблизно 45 % смерті від аритмії,

- раптової смерті і, більш конкретно, приблизно 59 % раптової смерті.

Іншим предметом даного винаходу є застосування дронедазону або однієї з його фармацевтично прийнятних солей для приготування лікарського засобу для застосування в запобіганні госпіталізацій в кардіологічне відділення і/або смертності, особливо у випадку пацієнтів з постійною фібриляцією передсердь або постійним тріпотінням передсердь.

Більш точно, цей винахід стосується застосування дронедазону або однієї з його фармацевтично прийнятних солей для приготування лікарського засобу для запобігання приблизно 33 % госпіталізацій в кардіологічне відділення і/або смертності, особливо у випадку пацієнтів з довготривалою фібриляцією передсердь або тріпотінням передсердь.

Іншим предметом даного винаходу є застосування дронедазону або однієї з його фармацевтично прийнятних солей для приготування лікарського засобу для застосування в запобіганні госпіталізацій в кардіологічне відділення і/або смертності, особливо у випадку пацієнтів з історією хвороби фібриляції передсердь або тріпотіння передсердь і зі структурним (органічним) захворюванням серця, зокрема, структурним захворюванням серця в стабільному гемодинамічному стані.

Більш точно, цей винахід стосується застосування дронедазону або однієї з його фармацевтично прийнятних солей для приготування лікарського засобу для запобігання приблизно 24 % госпіталізацій в кардіологічне відділення і/або смертності, особливо у випадку пацієнтів з історією хвороби фібриляції передсердь або тріпотіння передсердь і зі структурним захворюванням серця в стабільному гемодинамічному стані.

Більш точно, цей винахід стосується застосування дронедазону або однієї з його фармацевтично прийнятних солей для приготування лікарського засобу для застосування в запобіганні приблизно 24 % госпіталізацій в кардіологічне відділення, особливо у випадку пацієнтів з історією хвороби фібриляції передсердь або тріпотіння передсердь і зі структурним захворюванням серця в стабільному гемодинамічному стані.

Більш точно, цей винахід стосується застосування дронедазону або однієї з його фармацевтично прийнятних солей для приготування лікарського засобу для застосування в запобіганні приблизно 24 % смертей, особливо у випадку пацієнтів з історією хвороби фібриляції передсердь або тріпотіння передсердь і зі структурним захворюванням серця в стабільному гемодинамічному стані.

Більш точно, цей винахід стосується застосування дронедазону або однієї з його фармацевтично прийнятних солей для приготування лікарського засобу для застосування в запобіганні приблизно 33 % серцево-судинної смертності, особливо у випадку пацієнтів з історією хвороби фібриляції передсердь або тріпотіння передсердь і зі структурним захворюванням серця в стабільному гемодинамічному стані.

Вказаним структурним захворюванням серця може бути ішемічна (коронарна) хвороба серця і/або неішемічна застійна (дилатаційна) кардіоміопатія і/або ревматична вада клапана серця і/або неревматична вада клапана серця і/або гіпертрофічна кардіоміопатія і/або LVEF<45 % і/або історія хвороби застійної серцевої недостатності, в якій застійна серцева

недостатність може бути визначена, наприклад, як клас III NYHA або по зменшеній фракції викиду лівого шлуночка нижче за 0,35.

NYHA означає New York Heart Association.

Можна зазначити, що застійна серцева недостатність є підгрупою серцевої недостатності.

5 Таким чином, предметом цього винаходу є також застосування дронедаарону або однієї з його фармацевтично прийнятних солей для приготування лікарського засобу для застосування в запобіганні госпіталізацій в кардіологічне відділення і/або смертності, особливо у випадку пацієнтів з історією хвороби фібриляції передсердь або тріпотіння передсердь і із застійною серцевою недостатністю в стабільному гемодинамічному стані.

10 В одному варіанті здійснення, предметом цього винаходу є застосування дронедаарону або однієї з його фармацевтично прийнятних солей для приготування лікарського засобу для застосування в запобіганні госпіталізацій в кардіологічне відділення і/або смертності, особливо у випадку пацієнтів з історією хвороби фібриляції передсердь або тріпотіння передсердь і із застійною серцевою недостатністю, що характеризується класом III NYHA, в стабільному гемодинамічному стані.

15 В одному варіанті здійснення, предметом цього винаходу є застосування дронедаарону або однієї з його фармацевтично прийнятних солей для приготування лікарського засобу для застосування в запобіганні госпіталізацій в кардіологічне відділення і/або смертності, особливо у випадку пацієнтів з історією хвороби фібриляції передсердь або тріпотіння передсердь і із застійною серцевою недостатністю, що визначається по зменшеній фракції викиду лівого шлуночка нижче за 0,35, в стабільному гемодинамічному стані.

20 Більш точно, цей винахід стосується застосування дронедаарону або однієї з його фармацевтично прийнятних солей для приготування лікарського засобу для застосування в запобіганні приблизно 44 % госпіталізацій в кардіологічне відділення і/або смертності, особливо у випадку пацієнтів з історією хвороби фібриляції передсердь або тріпотіння передсердь і із застійною серцевою недостатністю, що характеризується класом III NYHA, в стабільному гемодинамічному стані.

25 Більш точно, цей винахід стосується застосування дронедаарону або однієї з його фармацевтично прийнятних солей для приготування лікарського засобу для застосування в запобіганні приблизно 32 % госпіталізацій в кардіологічне відділення і/або смертності, особливо у випадку пацієнтів з історією хвороби фібриляції передсердь або тріпотіння передсердь і із застійною серцевою недостатністю, що визначається по зменшеній фракції викиду лівого шлуночка нижче за 0,35, в стабільному гемодинамічному стані.

30 В одному варіанті здійснення, цей винахід стосується застосування дронедаарону або однієї з його фармацевтично прийнятних солей для приготування лікарського засобу для застосування в запобіганні смертності, особливо у випадку пацієнтів з історією фібриляції передсердь або тріпотіння передсердь і із застійною серцевою недостатністю в стабільному гемодинамічному стані.

35 Більш точно, цей винахід стосується застосування дронедаарону або однієї з його фармацевтично прийнятних солей для приготування лікарського засобу для застосування в запобіганні приблизно 34 % смертей, особливо у випадку пацієнтів з історією хвороби фібриляції передсердь або тріпотіння передсердь і із застійною серцевою недостатністю, що характеризується класом III NYHA, в стабільному гемодинамічному стані.

40 Більш точно, цей винахід стосується застосування дронедаарону або однієї з його фармацевтично прийнятних солей для приготування лікарського засобу для застосування в запобіганні приблизно 45 % смертей, особливо у випадку пацієнтів з історією хвороби фібриляції передсердь або тріпотіння передсердь і із застійною серцевою недостатністю, що визначається по зменшеній фракції викиду лівого шлуночка нижче за 0,35, в стабільному гемодинамічному стані.

45 В одному варіанті здійснення, цей винахід стосується застосування дронедаарону або однієї з його фармацевтично прийнятних солей для приготування лікарського засобу для застосування в запобіганні погіршення або розвитку застійної серцевої недостатності, особливо у пацієнтів з історією хвороби фібриляції передсердь або тріпотіння передсердь.

50 Більш точно, цей винахід стосується застосування дронедаарону або однієї з його фармацевтично прийнятних солей для приготування лікарського засобу для застосування в запобіганні приблизно 22 % погіршень або розвитку застійної серцевої недостатності класу IV NYHA у пацієнтів з історією хвороби фібриляції передсердь або тріпотіння передсердь.

55 Пацієнти з серцевою недостатністю в стабільному гемодинамічному стані можуть бути визначені як пацієнти без серцевої недостатності в нестабільному гемодинамічному стані.

Звичайно, пацієнти з серцевою недостатністю в нестабільному гемодинамічному стані можуть бути визначені як пацієнти з тяжкою серцевою недостатністю, і вказана тяжка серцева недостатність може бути визначена за будь-якою з наступних ознак:

- погіршення симптомів серцевої недостатності в спокої або з мінімальним фізичним навантаженням, або
- історія хвороби або наявні симптоми застійної серцевої недостатності в спокої, або
- симптоми серцевої недостатності з мінімальним фізичним навантаженням в межах останнього місяця, тобто за місяць до початку лікування, або
- госпіталізація з приводу серцевої недостатності в межах останнього місяця, тобто за місяць до початку лікування,
- клас IV NYHA,
- клас III NYHA в межах останнього місяця,
- недавня декомпенсація (серцева недостатність), про що свідчить необхідність госпіталізації або внутрішньовенної терапії, наприклад, внутрішньовенної, інотропної або діуретичної терапії,
- недавня декомпенсація, що вимагає госпіталізації або внутрішньовенної терапії для лікування серцевої недостатності.

Таким чином, цей винахід стосується також застосування дронедаарону або його фармацевтично прийнятних солей для приготування лікарського засобу для застосування в лікуванні фібриляції передсердь або тріпотіння передсердь або для застосування в запобіганні смертності і/або госпіталізацій в кардіологічне відділення у випадку пацієнтів без тяжкої серцевої недостатності.

Предмет даного винаходу стосується також дронедаарону або однієї з його фармацевтично прийнятних солей для лікування фібриляції передсердь або тріпотіння передсердь у пацієнтів без тяжкої серцевої недостатності, причому вводять терапевтичну кількість дронедаарону або його фармацевтично прийнятної солі.

В одному варіанті здійснення, цей винахід стосується дронедаарону або однієї з його фармацевтично прийнятних солей для лікування фібриляції передсердь або тріпотіння передсердь у пацієнтів без тяжкої серцевої недостатності, про яку свідчить одна або декілька з наступних ознак:

- a) історія хвороби або наявні симптоми застійної серцевої недостатності;
- b) симптоми серцевої недостатності з мінімальним фізичним навантаженням в межах останнього місяця;
- c) госпіталізація пацієнта з приводу серцевої недостатності в межах останнього місяця;
- d) госпіталізація пацієнта з приводу серцевої недостатності Класу IV NYHA;
- e) госпіталізація пацієнта з приводу серцевої недостатності Класу III NYHA в межах останнього місяця і
- f) госпіталізація пацієнта з приводу серцевої недостатності з недавньою декомпенсацією, про що свідчить необхідність госпіталізації або внутрішньовенної терапії,
- g) госпіталізація пацієнта з приводу серцевої недостатності з недавньою декомпенсацією, що вимагає госпіталізації або внутрішньовенної терапії для лікування серцевої недостатності.

В іншому варіанті здійснення, цей винахід стосується дронедаарону або однієї з його фармацевтично прийнятних солей для лікування фібриляції передсердь або тріпотіння передсердь у пацієнтів без тяжкої серцевої недостатності, про яку свідчить госпіталізація цього пацієнта з приводу серцевої недостатності Класу IV NYHA.

В іншому варіанті здійснення, цей винахід стосується дронедаарону або однієї з його фармацевтично прийнятних солей для лікування фібриляції передсердь або тріпотіння передсердь у пацієнтів без тяжкої серцевої недостатності, про яку свідчить госпіталізація цього пацієнта з приводу серцевої недостатності Класу III NYHA в межах останнього місяця, тобто за місяць до введення дронедаарону або однієї з його прийнятних солей.

Іншим предметом даного винаходу є надання дронедаарону або його фармацевтично прийнятних солей, в якому вказані дронедаарон і його фармацевтично прийнятні солі надають разом з інформацією, яка вказує, що дронедаарон або його фармацевтично прийнятні солі показані пацієнтам з недавньою історією хвороби фібриляції передсердь або тріпотіння передсердь, або при наявній фібриляції передсердь або наявному тріпотінні передсердь без тяжкої серцевої недостатності.

В одному варіанті здійснення, ця інформація вказує, що фібриляція передсердь або тріпотіння передсердь не є постійними. В іншому варіанті здійснення, ця інформація вказує, що ця фібриляція передсердь або це тріпотіння передсердь пов'язані щонайменше з одним фактором ризику. В іншому варіанті здійснення, ця інформація вказує, що про тяжку серцеву

недостатність свідчать симптоми серцевої недостатності з мінімальним фізичним навантаженням в межах останнього місяця. В іншому варіанті здійснення, ця інформація вказує, що про тяжку серцеву недостатність свідчить госпіталізація з приводу серцевої недостатності в межах останнього місяця. В іншому варіанті здійснення, ця інформація вказує, що про тяжку серцеву недостатність свідчить історія хвороби застійної серцевої недостатності в спокої, або наявні симптоми застійної серцевої недостатності в спокої. В іншому варіанті здійснення, ця інформація вказує, що про застійну серцеву недостатність свідчить госпіталізація пацієнта з приводу серцевої недостатності Класу IV NYHA. В іншому варіанті здійснення, ця інформація вказує, що про застійну серцеву недостатність свідчить госпіталізація пацієнта з приводу серцевої недостатності Класу III NYHA в межах останнього місяця. В іншому варіанті здійснення, ця інформація вказує, що про застійну серцеву недостатність свідчить госпіталізація пацієнта з приводу серцевої недостатності з недавньою декомпенсацією, про що свідчить необхідність госпіталізації або внутрішньовенної терапії.

В одному варіанті здійснення, ця інформація містить друкований матеріал, який рекомендує використовувати дронедазон або його фармацевтично прийнятні солі пацієнтам або з недавньою історією фібриляції передсердь або тріпотіння передсердь, або при наявних фібриляції передсердь або тріпотіння передсердь з асоційованими факторами ризику, і без тяжкої серцевої недостатності. В іншому варіанті здійснення, цим друкованим матеріалом є етикетка.

Термін "надання" включає в себе продаж, поширення, доставку, пропозицію продажу, імпортування і т.д.

Потрібно зазначити, що "дронедазон для лікування" потрібно розуміти як застосування дронедазону для приготування лікарського засобу для застосування в лікуванні.

Лікування фібриляції передсердь або тріпотіння передсердь дронедазоном або його фармацевтично прийнятними солями може бути протипоказаним для пацієнтів з тяжкою серцевою недостатністю, що характеризується будь-якою з наступних ознак:

- погіршення симптомів серцевої недостатності в спокої або з мінімальним фізичним напруженням, або

- історія хвороби або наявні симптоми застійної серцевої недостатності в спокої, або

- симптоми серцевої недостатності з мінімальним фізичним напруженням в межах останнього місяця, тобто за місяць до початку лікування, або

- госпіталізація з приводу серцевої недостатності в межах останнього місяця, тобто за місяць до початку лікування,

- Клас IV NYHA,

- Клас III NYHA в межах останнього місяця,

- недавня декомпенсація, про що свідчить необхідність госпіталізації або внутрішньовенної терапії, наприклад, внутрішньовенної інотропної або діуретичної терапії,

- недавня декомпенсація, що вимагає госпіталізації або внутрішньовенної терапії для лікування серцевої недостатності.

Цей винахід стосується також застосування дронедазону або його фармацевтично прийнятних солей для приготування лікарського засобу для застосування в лікуванні фібриляції передсердь або тріпотіння передсердь або для застосування в запобіганні смертності і/або госпіталізацій в кардіологічне відділення, де вказаний лікарський засіб протипоказаний для пацієнтів з тяжкою серцевою недостатністю, що характеризується однією з наступних ознак:

- погіршення симптомів серцевої недостатності в спокої або з мінімальним фізичним навантаженням, або

- історія хвороби або наявні симптоми застійної серцевої недостатності в спокої, або

- симптоми серцевої недостатності з мінімальним фізичним навантаженням в межах останнього місяця, тобто за місяць до початку лікування, або

- госпіталізація з приводу серцевої недостатності в межах останнього місяця, тобто за місяць до початку лікування,

- Клас IV NYHA,

- Клас III NYHA в межах останнього місяця,

- недавня декомпенсація, про що свідчить необхідність госпіталізації або внутрішньовенної терапії, наприклад, внутрішньовенної інотропної або діуретичної терапії,

- недавня декомпенсація, що вимагає госпіталізації або внутрішньовенної терапії для лікування серцевої недостатності.

Цей винахід стосується також способу активування застосування дронедазону або його фармацевтично прийнятних солей, що передбачає стадію передачі рецепієнту щонайменше одного повідомлення, вибраного з групи, що складається з наступних повідомлень:

(a) дронедазон або його фармацевтично прийнятні солі повинні бути призначені пацієнту, який був діагностований як такий, що має тяжку серцеву недостатність;

(b) дронедазон або його фармацевтично прийнятні солі протипоказані у випадку пацієнтів з історією хвороби або наявними симптомами застійної серцевої недостатності;

5 (c) дронедазон або його фармацевтично прийнятні солі протипоказані у випадку пацієнтів з тяжкою серцевою недостатністю;

(d) дронедазон або його фармацевтично прийнятні солі протипоказані у випадку пацієнтів з симптомами серцевої недостатності з мінімальним фізичним навантаженням в межах останнього місяця; i

10 (e) дронедазон або його фармацевтично прийнятні солі протипоказані у випадку пацієнтів, які були госпіталізовані з приводу серцевої недостатності в межах останнього місяця;

(f) дронедазон або його фармацевтично прийнятні солі протипоказані у випадку пацієнтів, які були госпіталізовані з приводу серцевої недостатності Класу IV NYHA;

15 (g) дронедазон або його фармацевтично прийнятні солі протипоказані у випадку пацієнтів, які були госпіталізовані з приводу серцевої недостатності Класу III NYHA в межах останнього місяця;

(h) дронедазон або його фармацевтично прийнятні солі протипоказані у випадку пацієнтів, які були госпіталізовані з приводу серцевої недостатності з недавньою декомпенсацією, про що свідчить необхідність госпіталізації або внутрішньовенної терапії, наприклад, внутрішньовенної інотропної або діуретичної терапії;

(i) дронедазон або його фармацевтично прийнятні солі протипоказані у випадку пацієнтів, які були госпіталізовані з приводу серцевої недостатності з недавньою декомпенсацією, що вимагає госпіталізації або внутрішньовенної терапії для лікування серцевої недостатності.

25 Цей винахід стосується також способу активування застосування дронедазону або його фармацевтично прийнятних солей, що передбачає стадію передачі рецепієнту щонайменше одного повідомлення, вибраного з групи, що складається з наступних повідомлень:

a) первинним кінцевим результатом дослідження дронедазону або його фармацевтично прийнятної солі був час до першої госпіталізації по кардіологічних причинах або смерті по будь-якій причині; i

30 b) вторинним кінцевим результатом дослідження дронедазону або його фармацевтично прийнятної солі була смерть по будь-якій причині;

c) вторинним кінцевим результатом дослідження дронедазону або його фармацевтично прийнятної солі був час до смерті по будь-якій причині;

35 d) вторинним кінцевим результатом дослідження дронедазону або його фармацевтично прийнятної солі був час до смерті від серцево-судинного захворювання;

e) вторинним кінцевим результатом дослідження дронедазону або його фармацевтично прийнятної солі був час до першої госпіталізації по кардіологічних співпричинах;

40 f) вторинним кінцевим результатом дослідження дронедазону або його фармацевтично прийнятної солі був час до першої госпіталізації з приводу фібриляції передсердь і інших порушень суправентрикулярного ритму;

g) вторинним кінцевим результатом дослідження дронедазону або його фармацевтично прийнятної солі був час до першої госпіталізації з приводу погіршення серцевої недостатності;

h) вторинним кінцевим результатом дослідження дронедазону або його фармацевтично прийнятної солі був час до першої госпіталізації з приводу інфаркту міокарда;

45 i) вторинним кінцевим результатом дослідження дронедазону або його фармацевтично прийнятної солі був час до першої госпіталізації з приводу інфаркту міокарда;

j) вторинним кінцевим результатом дослідження дронедазону або його фармацевтично прийнятної солі був час до першої госпіталізації з приводу транзиторної ішемічної події (нападу) або церебрального інсульту; i

50 k) вторинним кінцевим результатом дослідження дронедазону або його фармацевтично прийнятної солі був час до раптової (раптової) смерті;

l) дронедазон або його фармацевтично прийнятна сіль зменшували об'єднаний кінцевий результат госпіталізацій або смерті по будь-якій причині приблизно на 24 проценти;

55 m) дронедазон або його фармацевтично прийнятна сіль зменшували об'єднаний кінцевий результат госпіталізацій або смерті по будь-якій причині приблизно на 24,2 проценти;

n) дронедазон або його фармацевтично прийнятна сіль зменшували об'єднаний кінцевий результат госпіталізацій або смерті по будь-якій причині приблизно на 24,2 проценти, внаслідок зменшення госпіталізацій в серцево-судинне відділення; i

60 o) 70 процентів пацієнтів, внесених в списки в дослідженні дронедазону або його фармацевтично прийнятній солі, не мали серцевої недостатності.

В одному варіанті здійснення, це повідомлення наведене на етикетці або листівці-вкладиші упаковки.

Цей винахід стосується також виробу, що містить:

- а) пакувальний матеріал;
- 5 б) дронедазон або його фармацевтично прийнятні солі і
- с) етикетку або листівку-вкладиш упаковки, що міститься в пакувальному матеріалі, що вказують, що дронедазон або його фармацевтично прийнятні солі протипоказані пацієнтам з тяжкою серцевою недостатністю.

У деяких варіантах здійснення, цей пакувальний матеріал вказує, що дронедазон або його фармацевтично прийнятні солі протипоказані у випадку пацієнтів з тяжкою серцевою недостатністю, про яку свідчить одна або декілька з наступних ознак:

- а) історія хвороби або наявні симптоми застійної серцевої недостатності;
- б) симптоми серцевої недостатності з мінімальним фізичним напруженням в межах останнього місяця;
- 15 с) госпіталізація пацієнта з приводу серцевої недостатності в межах останнього місяця;
- д) госпіталізація пацієнта з приводу серцевої недостатності Класу IV NYHA;
- е) госпіталізація пацієнта з приводу серцевої недостатності Класу III NYHA в межах останнього місяця і
- ф) госпіталізація пацієнта з приводу серцевої недостатності з недавньою декомпенсацією,
- 20 про що свідчить необхідність госпіталізації або внутрішньовенної терапії,
- г) госпіталізація пацієнта з приводу серцевої недостатності з недавньою декомпенсацією, що вимагає госпіталізації або внутрішньовенної терапії для лікування серцевої недостатності.

Цей винахід стосується також упаковки, що містить дронедазон або його фармацевтично прийнятні солі і етикетку, причому вказана етикетка містить друковані вказівки, які інформують майбутнього користувача, що цей дронедазон або його фармацевтично прийнятні солі протипоказані у випадку пацієнтів з тяжкою серцевою недостатністю.

У деяких варіантах здійснення ці друковані вказівки інформують майбутнього користувача про один або декілька з наступних протипоказів:

- а) що дронедазон або його фармацевтично прийнятні солі протипоказані у випадку пацієнтів
- 30 з тяжкою серцевою недостатністю, про яку свідчить історія хвороби або наявні симптоми застійної серцевої недостатності;
- б) що дронедазон або його фармацевтично прийнятні солі протипоказані у випадку пацієнтів з тяжкою серцевою недостатністю, про яку свідчать симптоми серцевої недостатності з мінімальним фізичним навантаженням в межах останнього місяця; і
- 35 с) що дронедазон або його фармацевтично прийнятні солі протипоказані у випадку пацієнтів з тяжкою серцевою недостатністю, про яку свідчить госпіталізація з приводу серцевої недостатності в межах останнього місяця;
- д) що дронедазон або його фармацевтично прийнятні солі протипоказані у випадку пацієнтів з тяжкою серцевою недостатністю, що характеризується Класом IV NYHA;
- 40 е) що дронедазон або його фармацевтично прийнятні солі протипоказані у випадку пацієнтів з тяжкою серцевою недостатністю, що характеризується Класом III NYHA в межах останнього місяця;
- ф) що дронедазон або його фармацевтично прийнятні солі протипоказані у випадку пацієнтів з тяжкою серцевою недостатністю, що характеризується недавньою декомпенсацією, про яку
- 45 свідчить необхідність госпіталізації або внутрішньовенної терапії, наприклад, внутрішньовенної інотропної або діуретичної терапії;
- г) дронедазон або його фармацевтично прийнятні солі протипоказані у випадку пацієнтів, які були госпіталізовані з приводу серцевої недостатності з недавньою декомпенсацією, що вимагає госпіталізації або внутрішньовенної терапії для лікування серцевої недостатності.

Цей винахід стосується також упаковки, що містить дронедазон або його фармацевтично прийнятну сіль і етикетку, причому вказана етикетка містить щонайменше одне повідомлення, вибране з групи, що складається з наступних повідомлень:

- а) первинним кінцевим результатом дослідження дронедазону або його фармацевтично прийнятної солі був час до першої госпіталізації по кардіологічних причинах або смерті по будь-якій причині; і
- 55 б) вторинним кінцевим результатом дослідження дронедазону або його фармацевтично прийнятної солі була смерть по будь-якій причині;
- с) вторинним кінцевим результатом дослідження дронедазону або його фармацевтично прийнятної солі був час до смерті по будь-якій причині;

d) вторинним кінцевим результатом дослідження дронедаарону або його фармацевтично прийнятної солі був час до смерті від серцево-судинного захворювання;

e) вторинним кінцевим результатом дослідження дронедаарону або його фармацевтично прийнятної солі був час до першої госпіталізації по кардіологічних причинах;

5 f) вторинним кінцевим результатом дослідження дронедаарону або його фармацевтично прийнятної солі був час до першої госпіталізації з приводу фібриляції передсердь і інших порушень суправентрикулярного ритму;

g) вторинним кінцевим результатом дослідження дронедаарону або його фармацевтично прийнятної солі був час до першої госпіталізації з приводу погіршення серцевої недостатності;

10 h) вторинним кінцевим результатом дослідження дронедаарону або його фармацевтично прийнятної солі був час до першої госпіталізації з приводу інфаркту міокарда;

i) вторинним кінцевим результатом дослідження дронедаарону або його фармацевтично прийнятної солі був час до першої госпіталізації з приводу інфаркту міокарда;

15 j) вторинним кінцевим результатом дослідження дронедаарону або його фармацевтично прийнятної солі був час до першої госпіталізації з приводу транзиторного ішемічного нападу або церебрального інсульту; і

k) вторинним кінцевим результатом дослідження дронедаарону або його фармацевтично прийнятної солі був час до раптової (раптової) смерті;

20 l) дронедаарон або його фармацевтично прийнятна сіль зменшували об'єднаний кінцевий результат госпіталізацій в кардіологічне відділення або смерті по будь-якій причині приблизно на 24 проценти;

m) дронедаарон або його фармацевтично прийнятна сіль зменшували об'єднаний кінцевий результат госпіталізацій в кардіологічне відділення або смерті по будь-якій причині приблизно на 24,2 проценти;

25 n) дронедаарон або його фармацевтично прийнятна сіль зменшували об'єднаний кінцевий результат госпіталізацій в кардіологічне відділення або смерті по будь-якій причині приблизно на 24,2 проценти, внаслідок зменшення госпіталізацій в серцево-судинне відділення; і

o) 70 процентів пацієнтів, внесених в списки в дослідженні дронедаарону або його фармацевтично прийнятної солі, не мали серцевої недостатності.

30 Інший спосіб цього винаходу передбачає лікування пацієнта з недавньою історією хвороби або наявними фібриляцією передсердь або тріпотінням передсердь, причому вказаний спосіб передбачає введення вказаному пацієнту терапевтично ефективної кількості дронедаарону або його фармацевтично прийнятної солі, причому вказаний пацієнт не має тяжкої серцевої недостатності.

35 В одному варіанті здійснення, цей пацієнт не має тяжкої серцевої недостатності, про яку свідчить одна або декілька ознак, вибраних з групи, що складається з:

a) історії хвороби або наявних симптомів застійної серцевої недостатності в спокої;

b) симптомів серцевої недостатності з мінімальним фізичним напруженням в межах останнього місяця; і

40 c) госпіталізації пацієнта з приводу серцевої недостатності в межах останнього місяця;

d) Класу IV NYHA;

e) Класу III NYHA в межах останнього місяця;

f) недавньої декомпенсації, показаної необхідністю госпіталізації або внутрішньовенної терапії, наприклад, внутрішньовенної інотропної або діуретичної терапії;

45 g) недавньої декомпенсації, що вимагає госпіталізації або внутрішньовенної терапії для лікування серцевої недостатності.

Інший спосіб цього винаходу стосується трансформування пацієнта з недавньою історією хвороби фібриляції передсердь або тріпотіння передсердь, або наявними фібриляцією передсердь або тріпотінням передсердь за допомогою зменшення ризику пацієнта відносно госпіталізації в кардіологічне відділення або смерті, що передбачає введення вказаному пацієнту терапевтично ефективної кількості дронедаарону або його фармацевтично прийнятної солі, причому вказаний пацієнт не має тяжкої серцевої недостатності.

Предметом цього винаходу є спосіб зменшення ризику госпіталізацій в кардіологічне відділення або смертності у пацієнта, що має історію хвороби фібриляції передсердь або тріпотіння передсердь, причому вказаний спосіб передбачає введення дронедаарону або його фармацевтично прийнятної солі, два рази на день з їжею пацієнту, що потребує цього, причому вказаний пацієнт не має тяжкої серцевої недостатності.

60 У поняттях клінічного дослідження, запобігання "госпіталізаціям в кардіологічне відділення або смертності" або "госпіталізаціям в кардіологічне відділення або смертності від серцево-судинного захворювання" або "госпіталізацій в кардіологічне відділення або раптової смерті"

включає в себе те, що називають складовими (композиційними) критеріями або об'єднаним кінцевим результатом.

Всі проценти, наведені вище, відповідають середнім величинам.

Діуретики (сечогінні засоби) широко призначаються через їх ефективність в лікуванні різноманітних станів, таких як артеріальна гіпертензія, застійна серцева недостатність, ниркова недостатність, нефротичний синдром, цироз або глаукома.

Одним з основних ускладнень лікування на основі діуретиків, за винятком калій-зберігаючих діуретиків, є збільшена екскреція калію, яка приводить до гіпокаліємії.

У даний час відомо, що гіпокаліємія збільшує серцеву збудливість, приводячи, у деяких пацієнтів, до шлуночкової екстрасистолії і раптової смерті (Cooper et al., *Circulation*, 1999, 100, pages 1311-1315).

Переважно, предметом даного винаходу є також застосування дронедаарону або його фармацевтично прийнятної солі для приготування лікарського засобу для застосування в запобіганні госпіталізації в серцево-судинне (кардіологічне) відділення і/або смертності у пацієнтів, що мають історію хвороби фібриляції передсердь або тріпотіння передсердь і що отримують лікування на основі діуретиків, зокрема, лікування на основі діуретиків, що не є калій-зберігаючими.

Предметом даного винаходу є також застосування дронедаарону або його фармацевтично прийнятної солі для приготування лікарського засобу для регуляції рівня калію в крові, зокрема, для застосування в запобіганні гіпокаліємії, особливо у пацієнтів, що мають історію хвороби фібриляції передсердь або тріпотіння передсердь, і/або пацієнтів, що одержують лікування на основі діуретиків, зокрема, лікування на основі діуретиків, що не є калій-зберігаючими.

Вказаний діуретик вводять в терапевтично активних дозах, вибраних між 1 мг/день і 2 г/день.

Серед фармацевтично прийнятних солей дронедаарону, може бути згаданий гідрохлорид.

Термін "діуретик, що не є калій-зберігаючим", означає діуретик, який збільшує екскрецію калію.

Термін "госпіталізація в серцево-судинне (кардіологічне) відділення" означає госпіталізацію, яка зумовлена щонайменше однією з наступних патологій (Hohnloser et al., *Journal of cardiovascular electrophysiology*, January 2008, vol. 19, No. 1, pages 69-73):

- що стосується атеросклерозу,
- інфаркт міокарда або нестабільна стенокардія (грудна жаба),
- стабільна стенокардія (грудна жаба) або атиповий торакальний (грудний) біль,
- синкопе,
- транзиторний ішемічний напад або церебральний інсульт (за винятком внутрішньочерепної кровотечі (крововиливу),
- фібриляція передсердь і інші порушення суправентрикулярного ритму,
- не смертельна зупинка серця,
- шлуночкова екстрасистолія,
- серцево-судинна хірургія, за винятком трансплантації серця,
- трансплантат серця,
- імплантація кардіостимулятора (пейсмекера), дефібрилятора, що імплантується ("ICD") або іншого серцевого пристрою,
- черезшкірне коронарне, цереброваскулярне або периферичне втручання,
- варіації в артеріальному тиску (гіпотензія, гіпертензія, за винятком синкопе),
- серцево-судинна інфекція,
- масивна кровотеча/крововилив (що вимагає двох або більше осадів еритроцитів, або будь-який внутрішньочерепний крововилив),
- легенева емболія або тромбоз глибоких вен,
- погіршення застійної серцевої недостатності, що включає в себе гострий набряк легень або задишку (диспное) внаслідок кардіологічних причин.

Таким чином, запобігання госпіталізації в кардіологічне відділення потрібно розуміти як запобігання госпіталізації в кардіологічне відділення щонайменше для однієї з вищезазначених патологій.

Можна згадати запобігання госпіталізації в кардіологічне (серцево-судинне) відділення з приводу фібриляції передсердь або тріпотіння передсердь і/або інших порушень суправентрикулярного ритму.

Можна також згадати запобігання госпіталізації в кардіологічне (серцево-судинне) відділення з приводу транзиторного ішемічного нападу або церебрального інсульту.

Таким чином, предметом даного винаходу є також застосування дронедарону або його фармацевтично прийнятної солі для приготування лікарського засобу для запобігання госпіталізації в кардіологічне (серцево-судинне) відділення з приводу однієї з вищезгаданих патологій, таких як фібриляція передсердь і/або інші порушення суправентрикулярного ритму і/або інсульту.

Термін "смертність" або "смерть" є еквівалентними і включають в себе смертність внаслідок будь-якої причини, незалежно від того, є вона серцево-судинною або не-серцево-судинною або смертю від невідомої причини.

Термін "серцево-судинна смертність" (смертність від серцево-судинних захворювань) включає в себе, в контексті даного винаходу, смертність внаслідок будь-якої з серцево-судинних причин (будь-яку смерть, за винятком смертей внаслідок не-серцево-судинної причини), зокрема, аритмічну смерть, також звану смертю від аритмії, і, більш конкретно, раптову смерть від серцево-судинних причин, також звану раптовою смертю або раптовою серцевою смертю.

Серцево-судинна смертність може бути зумовлена, наприклад, такими причинами, як:

- розшарування/аневризма аорти
- тампонада серця
- кардіогенний шок
- застійна серцева недостатність
- смерть під час серцево-судинної черезшкірної інвазивної процедури або серцево-судинного хірургічного втручання
- кровотеча (за винятком тампонади серця)
- інфаркт міокарда або нестабільна стенокардія (в тому числі ускладнення інфаркту міокарда, за винятком аритмій)
- легенева або периферична емболія
- інсульт
- раптова серцева смерть (наприклад, непомічена смерть або документована асистолія (зупинка серця))
- шлуночкова аритмія, субкласифікована як тріпотіння-миготіння шлуночків, шлуночкова екстрасистола, фібриляція шлуночків, шлуночкова тахікардія (нестійка і стійка шлуночкова тахікардія) або інша шлуночкова аритмія
- невідома причина смерті.

Термін "раптова смерть" стосується звичайно смерті, що відбувається в межах години або менше за одну годину після появи нових симптомів, або несподівану смерть без попередження.

Потрібно також указати, що вираз "пацієнти, що мають історію хвороби фібриляції передсердь або тріпотіння передсердь", "пацієнти з історією хвороби або наявними фібриляцією передсердь або тріпотінням передсердь" або "пацієнти з недавньою історією або наявними фібриляцією передсердь або тріпотінням передсердь" або "пацієнти з пароксизмальними або стійкими фібриляцією передсердь або тріпотінням передсердь" або "пацієнти з історією хвороби або наявними пароксизмальними фібриляцією передсердь або тріпотінням передсердь" або "пацієнти з недавньою історією або наявними пароксизмальними фібриляцією передсердь або тріпотінням передсердь або стійкими фібриляцією передсердь або тріпотінням передсердь" або "пацієнти з пароксизмальними або фібриляцією передсердь або тріпотінням передсердь, що перемежаються, і недавнім нападом фібриляції передсердь або тріпотіння передсердь, які знаходяться в синусовому ритмі і які будуть піддані електричній дефібриляції передсердь", стосується пацієнта, який, в минулому, мав один або декілька нападів фібриляції або тріпотіння передсердь, і/або який страждає на фібриляцію передсердь або тріпотіння передсердь під час застосування дронедарону або його фармацевтично прийнятної солі. Більш конкретно, цей вираз стосується пацієнтів з документацією наявності у них як фібриляції або тріпотіння передсердь, так і синусового ритму в межах останніх 6 місяців, що передують початку лікування. Пацієнти можуть знаходитися або в синусовому ритмі, або в фібриляції або тріпотінні передсердь під час початку введення дронедарону або його фармацевтично прийнятної солі.

Потрібно вказати, що терміни "стійка" і "що перемежається" є еквівалентними.

Пацієнтами в "постійній (довготривалій) фібриляції передсердь або в постійному (довготривалому) тріпотінні передсердь" є пацієнти, які мають всі включені в план ЕКГ в цьому ритмі протягом періоду введення дронедарону або його фармацевтично прийнятної солі.

Термін "коронарна (ішемічна) хвороба" або "коронарна (ішемічна) хвороба серця" стосується:

1) хвороби коронарної артерії: документованої історії гострого інфаркту міокарда і/або значного ($\geq 70\%$) стенозу коронарної артерії і/або історії процедури реваскуляризації (черезшкірної черезпросвітної коронарної ангіопластики, імплантації стента в коронарну артерію, обхідного шунтування коронарної артерії і т.д.) і/або позитивного тесту фізичного навантаження і/або позитивного ядерного скану серцевої перфузії,

2) ішемічної застійної (дилатаційної) кардіоміопатії: клінічно значущої дилатації лівого шлуночка, вторинної відносно хвороби коронарної артерії.

Звичайно, повинно бути зрозуміло, що "запобігання госпіталізації в серцево-судинне (кардіологічне) відділення і/або смертності" приводить до зменшення ризику госпіталізації в серцево-судинне (кардіологічне) відділення і/або смертності або до зменшення необхідності госпіталізації в серцево-судинне (кардіологічне) відділення і/або смертності.

Серед пацієнтів з недавньою історією фібриляції передсердь або тріпотіння передсердь, або наявних фібриляцією передсердь або тріпотінням передсердь, можна згадати пацієнтів з недавньою історією фібриляції передсердь або тріпотіння передсердь, або з наявними недовгочасними фібриляцією або тріпотінням передсердь.

Серед пацієнтів, особливо пацієнтів, що мають історію фібриляції передсердь або тріпотіння передсердь, можна згадати також пацієнтів, що виявляють також щонайменше один з наступних факторів ризику:

- вік, що переважно дорівнює 70 рокам або навіть вище за 75 років,
- гіпертензію,
- діабет,
- історію церебрального інсульту або системної емболії, тобто перед цереброваскулярним нападом,
- діаметр лівого передсердя, більший або дорівнює 50 мм при вимірюванні, наприклад, ехокардіографією,
- фракцію викиду лівого шлуночка, меншу, ніж 40, при вимірюванні, наприклад, двомірною ехографією.

Ефективність дронедазону в зменшенні госпіталізації в серцево-судинне відділення або в зменшенні смертності тепер клінічно доведена у пацієнтів з вищезгаданими асоційованими факторами ризику.

Вищезгадані фактори ризику можуть бути визначені як серцево-судинні фактори ризику, які асоційовані з фібриляцією передсердь.

Серед пацієнтів, особливо пацієнтів, що мають історію фібриляції передсердь або тріпотіння передсердь, можна згадати також пацієнтів, що також виявляють щонайменше одну з наступних патологій:

- гіпертензію,
 - структурне захворювання серця, що лежить в основі,
 - тахікардію,
 - коронарне захворювання,
 - неревматичне захворювання серцевого клапана,
 - дилатаційну кардіоміопатію ішемічного походження,
 - видалення фібриляції передсердь або тріпотіння передсердь, наприклад, катетерне видалення або ендоміокардіальне видалення,
 - суправентрикулярну тахікардію, іншу, ніж фібриляція або тріпотіння передсердь,
 - історію хірургії серцевого клапана,
 - неішемічну дилатаційну кардіоміопатію,
 - гіпертрофічну кардіоміопатію,
 - ревматичне захворювання клапана,
 - стійку шлуночкову тахікардію,
 - вроджену кардіоміопатію,
 - видалення, наприклад, катетерне видалення, відносно тахікардії, інше, ніж для фібриляції або тріпотіння передсердь,
 - фібриляцію шлуночків,
- і/або щонайменше один кардіологічний пристрій, вибраний з:

- кардіостимулятора,
- дефібрилятора, що імплантується ("ICD").

Вираз "регуляція рівня калію в крові" означає запобігання цьому захворюванню або можливе збільшення вказаного рівня.

Основними класами калій-зберігаючих діуретиків є:

- тіазидні діуретики,

- петльові діуретики,
- проксимальні діуретики (осмотичні агенти, інгібітори карбангідрази).

Для їх терапевтичного застосування, дронедазон і його фармацевтично прийнятні солі звичайно вводять в фармацевтичні композиції.

Ці фармацевтичні композиції містять ефективну дозу дронедазону або його фармацевтично прийнятної солі, а також щонайменше один фармацевтично прийнятний ексципієнт.

Вказана фармацевтична композиція може вводиться один раз або два рази на день з їжею.

Доза дронедазону, що вводиться в день перорально, може досягати 800 мг, що приймаються в один або декілька прийомів, наприклад, один або два прийоми.

Більш конкретно, ця доза дронедазону, що вводиться, може прийматися з їжею.

Більш конкретно, доза дронедазону, що вводиться в день перорально, може досягати 800 мг, що приймаються в два прийоми з їжею.

Доза дронедазону, що вводиться в день перорально, може прийматися при нормі два рази на день з їжею, наприклад, з ранковою і вечірньою їжею.

Більш конкретно, ці два прийоми можуть містити одну і ту ж кількість дронедазону.

Можуть бути конкретні випадки, в яких прийнятними є більш високі або більш низькі дози; такі дози не випадають з контексту цього винаходу. Відповідно до звичайної практики, доза, що підходить для кожного пацієнта, визначається лікуючим лікарем у відповідності зі способом введення, масою, патологією, поверхнею тіла, хвилинним серцевим викидом і реакцією пацієнта.

Вказані ексципієнти вибирають відповідно до бажаних фармацевтичної форми і способу введення із звичайних ексципієнтів, які відомі кваліфікованим в даній галузі фахівцям.

У вказаних фармацевтичних композиціях для перорального, під'язикового, підшкірного, внутрішньом'язового, внутрішньовенного, місцевого, локального, внутрішньотрахеального, інтраназального, трансдермального або ректального введення дронедазон або його сіль можуть вводиться в формі уніфікованої (стандартної) дози, у вигляді суміші із загальноприйнятими фармацевтичними ексципієнтами тваринам і людям у вищезгаданих випадках.

Прийнятні уніфіковані (стандартні) форми містять форми для перорального введення, такі як таблетки, м'які або жорсткі желатинові капсули, порошки, гранули і пероральні розчини або суспензії, форми під'язикового, букального, інтратрахеального, внутрішньоочного або інтраназального введення, форми для введення інгаляцією, місцеві, трансдермальні, підшкірні, внутрішньом'язові або внутрішньовенні форми введення, ректальні форми введення і імпланти. Для місцеводіючого введення, дронедазон і його фармацевтично прийнятні солі можуть бути використані в кремах, гелях, мазях або лосьйонах.

Як приклад, уніфікована (стандартна) форма дронедазону або його фармацевтично прийнятної солі, в формі таблетки, може відповідати одному з наступних прикладів:

Інгредієнти	мг	%
Гідрохлорид дронедазону (що відповідає 400 мг основи)	426	65,5
Метилгідроксипропілцелюлоза	21,1	3,25
Моногідрат лактози	46,55	7,2
Кукурудзяний крохмаль	45,5	7
Полівінілпіролідон	65	10
Полоксамер 407	40	6,15
Безводний колоїдний діоксид кремнію	2,6	0,4
Стеарат магнію	3,25	0,5
	650	100

Інгредієнти	мг	%
Гідрохлорид дронедазону (що відповідає 400 мг основи)	426	65,5
Мікрокристалічна целюлоза	65	10
Безводний колоїдний діоксид кремнію	2,6	0,4
Безводна лактоза	42,65	6,6
Полівінілпіролідон	13	2
Полоксамер 407	40	6,15
Макрогол 6000	57,5	8,85
Стеарат магнію	3,25	0,5
	650	100

Інгредієнти	мг
Гідрохлорид дронедаарону (що відповідає 400 мг основи)	426
Мікрокристалічна целюлоза	26
Кукурудзяний крохмаль	45,5
Полівінілпіролідон	65
Полоксамер 407	40
Безводний колоїдний діоксид кремнію	3,25
Стеарат магнію	3,25
Моногідрат лактози	41,65
	650

Інгредієнти	мг
Гідрохлорид дронедаарону (що відповідає 400 мг основи)	213
Мікрокристалічна целюлоза	13
Кукурудзяний крохмаль	22,75
Полівінілпіролідон	32,5
Полоксамер 407	20
Безводний колоїдний діоксид кремнію	1,3
Стеарат магнію	1,625
Моногідрат лактози	20,825
	650

5 Згідно з іншим з його аспектів, цей винахід стосується також способу лікування вищезгаданих патологій, що передбачає введення пацієнту ефективної дози дронедаарону або його фармацевтично прийнятної солі.

Один спосіб цього винаходу включає в себе зменшення ризику смертності, госпіталізацій в кардіологічне відділення (відділення серцево-судинних захворювань) або їх комбінацій у пацієнта, причому цей спосіб передбачає введення вказаному пацієнту ефективної кількості дронедаарону або його фармацевтично прийнятної солі з їжею.

В одному варіанті здійснення, цією смертністю є смертність від серцево-судинного захворювання. В одному варіанті здійснення, цією смертністю є раптова смерть.

15 Іншим способом цього винаходу є спосіб регуляції рівня калію в крові пацієнта, що має історію хвороби фібриляції передсердь або тріпотіння передсердь, або наявні фібриляції передсердь або тріпотіння передсердь, причому вказаний спосіб передбачає введення вказаному пацієнту дронедаарону або його фармацевтично прийнятної солі з їжею.

У деяких варіантах здійснення вищезгаданих способів за даним винаходом, цей пацієнт має історію хвороби фібриляції передсердь або тріпотіння передсердь, або наявні фібриляцію передсердь або тріпотіння передсердь. У деяких варіантах здійснення вищезгаданих способів за даним винаходом, цей пацієнт має недавню історію пароксизмальних або стійкі фібриляції передсердь або тріпотіння передсердь, або наявні пароксизмальні або стійкі фібриляції передсердь або тріпотіння передсердь. У деяких варіантах здійснення вищезгаданих способів за даним винаходом, цей пацієнт має історію непостійних фібриляції передсердь або тріпотіння передсердь, або наявну непостійну фібриляцію передсердь або тріпотіння передсердь. У деяких варіантах здійснення вищезгаданих способів за даним винаходом, введення дронедаарону або його фармацевтично прийнятної солі запобігає госпіталізаціям в кардіологічне відділення. У деяких варіантах здійснення вищезгаданих способів за даним винаходом, вказаний пацієнт має постійні (хронічні) фібриляцію передсердь або тріпотіння передсердь. У деяких варіантах здійснення вищезгаданих способів за даним винаходом, вказаний пацієнт має структурне (органічне) серцеве захворювання. У деяких варіантах здійснення вищезгаданих способів за даним винаходом, вказаний пацієнт має застійну серцеву недостатність в стабільному гемодинамічному стані. У деяких варіантах здійснення вищезгаданих способів за даним винаходом, вказаний пацієнт має застійну серцеву недостатність, визначену як клас III NYHA, в стабільному гемодинамічному стані. У деяких варіантах здійснення вищезгаданих способів за даним винаходом, вказаний пацієнт має застійну серцеву недостатність, визначену по зменшеній фракції викиду лівого шлуночка нижче за 0,35, в стабільному гемодинамічному стані. У деяких варіантах здійснення вищезгаданих способів за даним винаходом, вказаний пацієнт виявляє також один або декілька вищезазначених асоційованих факторів ризику.

Іншим способом цього винаходу є спосіб запобігання ішемічній хворобі серця у пацієнта з історією хвороби фібриляції передсердь або тріпотіння передсердь, або наявними фібриляцією передсердь або тріпотінням передсердь, причому вказаний спосіб передбачає введення вказаному пацієнту терапевтично ефективної кількості дронедазону або його фармацевтично прийнятної солі. В одному варіанті здійснення, вказаний пацієнт додатково отримує лікування діуретиками, що не є калій-зберігаючими.

У деяких варіантах здійснення, вказаний пацієнт виявляє один або декілька вищезгаданих асоційованих факторів ризику.

Даний винахід ілюструється наведеними далі даними з посиланням на прикладені малюнки, в яких:

Фіг. 1 представляє криву Каплана-Мейєра з кумулятивним ступенем госпіталізації або смерті від будь-якої причини протягом періоду 30 місяців;

Фіг. 2 представляє криву Каплана-Мейєра з кумулятивним ступенем госпіталізації або серцево-судинної смерті протягом періоду 30 місяців;

Фіг. 3 представляє криву Каплана-Мейєра з кумулятивним ступенем госпіталізації або раптової смерті протягом періоду 30 місяців;

Фіг. 4 представляє криву Каплана-Мейєра з кумулятивним ступенем госпіталізації протягом періоду 30 місяців;

Фіг. 5 представляє криву Каплана-Мейєра з кумулятивним ступенем смерті від будь-якої причини протягом періоду 30 місяців;

Фіг. 6 представляє криву Каплана-Мейєра з кумулятивним ступенем серцево-судинної смерті протягом періоду 30 місяців;

Фіг. 7 представляє криву Каплана-Мейєра з кумулятивним ступенем раптової смерті протягом періоду 30 місяців;

Фіг. 8 представляє середні зміни в калію між першим і останнім введеннями протягом періоду 30 місяців;

Фіг. 9 представляє криву Каплана-Мейєра з кумулятивним ступенем госпіталізації або смерті протягом періоду 30 місяців;

Фіг. 10 представляє криву Каплана-Мейєра з кумулятивним ступенем госпіталізації або смерті від будь-якої причини у пацієнтів із застійною серцевою недостатністю класу III NYHA протягом періоду 30 місяців.

Ефективність відносно плацебо, дронедазону або його фармацевтично прийнятних солей в запобіганні госпіталізаціям в кардіологічне відділення або смертності демонстрували, з використанням гідрохлориду дронедазону в проспективному, багатонаціональному, багатоцентровому, подвійному сліпому клінічному дослідженні з випадковим розподілом в двох групах лікування (групі, що лікувалася гідрохлоридом дронедазону, і групі, що лікувалася плацебо) пацієнтів, що мають історію хвороби фібриляції передсердь або тріпотіння передсердь.

I. Вибір пацієнтів

Пацієнти повинні були мати історію хвороби фібриляції передсердь або тріпотіння передсердь і/або могли бути у стані нормального синусового ритму або в стані фібриляції передсердь або тріпотіння передсердь при включенні в дослідження.

Рекрутинг проводили з урахуванням наступних критеріїв включення в дослідження:

Критерії включення:

1) Повинен був бути присутнім один з наступних факторів ризику:

- вік, що дорівнює 70 рокам або більше, ніж 70 років,

- гіпертензія (прийом антигіпертензивних лікарських засобів щонайменше двох різних класів),

- діабет,

- історія хвороби церебрального інсульту (транзиторного ішемічного приступу або церебрального інсульту, що завершився) або системної емболії,

- діаметр лівого передсердя, більший, ніж 50 мм, або дорівнює 50 мм, виміряний ехокардіографією,

- фракція викиду лівого шлуночка, менша ніж 40 %, виміряна двомірною ехографією;

або

- вік, що дорівнює 70 рокам або більше, ніж 70 років, можливо, в поєднанні щонайменше з одним фактором ризику нижче:

- гіпертензія (прийом антигіпертензивних лікарських засобів щонайменше двох різних класів),

- діабет,

- історія хвороби церебрального інсульту (транзиторного ішемічного приступу або церебрального інсульту, що завершився) або системної емболії,
- діаметр лівого передсердя, більший, ніж 50 мм, або дорівнює 50 мм, виміряний ехокардіографією,

5 - фракція викиду лівого шлуночка, менша ніж 40 %, виміряна двомірною ехографією;

2) доступність електрокардіограми, що проводилася протягом останніх 6 місяців, для документування присутності історії хвороби фібриляції передсердь або тріпотіння передсердь;

3) доступність електрокардіограми, що проводилася протягом останніх 6 місяців, для документування присутності або відсутності нормального синусового ритму.

10 Критерії виключення з дослідження:

Загальні критерії:

- Відмова або неможливість дати інформовану згоду на участь в цьому дослідженні.

15 - Будь-які не серцево-судинні хвороби або порушення, які могли б запобігти участі або сильно обмежувати виживання, що включають в себе рак з метастазами і трансплантацію органів, що вимагає імуносупресії.

- Вагітні жінки (тест на вагітність повинен бути негативним) або жінки з потенціалом вагітності, але недостатнім контролем народжуваності: тільки жінки з високоефективним способом контрацепції (пероральною контрацепцією) або (IUD) або безплідні жінки можуть бути рандомізовані для дослідження.

20 - Жінки, що годують грудьми.

- Попередня (2 попередніх місяці) участь або участь в даний час в іншому дослідженні з випробуванням лікарським засобом (що знаходиться в розробці) або з випробуванням пристроєм.

- Попередня участь в такому дослідженні.

Критерії, пов'язані з серцево-судинним станом:

25 - Пацієнти в постійній (хронічній) фібриляції передсердь.

- Пацієнти в нестабільному гемодинамічному стані, такому як гострий набряк легень в межах 12 годин перед початком дослідження лікарського засобу; кардіогенний шок; лікування IV судинозвужувальними агентами в межах останніх 4 тижнів; невилікуване, гемодинамічно значуще первинне обструктивне клапанне захворювання; гемодинамічно значуща обструктивна кардіоміопатія; операція на серці або процедура реваскуляризації в межах 4 тижнів перед рандомізацією.

30 - Планова велика операція не на серці або на серці, в тому числі операція з приводу клапанної хвороби серця, шунтування коронарних артерій (CABG), черезшкірне коронарне втручання (PCI) або лист очікування термінової трансплантації серця.

35 - Гострий міокардит або констриктивний перикардит.

- Брахікардія < 50 ударів в хвилину і/або PR-інтервал > 0,28 сек. на останній ЕКГ з 12 відвідними електродами.

40 - Значне синусно-передсердне захворювання (документована пауза 3 секунди або більше) або атріовентрикулярна блокада (AV-блокада) серця 2-го або 3-го ступеня, якщо не лікувати пейсмейкером.

Критерії, пов'язані з супутніми лікарськими засобами:

Необхідність супутнього введення лікарських засобів, які заборонені в цьому дослідженні, в тому числі необхідність антиаритмічних лікарських засобів Класу I і III Vaughan Williams, які могли б заважати застосуванню лікарського засобу дослідження під час запланованого періоду дослідження, тобто пацієнти повинні припиняти прийом інших антиаритмічних засобів, таких як антиаритмічні лікарські засоби Класу I і III Vaughan Williams, наприклад, аміодарон, пропафенон, хінідин, діізопірамід, дофетилід, солатол.

Критерії, пов'язані з відхиленнями лабораторних показників від норми:

50 - Калій плазми <3,5 ммоль/л (оскільки антиаритмічні лікарські засоби можуть бути аритмогенними у пацієнтів з гіпокаліємією, це повинно коректуватися перед рандомізацією).

- Розрахований GFR при фоні <10 мл/хв. з використанням формули Cockcroft Gault ($GFR [мл/хв.] = (140 - BIK [років]) * MACA [кілограм] * КОНСТАНТА / КРЕАТИНІН [мкмоль/л]$, де КОНСТАНТА дорівнює 1 для чоловіків і 0,85 для жінок).

55 Крім того, було заборонене одночасне застосування соку грейпфрута і всіх сильних інгібіторів CYP3A4, таких як кетоконазол.

II. Тривалість і лікування

Лікування починали з використанням таблеток, що містять або плацебо, або кількість гідрохлориду дронедазону, що відповідає 400 мг дронедазону, при нормі два рази на день з ранковою і вечірньою їжею і, більш конкретно, при нормі одна таблетка вранці під час сніданку або незабаром після сніданку і одна таблетка увечері під час обіду або незабаром після обіду.

Очікувана тривалість цього лікування була варіабельною у відповідності з часом, при якому кожний пацієнт включався в це дослідження, і могла знаходитися в діапазоні від (мінімально) 12 місяців для останнього включеного пацієнта до (максимально) всієї тривалості цього дослідження (12 місяців + тривалість включення), тобто приблизно 30 місяців для перших включених пацієнтів.

III. Результати

Результати, отримані в цьому дослідженні, аналізували способом Каплана Мейєра для цих фігур і відносний ризик (RR) оцінювали з використанням моделі Коксу регресії пропорційного ефекту.

Відносний ризик (RR) є відношенням ступенів стрічання госпіталізації або смерті серед пацієнтів, що приймають дронедазон, відносно пацієнтів, що приймають плацебо.

Процентне зменшення x конкретної події (госпіталізації, смерті, серцево-судинної смерті і т.д.) розраховують таким чином:

$x=1$ - відносний ризик.

III.1. Результати, що стосуються госпіталізацій в кардіологічне відділення і смертності (головний критерій оцінювання)

Серед 4628 пацієнтів, включених в це дослідження, 2301 були частиною групи, що отримувала лікування гідрохлоридом дронедазону.

917 подій реєстрували в групі плацебо, проти 734 в групі, що отримувала гідрохлорид дронедазону.

Розрахований відносний ризик дорівнює $0,758$ з $p=2 \times 10^{-8}$, тобто зменшення госпіталізацій в кардіологічне відділення і смертей становило $24,2\%$ в групі, що приймала гідрохлорид дронедазону, причому цей результат був високо значущим.

Фіг. 1, яка відтворює ці отримані результати, показує явне розділення цих двох кумулятивних кривих дуже скоро після початку лікування, причому це розділення зберігається протягом всієї тривалості цього дослідження.

III.2. Результати, що стосуються госпіталізацій в кардіологічне відділення і серцево-судинної смертності

Серед 4628 пацієнтів, включених в це дослідження, 2301 були частиною групи, що отримувала лікування гідрохлоридом дронедазону.

892 події реєстрували в групі плацебо, проти 701 в групі, що отримувала гідрохлорид дронедазону.

Розрахований відносний ризик дорівнює $0,745$ з $p=45 \times 10^{-10}$, тобто зменшення госпіталізацій в кардіологічне відділення і смертей становило $25,5\%$ в групі, що приймала гідрохлорид дронедазону, причому цей результат був високо значущим.

Фіг. 2, яка відтворює ці отримані результати, показує явне розділення цих двох кумулятивних кривих дуже скоро після початку лікування, причому це розділення зберігається протягом всієї тривалості цього дослідження.

III.3. Результати, що стосуються госпіталізацій в кардіологічне відділення і раптової смерті

Серед 4628 пацієнтів, включених в це дослідження, 2301 були частиною групи, що отримувала лікування гідрохлоридом дронедазону.

873 події реєстрували в групі плацебо, проти 684 в групі, що отримувала гідрохлорид дронедазону.

Розрахований відносний ризик дорівнює $0,743$ з $p=48 \times 10^{-10}$, тобто зменшення госпіталізацій в кардіологічне відділення і смертей становило $25,5\%$ в групі, що приймала гідрохлорид дронедазону, причому цей результат був високо значущим.

Фіг. 3, яка відтворює ці отримані результати, показує явне розділення цих двох кумулятивних кривих дуже скоро після початку лікування, причому це розділення зберігається протягом всієї тривалості цього дослідження.

III.4. Результати, що стосуються госпіталізацій в кардіологічне відділення

Серед 4628 пацієнтів, включених в це дослідження, 2301 були частиною групи, що отримувала лікування гідрохлоридом дронедазону.

859 подій реєстрували в групі плацебо, проти 675 в групі, що отримувала гідрохлорид дронедазону.

Розрахований відносний ризик дорівнює $0,745$ з $p=9 \times 10^{-10}$, тобто зменшення госпіталізацій в кардіологічне відділення і смертей становило $25,5\%$ в групі, що приймала гідрохлорид дронедазону, причому цей результат був високо значущим.

Фіг. 4, яка відтворює ці отримані результати, показує явне розділення цих двох кумулятивних кривих дуже скоро після початку лікування, причому це розділення зберігається протягом всієї тривалості цього дослідження.

III.5. Результати, що стосуються госпіталізацій в кардіологічне відділення з приводу фібриляції передсердь і суправентрикулярної аритмії

Серед 4628 пацієнтів, включених в це дослідження, 2301 були частиною групи, що отримувала лікування гідрохлоридом дронедаарону.

5 457 подій реєстрували в групі плацебо, проти 296 в групі, що отримувала гідрохлорид дронедаарону.

Розрахований відносний ризик дорівнює 0,616, тобто зменшення госпіталізацій в кардіологічне відділення з приводу фібриляції передсердь становило 38,4 %.

10 III.6. Результати, що стосуються госпіталізацій в кардіологічне відділення з приводу транзиторної ішемічної події або інсульту

Серед 4628 пацієнтів, включених в це дослідження, 2301 були частиною групи, що отримувала лікування гідрохлоридом дронедаарону.

61 подію реєстрували в групі плацебо, проти 43 в групі, що отримувала гідрохлорид дронедаарону.

15 Розрахований відносний ризик дорівнює 0,66 з $p=0,027$, тобто зменшення госпіталізацій в кардіологічне відділення з приводу транзиторної ішемічної події або інсульту становило 34 % в групі, що отримувала гідрохлорид дронедаарону.

III.7. Результати, що стосуються смертності від будь-якої причини

20 Серед 4628 пацієнтів, включених в це дослідження, 2301 були частиною групи, що отримувала лікування гідрохлоридом дронедаарону.

139 подій реєстрували в групі плацебо, проти 116 в групі, що отримувала гідрохлорид дронедаарону.

Розрахований відносний ризик дорівнює 0,844 з $p=0,1758$, тобто зменшення смертей становило 15,6 % в групі, що приймала гідрохлорид дронедаарону.

25 Фіг. 5, яка відтворює ці отримані результати, показує явне розділення цих двох кумулятивних кривих дуже скоро після початку лікування, причому це розділення зберігається протягом всієї тривалості цього дослідження.

III.8. Результати, що стосуються смертності від серцево-судинного захворювання

30 Серед 4628 пацієнтів, включених в це дослідження, 2301 були частиною групи, що отримувала лікування гідрохлоридом дронедаарону.

94 смертей від серцево-судинного захворювання реєстрували в групі плацебо, проти 65 в групі, що отримувала гідрохлорид дронедаарону.

35 Розрахований відносний ризик дорівнює 0,698 з $p=0,0252$, тобто зменшення смертності від серцево-судинного захворювання становило 30,2 % в групі, що приймала гідрохлорид дронедаарону.

Фіг. 6, яка відтворює ці отримані результати, показує явне розділення цих двох кумулятивних кривих дуже скоро після початку лікування, причому це розділення зберігається протягом всієї тривалості цього дослідження.

III.9. Результати, що стосуються смертності від аритмії

40 Серед 4628 пацієнтів, включених в це дослідження, 2301 були частиною групи, що отримувала лікування гідрохлоридом дронедаарону.

48 смертей від аритмії серця реєстрували в групі плацебо, проти 26 в групі, що отримувала гідрохлорид дронедаарону.

45 Розрахований відносний ризик дорівнює 0,55 з $p=0,001$, тобто зменшення смертей від аритмії становило 0,45 % в групі, що приймала гідрохлорид дронедаарону.

III.10. Результати, що стосуються раптової смерті

Серед 4628 пацієнтів, включених в це дослідження, 2301 були частиною групи, що отримувала лікування гідрохлоридом дронедаарону.

50 35 раптових смертей реєстрували в групі плацебо, проти 14 в групі, що отримувала гідрохлорид дронедаарону.

Розрахований відносний ризик дорівнює 0,405 з $p=0,0031$, тобто зменшення смертності від серцево-судинного захворювання становило 59,5 % в групі, що приймала гідрохлорид дронедаарону.

55 Фіг. 7, яка відтворює ці отримані результати, показує явне розділення цих двох кумулятивних кривих дуже скоро після початку лікування, причому це розділення зберігається протягом всієї тривалості цього дослідження.

III.11. Регуляція рівня калію крові

60 Ефект, що модулює концентрацію калію, ясно документований в цьому винаході на основі результатів аналізів регулярних проб крові, що беруться протягом цього дослідження в контексті моніторингу життєвих параметрів.

Варіювання калію (в ммоль/л) між першим і останнім введенням лікарського засобу цього дослідження включені в фіг. 8, в якій В означає рівень фону, D означає день і М означає місяць.

Дисперсійний аналіз зміни рівня калію в крові, що враховує вихідну величину під час цього дослідження після 24-го місяця, показує значущу відмінність на користь дронедаарону в порівнянні з плацебо ($p < 0,0001$).

Таким чином, дронедаарон дозволяє регулювати рівень калію в крові.

III.12. Результати, що стосуються пацієнтів в цьому дослідженні, що отримували, крім того, лікування на основі діуретика

Клінічні результати цього дослідження підтверджують гіпотезу, що модуляція калію зменшує ризик раптової смерті, зокрема, у пацієнтів, що піддаються ризику зменшення калію, загостреному введенням лікування діуретиками: зменшення ризику раптової смерті дронедаароном, тобто запобігання раптовій смерті в порівнянні з плацебо, було таке, що дорівнює 70,4 % у пацієнтів, що отримували діуретики, і 34 % у пацієнтів, що не отримували діуретики.

Крім того, зменшення цього ризику було більш високим в групах пацієнтів, зобов'язаних лікуватися діуретиками, таких як гіпертензивні пацієнти, де зменшення цього ризику було таке, що дорівнює 62 % проти зменшення 45,5 %, що спостерігається у пацієнтів, які не були гіпертензивними.

III.13. Результати, що стосуються госпіталізацій в кардіологічне відділення і смертності у пацієнтів, які розвивали "постійні фібриляцію передсердь/тріпотіння передсердь"

Серед 4628 пацієнтів, включених в це дослідження, 2301 були частиною групи, що отримувала лікування гідрохлоридом дронедаарону.

294 пацієнта, які розвивали постійні фібриляцію передсердь/тріпотіння передсердь, обробляли плацебо проти 178 пацієнтів в групі, що отримувала гідрохлорид дронедаарону ($p < 0,001$).

74 події реєстрували в групі плацебо проти 29 в групі, що отримувала гідрохлорид дронедаарону.

Розрахований відносний ризик дорівнює 0,67 з $p = 0,06$, тобто зменшення госпіталізацій в кардіологічне відділення і смертності пацієнтів з постійними фібриляцією передсердь/тріпотінням передсердь становило 33 % в групі, що приймала гідрохлорид дронедаарону.

Фіг. 9, яка відтворює ці отримані результати, показує явне розділення цих двох кумулятивних кривих дуже скоро після початку лікування, причому це розділення зберігається протягом всієї тривалості цього дослідження.

III.14. Результати, що стосуються запобігання госпіталізаціям в кардіологічне відділення або смерті пацієнтів зі структурним захворюванням серця

З 4628 пацієнтів, включених в це дослідження, 2301 були частиною групи, що отримувала лікування гідрохлоридом дронедаарону.

629 подій реєстрували в групі плацебо проти 486 в групі, що отримувала гідрохлорид дронедаарону.

Розрахований відносний ризик дорівнював 0,76, тобто зменшення госпіталізацій в кардіологічне відділення або смерті становило 24 %.

III.15. Результати, що стосуються запобігання госпіталізаціям в кардіологічне відділення пацієнтів зі структурним захворюванням серця

З 4628 пацієнтів, включених в це дослідження, 2301 були частиною групи, що отримувала лікування гідрохлоридом дронедаарону.

583 події реєстрували в групі плацебо проти 452 в групі, що отримувала гідрохлорид дронедаарону.

Розрахований відносний ризик дорівнював 0,76, тобто зменшення госпіталізацій в кардіологічне відділення або смерті становило 24 %.

III.16. Результати, що стосуються запобігання смерті пацієнтів зі структурним захворюванням серця

З 4628 пацієнтів, включених в це дослідження, 2301 були частиною групи, що отримувала лікування гідрохлоридом дронедаарону.

106 подій реєстрували в групі плацебо проти 77 в групі, що отримувала гідрохлорид дронедаарону.

Розрахований відносний ризик дорівнював 0,76, тобто зменшення госпіталізацій в кардіологічне відділення або смерті становило 24 %.

III.17. Результати, що стосуються запобігання серцево-судинній смерті пацієнтів зі структурним захворюванням серця

З 4628 пацієнтів, включених в це дослідження, 2301 були частиною групи, що отримувала лікування гідрохлоридом дронедаарону.

75 подій реєстрували в групі плацебо проти 48 в групі, що отримувала гідрохлорид дронедаарону.

5 Розрахований відносний ризик дорівнював 0,67, тобто зменшення серцево-судинних смертей становило 33 %.

III.18. Результати, що стосуються запобігання госпіталізації в кардіологічне відділення і смерті у пацієнтів із застійною серцевою недостатністю, що визначається як клас III NYHA, в стабільному гемодинамічному стані

10 З 4628 пацієнтів, включених в це дослідження, 2301 були частиною групи, що отримувала лікування гідрохлоридом дронедаарону.

При рандомізації 109 пацієнтів із застійною серцевою недостатністю класу III NYHA в гемодинамічному стані були частиною групи плацебо, і 91 пацієнт із застійною серцевою недостатністю класу III NYHA були частиною групи, що отримувала лікування гідрохлоридом дронедаарону.

15 71 подію реєстрували в групі плацебо проти 40 в групі, що отримувала гідрохлорид дронедаарону.

Розрахований відносний ризик дорівнював 0,56, тобто зменшення серцево-судинних смертей становило 44 %.

20 Фіг. 10 показує, що ця дія дронедаарону відбувається рано і збільшується з часом.

III.19. Результати, що стосуються запобігання госпіталізації в кардіологічне відділення і смерті у пацієнтів із застійною серцевою недостатністю, що визначається як така, що має зменшену фракцію викиду лівого шлуночка нижче за 0,35, в стабільному гемодинамічному стані

25 З 4628 пацієнтів, включених в це дослідження, 2301 були частиною групи, що отримувала лікування гідрохлоридом дронедаарону.

При рандомізації 87 пацієнтів із застійною серцевою недостатністю в стабільному гемодинамічному стані, що визначається по зменшеній фракції викиду лівого шлуночка нижче за 0,35, були частиною групи плацебо, і 92 пацієнти із застійною серцевою недостатністю в стабільному гемодинамічному стані, що визначається по зменшеній фракції викиду лівого шлуночка нижче за 0,35, були частиною групи, що отримувала лікування гідрохлоридом дронедаарону.

30 47 подій реєстрували в групі плацебо проти 39 в групі, що отримувала гідрохлорид дронедаарону.

35 Розрахований відносний ризик дорівнював 0,68, тобто зменшення серцево-судинних смертей становило 32 %.

III.20. Результати, що стосуються запобігання госпіталізації в кардіологічне відділення і смерті у пацієнтів із застійною серцевою недостатністю, що визначається як клас III NYHA

З 4628 пацієнтів, включених в це дослідження, 2301 були частиною групи, що отримувала лікування гідрохлоридом дронедаарону.

40 При рандомізації 109 пацієнтів із застійною серцевою недостатністю класу III NYHA в гемодинамічному стані були частиною групи плацебо, і 91 пацієнт із застійною серцевою недостатністю класу III NYHA були частиною групи, що отримувала лікування гідрохлоридом дронедаарону.

45 21 подію реєстрували в групі плацебо проти 12 в групі, що отримувала гідрохлорид дронедаарону.

Розрахований відносний ризик дорівнював 0,66, тобто зменшення смертей становило 34 %.

III.21. Результати, що стосуються запобігання смерті у пацієнтів із застійною серцевою недостатністю в стабільному гемодинамічному стані, що визначається як така, що має зменшену фракцію викиду лівого шлуночка нижче за 0,35

50 З 4628 пацієнтів, включених в це дослідження, 2301 були частиною групи, що отримувала лікування гідрохлоридом дронедаарону.

При рандомізації 87 пацієнтів із застійною серцевою недостатністю в стабільному гемодинамічному стані, що визначається по зменшеній фракції викиду лівого шлуночка нижче за 0,35, були частиною групи плацебо, і 92 пацієнти із застійною серцевою недостатністю в стабільному гемодинамічному стані, що визначається по зменшеній фракції викиду лівого шлуночка нижче за 0,35, були частиною групи, що отримувала лікування гідрохлоридом дронедаарону.

55 16 подій реєстрували в групі плацебо проти 10 в групі, що отримувала гідрохлорид дронедаарону.

Розрахований відносний ризик дорівнював 0,55, тобто зменшення серцево-судинних смертей становило 45 %.

III.22. Результати, що стосуються запобігання смерті у пацієнтів із застійною серцевою недостатністю, що визначається як клас III NYHA і по зменшеній фракції викиду лівого шлуночка нижче за 0,35

	Плацебо (N=23)	400 мг дронедаарону BID (N=24)
Кількість подій, n	19	13
Медіана виживання [95 % CI](день)	254,0 [131,0;293,0]	487,0 [182,0;NA]
Кумулятивне стрічання подій при 6 місяцях [95 % CI]	0,348 [0,153;0,542]	0,292 [0,110;0,474]
Кумулятивне стрічання подій при 1 році [95 % CI]	0,696 [0,508;0,884]	0,375 [0,181;0,569]
Кумулятивне стрічання подій при 2 роках [95 % CI]	0,837 [0,680;0,993]	0,578 [0,368;0,788]
Склад кінцевого результату:		
Госпіталізація в кардіологічне відділення	15	10
Смерть від будь-якої причини	4	3
- Серцево-судинна смерть	3	2
- Не серцево-судинна смерть	1	1
p-величина log-ранг-критерію	0,0711	
Відносний ризик [95 % CI]a	0,523 [0,256;1,070]	

III.23. Результати, що стосуються запобігання госпіталізаціям в кардіологічне відділення, асоційованим із застійною серцевою недостатністю, тобто для пацієнтів, які розвинули застійну серцеву недостатність

З 4628 пацієнтів, включених в це дослідження, 2301 були частиною групи, що отримувала лікування гідрохлоридом дронедаарону.

132 події реєстрували в групі плацебо проти 112 в групі, що отримувала гідрохлорид дронедаарону.

Розрахований відносний ризик дорівнював 0,855, тобто зменшення госпіталізацій в кардіологічне відділення, асоційованих із застійною серцевою недостатністю, становило 14,5 %.

III.24. Результати, що стосуються запобігання госпіталізаціям в кардіологічне відділення, асоційованим із застійною серцевою недостатністю класу IV, тобто для пацієнтів, які розвинули застійну серцеву недостатність

З 4628 пацієнтів, включених в це дослідження, 2301 були частиною групи, що отримувала лікування гідрохлоридом дронедаарону.

54 події реєстрували в групі плацебо проти 42 в групі, що отримувала гідрохлорид дронедаарону.

Розрахований відносний ризик дорівнював 0,78, тобто зменшення госпіталізацій в кардіологічне відділення, асоційованих із застійною серцевою недостатністю класу IV, становило 22 %.

III.25. Результати, що стосуються запобігання госпіталізації в кардіологічне відділення або смерті у пацієнтів з ішемічною (коронарною) хворобою серця

З 4628 пацієнтів, включених в це дослідження, 2301 були частиною групи, що отримувала лікування гідрохлоридом дронедаарону.

При рандомізації 737 пацієнтів з ішемічною хворобою серця були частиною групи плацебо, і 668 пацієнтів з ішемічною хворобою серця були частиною групи, що отримувала лікування гідрохлоридом дронедаарону.

350 подій реєстрували в групі плацебо проти 252 в групі, що отримувала гідрохлорид дронедаарону.

Розрахований відносний ризик дорівнював 0,733, тобто зменшення госпіталізацій в кардіологічне відділення або смертей становило 27 % у пацієнтів з ішемічною хворобою серця (P=0,0002).

III.26. Результати, що стосуються запобігання госпіталізації в кардіологічне відділення у пацієнтів з ішемічною (коронарною) хворобою серця

З 4628 пацієнтів, включених в це дослідження, 2301 були частиною групи, що отримувала лікування гідрохлоридом дронедаарону.

При рандомізації 737 пацієнтів з ішемічною хворобою серця були частиною групи плацебо, і 668 пацієнтів з ішемічною хворобою серця були частиною групи, що отримувала лікування гідрохлоридом дронедаарону.

321 подію реєстрували в групі плацебо проти 233 в групі, що отримувала гідрохлорид дронедаарону.

Розрахований відносний ризик дорівнював 0,740, тобто зменшення госпіталізацій в кардіологічне відділення становило 27 % для пацієнтів з ішемічною хворобою серця ($P=0,0005$).

III.27. Результати, що стосуються запобігання смерті для пацієнтів з ішемічною (коронарною) хворобою серця

З 4628 пацієнтів, включених в це дослідження, 2301 були частиною групи, що отримувала лікування гідрохлоридом дронедаарону.

При рандомізації 737 пацієнтів з ішемічною хворобою серця були частиною групи плацебо, і 668 пацієнтів з ішемічною хворобою серця були частиною групи, що отримувала лікування гідрохлоридом дронедаарону.

66 подій реєстрували в групі плацебо проти 39 в групі, що отримувала гідрохлорид дронедаарону.

Розрахований відносний ризик дорівнював 0,643, тобто зменшення смертей становило 36 % у пацієнтів з ішемічною хворобою серця ($P=0,0273$).

III.28. Результати, що стосуються запобігання серцево-судинній смерті для пацієнтів з ішемічною (коронарною) хворобою серця

З 4628 пацієнтів, включених в це дослідження, 2301 були частиною групи, що отримувала лікування гідрохлоридом дронедаарону.

При рандомізації 737 пацієнтів з ішемічною хворобою серця були частиною групи плацебо, і 668 пацієнтів з ішемічною хворобою серця були частиною групи, що отримувала лікування гідрохлоридом дронедаарону.

47 подій реєстрували в групі плацебо проти 26 в групі, що отримувала гідрохлорид дронедаарону.

Розрахований відносний ризик дорівнював 0,602, тобто зменшення серцево-судинних смертей становило 40 % ($P=0,0355$).

III.29. Результати, що стосуються запобігання госпіталізації в кардіологічне відділення і смерті у пацієнтів з серцево-судинними факторами ризику

	N	HR (95 % CI)
Вік ≥ 75	1925	0,75 (0,65, 0,87)
Гіпертензія	3995	0,77 (0,69, 0,85)
Діабет	945	0,75 (0,61, 0,91)
Первинний серцево-судинний напад або системна емболія	616	0,80 (0,62, 1,02)
Діаметр лівого передсердя ≥ 50 мм	955	0,77 (0,63, 0,94)
LVEF $< 0,40$	338	0,72 (0,51, 1,00)

Таким чином, ці результати показують зменшення, відповідно, 25 %, 23 %, 25 %, 20 %, 23 %, 28 % госпіталізацій і смерті у випадку пацієнтів щонайменше з одним з вищезгаданих серцево-судинних факторів ризику.

III.30. Результати, що стосуються запобігання госпіталізації в кардіологічне відділення

	Плацебо (N=2327)		Дронедаарон (N=2301)		HR (95 % CI)
Будь-яка госпіталізація в кардіологічне відділення	859	(36,9 %)	675	(29,3 %)	0,745 [0,673-0,824]
Пов'язана з атеросклерозом (якщо не вказано по-іншому)	8	(0,3 %)	11	(0,5 %)	1,282 [0,516-3,187]
Інфаркт міокарда або нестабільна стенокардія	61	(2,6 %)	48	(2,1 %)	0,742 [0,508-1,083]
Стабільна стенокардія (грудна жаба) або атипичний біль в грудях	41	(1,8 %)	45	(2,0 %)	1,042 [0,682-1,591]
Синкопе	24	(1,0 %)	21	(0,9 %)	0,836 [0,465-1,501]
ТІА або інсульт (крім внутрішньочерепного крововиливу)	35	(1,5 %)	28	(1,2 %)	0,751 [0,457-1,235]
Фібриляція передсердь або інші порушення суправентрикулярного ритму	457	(19,6 %)	296	(12,9 %)	0,616 [0,532-0,713]
Несмертельна зупинка серця	2	(<0,1 %)	3	(0,1 %)	1,442

	Плацебо (N=2327)		Дронедазон (N=2301)		HR (95 % CI)
					[0,241-8,632]
Серцево-судинна хірургія, за винятком трансплантації серця	23	(1,0 %)	21	(0,9 %)	0,852 [0,472-1,540]
Імплантація пейсмекера ICD або іншого пристрою для серця	29	(1,2 %)	32	(1,4 %)	1,041 [0,630-1,721]
Черезшкірна коронарна, серцево-судинна або периферична процедура	31	(1,3 %)	27	(1,2 %)	0,817 [0,488-1,369]
Пов'язана з кров'яним тиском (гіпотензією, гіпертензією; за винятком синкопе)	21	(0,9 %)	21	(0,9 %)	0,949 [0,518-1,738]
Серцево-судинна інфекція	0	(0 %)	4	(0,2 %)	NA
Велика кровотеча (що вимагає двох або більше одиниць крові або будь-яка внутрішньочерепна кровотеча)	24	(1,0 %)	21	(0,9 %)	0,816 [0,454-1,466]
Легенева емболія або Тромбоз глибоких вен	3	(0,1 %)	10	(0,4 %)	3,159 [0,869-11,478]
Погіршення серцевої недостатності, що включає в себе набряк легень або задишку серцевого походження	92	(4,0 %)	78	(3,4 %)	0,805 [0,595-1,089]
Шлуночкові екстрасистолі	1	(<0,1 %)	1	(<0,1 %)	0,973 [0,061-15,560]
Шлуночкова тахікардія (тривала або не тривала)	6	(0,3 %)	6	(0,3 %)	0,952 [0,307-2,951]
Фібриляція шлуночків	1	(<0,1 %)	1	(<0,1 %)	0,943 [0,059-15,083]
Інші шлуночкові аритмії	0	(0 %)	1	(<0,1 %)	NA

III.31. Результати, що стосуються запобігання госпіталізаціям в кардіологічне відділення, не зумовлених суправентрикулярною аритмією, такою як фібриляція передсердь або тріпотіння передсердь

5

	Плацебо (N=2327)		Дронедазон (N=2301)		HR (95 % CI)
Будь-яка госпіталізація в кардіологічне відділення	511	(22,0 %)	438	(19,0 %)	0,855 [0,753-0,972]
Пов'язана з атеросклерозом (якщо не вказано по-іншому)	10	(0,4 %)	11	(0,5 %)	1,094 [0,464-2,575]
Інфаркт міокарда або нестабільна стенокардія	71	(3,1 %)	52	(2,3 %)	0,730 [0,511-1,045]
Стабільна стенокардія (грудна жаба) або атиповий біль в грудях	53	(2,3 %)	51	(2,2 %)	0,962 [0,665-1,412]
Синкопе	28	(1,2 %)	23	(1,0 %)	0,822 [0,474-1,427]
ТІА або інсульт (крім внутрішньочерепного крововиливу)	43	(1,8 %)	32	(1,4 %)	0,742 [0,469-1,172]
Несмертельна зупинка серця	2	(<0,1 %)	3	(0,1 %)	1,504 [0,251-9,000]
Серцево-судинна хірургія, за винятком трансплантації серця	28	(1,2 %)	24	(1,0 %)	0,853 [0,495-1,472]
Імплантація пейсмекера ICD або іншого пристрою для серця	56	(2,4 %)	46	(2,0 %)	0,819 [0,555-1,210]
Черезшкірна коронарна, серцево-судинна або периферична процедура	40	(1,7 %)	31	(1,3 %)	0,773 [0,484-1,235]
Пов'язана з кров'яним тиском (гіпотензією, гіпертензією; за винятком синкопе)	26	(1,1 %)	25	(1,1 %)	0,960 [0,554-1,662]
Серцево-судинна інфекція	0	(0 %)	4	(0,2 %)	NA
Велика кровотеча (що вимагає двох або більше одиниць крові або будь-яка	28	(1,2 %)	27	(1,2 %)	0,960 [0,566-1,628]

	Плацебо (N=2327)		Дронедазон (N=2301)		HR (95 % CI)
внутрішньочерепна кровотеча)					
Легенева емболія або тромбоз глибоких вен	4	(0,2 %)	11	(0,5 %)	2,713 [0,864-8,521]
Погіршення серцевої недостатності, що включає в себе набряк легень або задишку серцевого походження	113	(4,9 %)	89	(3,9 %)	0,787 [0,596-1,039]
Шлуночкові екстрасистоли	1	(<0,1 %)	1	(<0,1 %)	1,005 [0,063-16,062]
Шлуночкова тахікардія (тривала або не тривала)	7	(0,3 %)	6	(0,3 %)	0,857 [0,288-2,550]
Фібриляція шлуночків	1	(<0,1 %)	1	(<0,1 %)	0,997 [0,062-15,940]
Інші шлуночкові аритмії	0	(0 %)	1	(<0,1 %)	NA

Наприклад, дронедазон асоціювався із 14,5 % зменшенням ризику госпіталізації в кардіологічне відділення не внаслідок суправентрикулярної аритмії (HR [95 % CI] 0,855 [0,753 0,972]). Як зазначено нижче, більш низьке число не -AF/AFL-госпіталізацій при прийомі дронедазону було зумовлене в основному меншим числом госпіталізацій з приводу погіршення серцевої недостатності, MI або нестабільної стенокардії або інсульту або TIA (транзиторного ішемічного нападу).

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

10

1. Спосіб профілактики серцево-судинних госпіталізацій, що включає введення дронедазону або його фармацевтично прийнятної солі в дозі 800 мг, яку приймають в один або більше прийомів під час сніданку та вечері, де вказаний лікарський засіб протипоказаний для хворих з тяжкою серцевою недостатністю, на яку вказує будь-що з наступного:

15

- погіршення симптомів серцевої недостатності в спокої або з мінімальним фізичним напруженням, або

- з історією хвороби або наявними симптомами застійної серцевої недостатності в спокої, або

- симптоми серцевої недостатності з мінімальним фізичним напруженням за останній місяць, тобто за місяць до початку лікування, або

20

- госпіталізація з приводу серцевої недостатності за останній місяць, тобто за місяць до початку лікування,

- клас IV NYHA,

- клас III NYHA за останній місяць,

25

- нещодавня декомпенсація, про що свідчить необхідність госпіталізації або внутрішньовенної терапії,

- нещодавня декомпенсація, що вимагає госпіталізації або внутрішньовенної терапії для лікування серцевої недостатності.

2. Спосіб за п. 1, де пацієнти мають в історії хвороби фібриляцію передсердь або тріпотіння передсердь, внаслідок регуляції рівня калію в крові.

30

3. Спосіб за будь-яким з пп. 1 і 2, де вказане запобігання госпіталізаціям в кардіологічне відділення забезпечується пацієнтам, що мають фібриляцію передсердь або тріпотіння передсердь в історії хвороби, або у пацієнтів наявні фібриляція передсердь або тріпотіння передсердь.

4. Спосіб за будь-яким з пп. 1-3, який **відрізняється** тим, що пацієнти мають в історії хвороби фібриляцію передсердь або тріпотіння передсердь, або у пацієнтів наявні непостійні фібриляція передсердь або тріпотіння передсердь.

35

5. Спосіб за будь-яким з пп. 1-3, який **відрізняється** тим, що пацієнти мають в історії хвороби пароксизмальні або постійні фібриляції передсердь або тріпотіння передсердь, або у пацієнтів наявні пароксизмальні або постійні фібриляції передсердь або тріпотіння передсердь.

40

6. Спосіб за будь-яким з пп. 1-3, який **відрізняється** тим, що пацієнти перебувають у синусовому ритмі і мають в історії хвороби пароксизмальні або постійні фібриляції.

7. Спосіб за будь-яким з пп. 1-5, який **відрізняється** тим, що зазначеним запобіганням госпіталізації в кардіологічне відділення є госпіталізація з приводу фібриляції передсердь.

45

8. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що пацієнти мають органічне захворювання серця.

9. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що пацієнти мають застійну серцеву недостатність в стабільному гемодинамічному стані.
 10. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, де вказана застійна серцева недостатність в стабільному гемодинамічному стані визначається як клас III NYHA.
 - 5 11. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, де вказана застійна серцева недостатність в стабільному гемодинамічному стані визначається зменшеною фракцією викиду лівого шлуночка нижче 0,35.
 12. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, де запобігання госпіталізаціям в кардіологічне відділення включає запобігання погіршенню або розвитку застійної серцевої недостатності у пацієнтів з фібриляцією передсердь або тріпотінням передсердь в історії хвороби.
 - 10 13. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що пацієнти не мають тяжкої серцевої недостатності.
 14. Спосіб за п. 13, який **відрізняється** тим, що пацієнти не мають тяжкої серцевої недостатності, що визначається як серцева недостатність класу IV NYHA.
 - 15 15. Спосіб за п. 1, де вказана тяжка серцева недостатність є серцевою недостатністю класу IV NYHA.
 16. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, де запобігання госпіталізаціям в кардіологічне відділення включає запобігання коронарній хворобі серця.
 17. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що ці пацієнти виявляють асоційовані фактори ризику.
 - 20 18. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що ці пацієнти також виявляють щонайменше один з наступних факторів ризику:
 - вік,
 - діабет,
 - 25 - мають церебральний інсульт або системну емболію в історії хвороби,
 - діаметр лівого передсердя більший або дорівнює 50 мм при вимірюванні ехокардіографією,
 - фракція викиду лівого шлуночка менша ніж 40 % при вимірюванні двовимірною ехографією.
 19. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що ці пацієнти виявляють також додаткові фактори ризику, тобто щонайменше одну з наступних патологій, наприклад:
 - 30 - гіпертензію,
 - основне органічне захворювання серця,
 - тахікардію,
 - коронарну хворобу серця,
 - неревматичне захворювання серцевого клапана,
 - 35 - дилатаційну кардіоміопатію ішемічного походження,
 - катетерну абляцію фібриляції передсердь або тріпотіння передсердь,
 - суправентрикулярну тахікардію, іншу, ніж фібриляція або тріпотіння передсердь,
 - хірургію серцевого клапана в історії хвороби,
 - неішемічну дилатаційну кардіоміопатію,
 - 40 - гіпертрофічну кардіоміопатію,
 - ревматичне захворювання клапана,
 - стійку шлуночкову тахікардію,
 - природжену кардіопатію,
 - катетерну абляцію для тахікардії, іншу, ніж для фібриляції або тріпотіння передсердь,
 - 45 - фібриляцію шлуночків,
- і/або щонайменше один кардіологічний пристрій, вибраний з
- кардіостимулятора,
 - імплантованого дефібрилятора ("ICD").

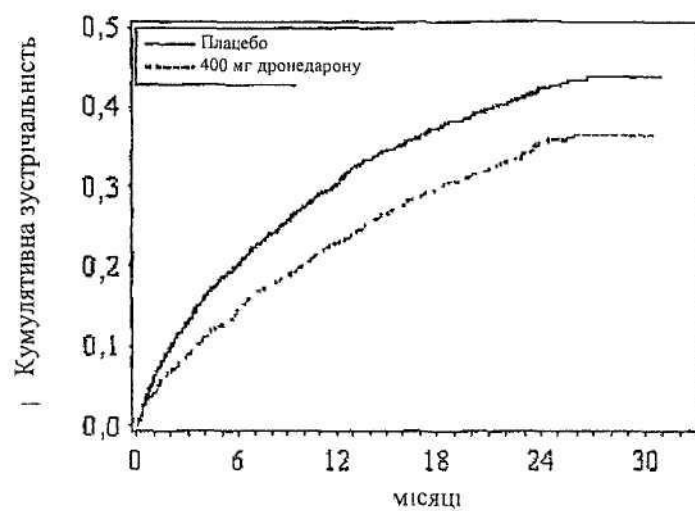


Fig. 1

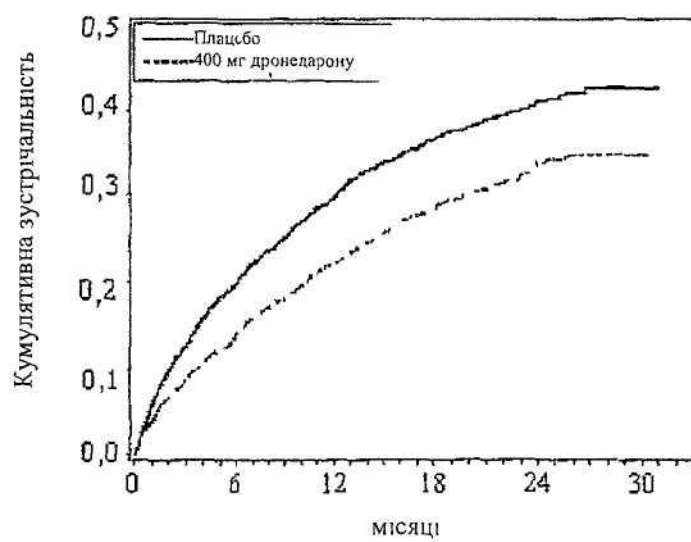
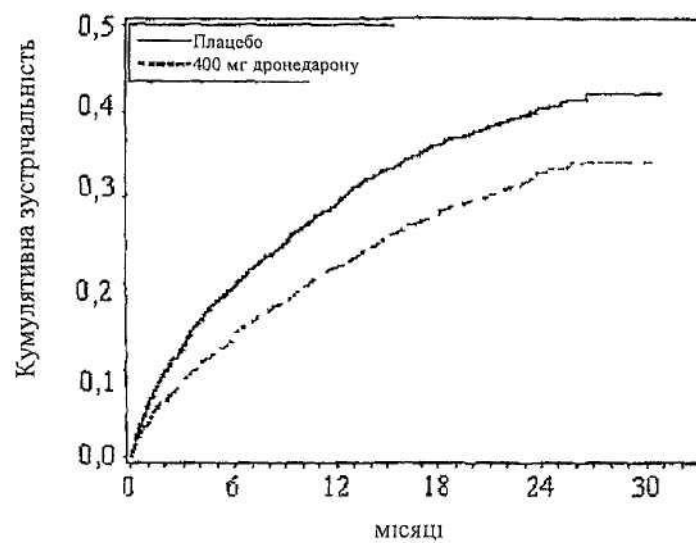
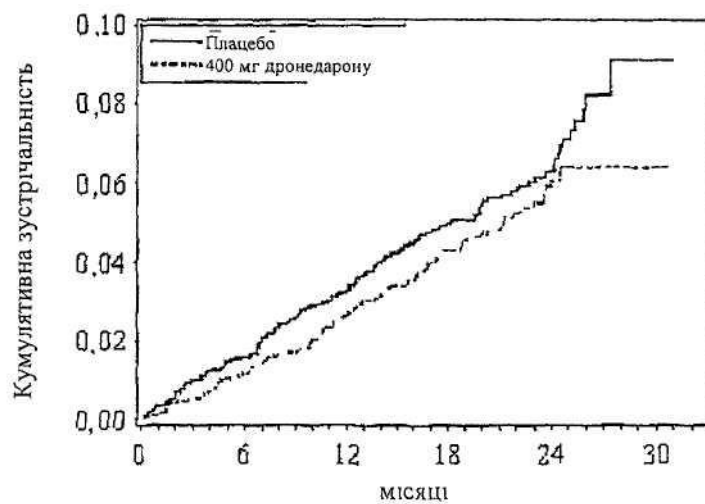


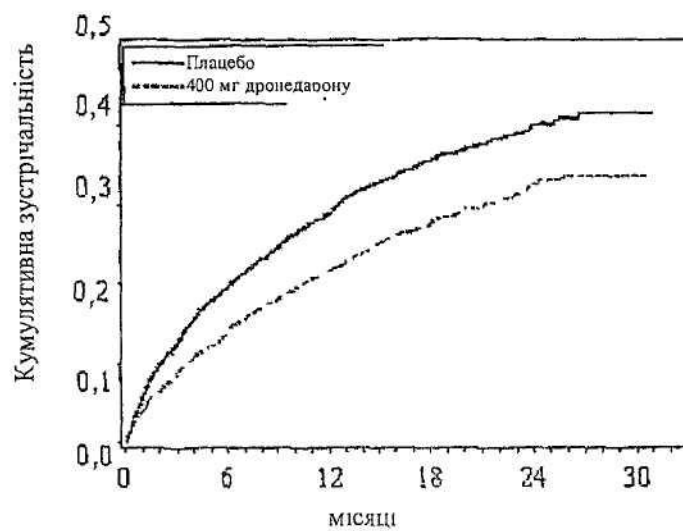
Fig. 2



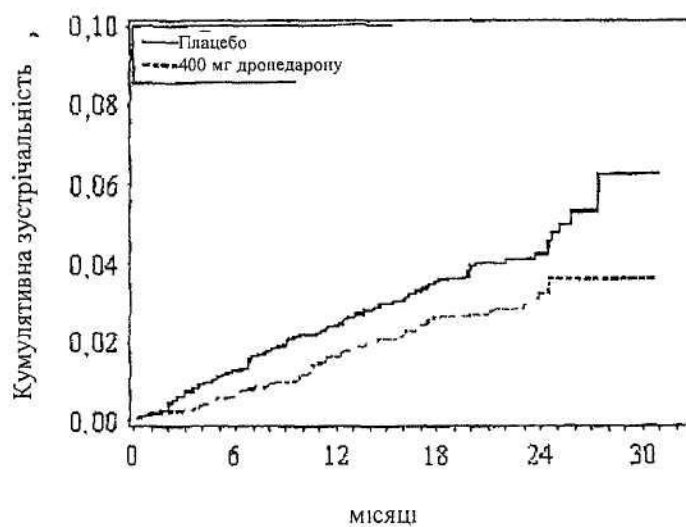
Фіг. 3



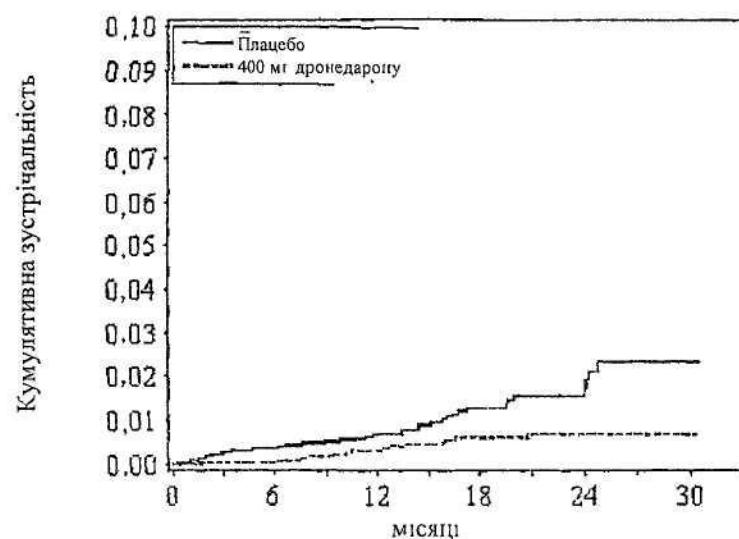
Фіг. 4



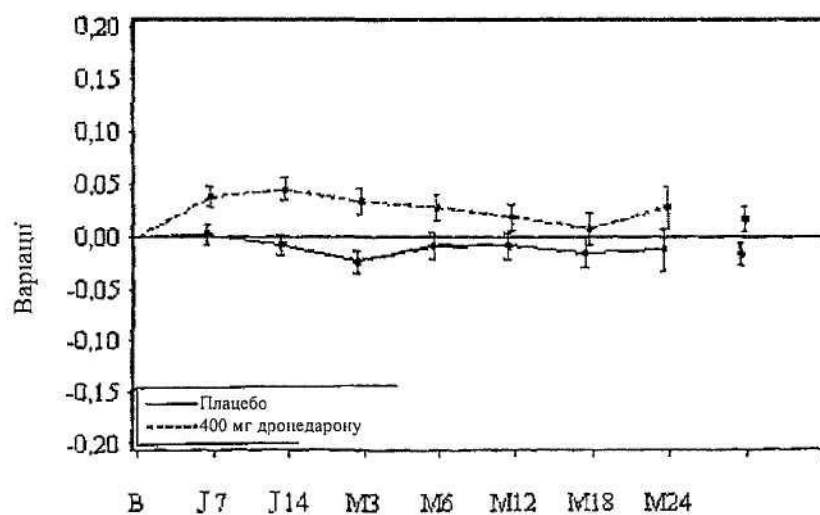
Фіг. 5



Фіг. 6



Фіг. 7



Фіг. 8

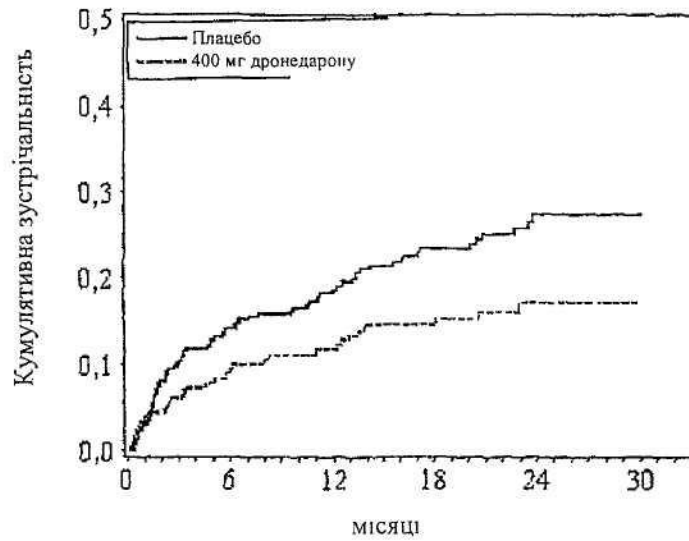


Fig. 9

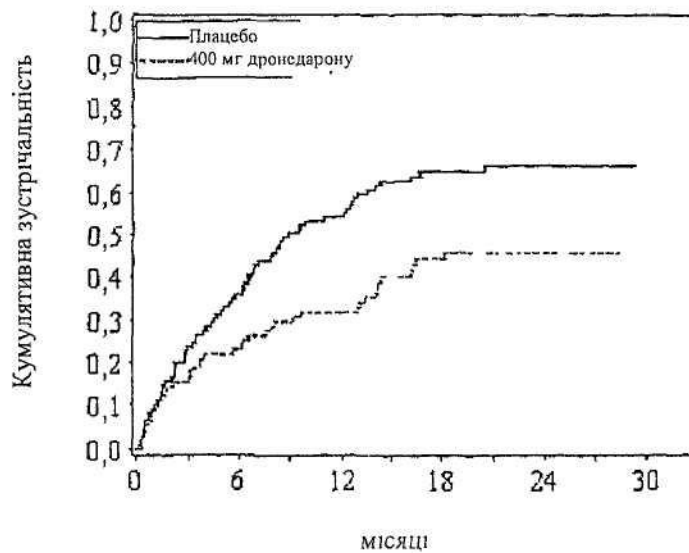


Fig. 10

Комп'ютерна верстка О. Рябко

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601