

39

002

ЗВІТ
про доклінічні дослідження
лікарського засобу СУБЕТТА, таблетки

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	СУБЕТТА
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Гомеопатичний лікарський засіб / лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє)
2) проведені дослідження	<input checked="" type="checkbox"/> так ні якщо ні, обґрунтувати
2. Фармакологія:	так
1) первинна фармакодинаміка	
1. <i>Вивчення гіпоглікемічної активності</i>	
1.1. Модель спонтанного цукрового діабету 2 типу на щурах лінії GK/Rag	<p><i>Об'єкт дослідження:</i> щури лінії GK/Rag зі спонтанним, інсулінонезалежним, що не зв'язаний з надмірною вагою цукровим діабетом (ЦД), що має легку, але стабільну гіперглікемію після прийому їжі.</p> <p><i>Результати:</i> курсове в/ш введення Субетти в дозі 5 мл/кг протягом 28 діб запобігало прогресуванню ЦД і до 28 дня достовірно знижувало рівень глюкози в плазмі крові у порівнянні як зі значеннями в 1-й день (на 12%, $p < 0,05$), так і з негативним контролем (на 11%, $p < 0,05$).</p> <p>Результати проведеного перорального глюкозотолерантного тесту (ПГТТ) показали, що гіпоглікемічну дію Субетти обумовлено підвищенням чутливості периферичних тканин до глюкози: на 28 день введення зміна в постпрандіальному рівні глюкози була на 58% ($p < 0,05$) менше виражена, ніж в групі негативного контролю.</p>

<p>1.2. Модель стрептозототин-індукованого цукрового діабету 1/2 типу на безпородних щурах</p>	<p>003</p> <p><i>Об'єкт дослідження:</i> безпородні щури з ЦД (змішана форма, 1 і 2 тип), індукованим стрептозототином (стрептозототин підвищує рівень глюкози в крові щурів приблизно в 3,5 рази через 3 дні після його введення, що свідчить про порушення утилізації тканинами глюкози внаслідок вираженого дефіциту інсуліну і розвитку інсулінорезистентності).</p> <p><i>Результати:</i> курсове в/ш введення Субетти в дозі 5 мл/кг протягом 50 днів запобігало прогресування ЦД: в порівнянні з вихідними значеннями значимо знижувалася концентрація глюкози в крові щурів - на 56%, $p < 0,05$, в сечі - на 58,9%, $p < 0,05$, а також концентрація кетонів у сечі - на 72,7%, $p < 0,05$. При цьому 50-денне введення Субетти не супроводжувалося епізодами гіпоглікемії, що говорить про високу безпеку препарату. Введення Субетти зменшувало споживання води до помірного, а також збільшувало виживання щурів на 10%.</p> <p>Результати проведеного ПГТТ показали, що гіпоглікемічну дію Субетти обумовлено підвищенням чутливості периферичних тканин до глюкози: Субетта збільшувала утилізацію глюкози тканинами на 47,2% ($p < 0,05$) і 45,6% ($p < 0,05$) на 14 і 50 дні введення препаратів відповідно.</p>
<p>2. <u>Вивчення гіпотензивної активності</u></p>	
<p>2.1. Вплив на ендотеліальну дисфункцію щурів зі спонтанною гіпертензією (<i>ex vivo</i>)</p>	<p><i>Об'єкт дослідження:</i> фрагменти аорти спонтанно-гіпертензивних щурів лінії SHR і нормотензивних щурів лінії WKY, <i>in situ</i>.</p> <p>Вивчали вплив Субетти на ізометричне розслаблення фрагментів аорти у відповідь на ацетилхолін.</p> <p><i>Результати:</i> було показано, що додавання Субетти в середовище (в обсязі 1 мл) інкубації збільшувало розслаблення кілець аорти щурів лінії SHR до 81,8% від максимального (vs 58,6% без додавання Субетти) з відповідним зниженням EC_{50} (ацетилхоліну) в 1,5 рази ($p < 0,05$).</p> <p>Таким чином, Субетта значно підсилює ендотелій-залежне розслаблення судин у щурів зі спонтанною гіпертензією.</p>
<p>2.2. Вплив на артеріальний тиск щурів з спадково обумовленою стрес-чутливою гіпертензією</p>	<p><i>Об'єкт дослідження:</i> щури-самці зі спадково обумовленою стрес-чутливою артеріальною гіпертензією (лінія NCSAG). АТ у цих щурів підвищено в середньому до 160-170 мм рт. ст. (vs 100-130 мм рт. ст. у нормотензивних щурів).</p> <p><i>Результати:</i> введення Субетти в дозі 2,5 мл/кг протягом 10 днів призводило до достовірного зниження АТ на 6% ($p < 0,05$ в порівнянні з</p>

	вихідним), при цьому у препараті не було відмічено синдрому відміни.
3. <u>Вивчення механізмів дії</u>	
3.1. Вплив на поглинання глюкози м'язовими клітинами (<i>in vitro</i>)	<p><i>Об'єкт дослідження:</i> культура міоцитів людини, <i>in vitro</i>.</p> <p><i>Результати:</i> додавання Субетти в середовище інкубації стимулювало поглинання глюкози клітинами: ефект комбінації Субетти й інсуліну в концентрації 10 нМ перевершував ефект 10 нМ інсуліну в 1,5 рази ($p < 0,001$) і був порівняним з ефектом інсуліну в концентрації 300 нМ.</p>
3.2. Вплив на продукцію адипонектину адипоцитами людини (<i>in vitro</i>)	<p><i>Об'єкт дослідження:</i> культура диференційованих адипоцитів людини, <i>in vitro</i>.</p> <p><i>Результати:</i> було показано, що Субетта при додаванні до зрілих адипоцитів (50% об/об) збільшує продукцію ними адипонектину в порівнянні з дистильованою водою в 5,1 разів ($p < 0,05$). Збільшення продукції адипонектину перспективне в лікуванні ЦД, оскільки він володіє антиатеросклеротичною, протизапальною й ендотеліопротекторною дією.</p>
3.3. Вплив на фосфорилування інсулінового рецептора (<i>in vitro</i>)	<p><i>Об'єкт дослідження:</i> культура диференційованих адипоцитів людини, <i>in vitro</i>.</p> <p><i>Результати:</i> в проведеному дослідженні було показано, що Субетта при додаванні до зрілих адипоцитів (50% об/об) збільшувала співвідношення фосфорильованої форми інсулінового рецептора відносно нефосфорильованої, як в середовищі без інсуліну (в 3 рази, $p < 0,001$ vs культуральне середовище), так і в присутності 100 нМ інсуліну (в 1,9 разів, $p < 0,001$ vs культуральне середовище, що містить тільки інсулін). Збільшення співвідношення фосфорильованої форми β-субодиниці рецептора інсуліну відносно нефосфорильованої однозначно свідчить про збільшення його активності в присутності Субетти.</p>
2) вторинна фармакодинаміка	<p>Дослідження не проводилися у зв'язку з тим, що в рамках досліджень з токсикології як при одноразовому, так і повторному введеннях, а також в дослідженнях генотоксичності, репродуктивної токсичності, в дослідженнях алергизуючих властивостей і імунотоксичності було показано відсутність у препараті токсичних, мутагенних властивостей і канцерогенного потенціалу. Крім того, в рамках токсикологічних досліджень при одноразовому і повторному введеннях препарату показано відсутність значущого впливу препарату на ключові системи органів тварин.</p>

3) фармакологія безпеки	<p>Дослідження не проводилися у зв'язку з тим, що в рамках досліджень з токсикології як при одноразовому, так і повторному введеннях, а також в дослідженнях генотоксичності, репродуктивної токсичності, в дослідженнях алергизуючих властивостей і імунотоксичності було показано відсутність у препараті токсичних, мутагенних властивостей і канцерогенного потенціалу. Крім того, в рамках токсикологічних досліджень при одноразовому і повторному введеннях препарату показано відсутність значущого впливу препарату на ключові системи органів тварин. Отримані в рамках доклінічного вивчення Субетти дані свідчать про сприятливе співвідношення користь-ризик для препарату.</p>
4) фармакодинамічні взаємодії	<p>Дослідження не проводили, так як чутливість сучасних фізико-хімічних методів аналізу (газорідинна хроматографія, вискоєфективна рідинна хроматографія, хромато-мас-спектрометрія) не дозволяють оцінювати вміст надмалих доз антитіл в біологічних рідинах, органах і тканинах, що робить технічно неможливим проведення досліджень такого роду для Субетти. Відповідно до частини II Директиви 2003/63/ЄС Європейського парламенту та Ради від 25.06.2003 (внесення поправок в Директиву 2001/83/ЄС Європейського парламенту та Ради по кодексу Співтовариства, щодо лікарських засобів для людини) допускається відсутність деяких даних по препарату в випадку, коли сучасний стан науки не дозволяє провести відповідне дослідження лікарського препарату.</p> <p>У клінічних дослідженнях взаємодії препарату Субетта з лікарськими засобами для лікування супутніх захворювань, а також і самого цукрового діабету (інсулінами тривалої і короткої дії, метформіном, препаратами сульфонілсечовини, інгібіторами АПФ, блокаторами рецепторів ангіотензину, бета-блокаторами, антиагрегантами, ангіопротекторами, діуретиками (індапамідом, гідрохлортіазидом), статинами, антибактеріальними препаратами, протизапальними засобами, хондропротекторами, анальгетиками/антипіретиками, гормонами щитовидної залози, антигістамінними засобами, препаратами для лікування хвороб шлунково-кишкового тракту та ін.) не виявлено. Небажаної лікарської взаємодії при їх спільному застосуванні не виявлено.</p>

	Випадків несумісності або небажаної лікарської взаємодії при застосуванні Субетти з препаратами даних груп не відзначено.
3. Фармакокінетика:	ні
1) аналітичні методи та звіти щодо їх валідації	Фармакокінетичні та токсикокінетичні дослідження не були проведені, так як чутливість сучасних біоаналітичних методів не дозволяє оцінити вміст надмалих доз антитіл в біологічних рідинах, органах і тканинах (концентрація препарату в готовій лікарській формі $< 10^{-24}$ М). Згідно Директивам 2001/83/ЄС (стаття 22), 2003/63/ЄС (частина II, п. 6) допускається відсутність деяких даних по досліджуваному препарату в разі, коли сучасний стан науки не дозволяє провести відповідне дослідження. Згідно з рекомендаціями Європейського союзу з проведення фармакокінетичних досліджень у людини (<i>Pharmacokinetic Studies In Man, 1987</i>), використання медичного продукту може частково або повністю базуватися на результатах фармакодинамічних і клінічних досліджень.
2) всмоктування	
3) розподіл	
4) метаболізм	
5) виведення	
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	
7) інші фармакокінетичні дослідження	
4. Токсикологія	так
1) токсичність у разі одноразового введення	<p><i>Об'єкт дослідження:</i> самки і самці безпородних статевозрілих мишей і безпородних статевозрілих щурів, при внутрішньобрюшинному (100 мл/кг і 50 мл/кг відповідно) і внутрішньошлунковому введенні (50 мл/кг і 40 мл/кг відповідно) препарату в максимально можливих для даних способів введення дозах.</p> <p><i>Результати:</i> введення Субетти внутрішньобрюшинно і внутрішньошлунково в максимально допустимих за об'ємом дозах мишам і щурам не впливало на загальний стан тварин: тварини не виявляли ознак неспокою, зміни апетиту, не спостерігалось виділень, зміни стану слизових, шерсті, шкіри, приросту маси тіла, подразнення слизових оболонок рота і ротової порожнини. Протягом всього терміну спостереження загибель щурів була відсутня, в зв'язку з чим визначення ЛД₅₀ неможливо.</p>
2) токсичність у разі повторних введень	
- кумуляція	<p><i>Об'єкт дослідження:</i> самки і самці безпородних статевозрілих щурів. Кумулюючі властивості препарату оцінювали за методом Ю.С.Кагана і В.В.Станкевича. Субетту вводили внутрішньошлунково протягом 28 днів в дозі 20 мл/кг, і на 29 день вводили дозволяючу дозу - 40 мл/кг.</p>

	<p><i>Результати:</i> в ході дослідження загибелі щурів не було, загальний стан тварин в групах не відрізнявся. У зв'язку з відсутністю загибелі тварин розрахунок величини коефіцієнта кумуляції у препарату Субетта не проводили. Таким чином, було зроблено висновок про відсутність у препарату кумулюючих властивостей.</p>
<p>- вивчення хронічної токсичності на щурах</p>	<p><i>Об'єкт дослідження:</i> самки і самці безпородних статевозрілих щурів. Тварини дослідних груп отримували Субетту або дистильовану воду щодня внутрішньошлунково в дозах 5 мл/кг і 15 мл/кг протягом 6 місяців. Ще одна група була інтактною. Спостереження за тваринами проводили протягом періоду введення препарату і протягом місяця після його відміни.</p> <p><i>Результати:</i> в ході дослідження у тварин, які отримували Субетту протягом 6-ти місяців, не було виявлено суттєвих відмінностей з контролем у зовнішньому стані, споживанні корму і води, динаміці маси тіла, в клітинному і біохімічному складі крові, мієлограмі кісткового мозку дослідних щурів. У тестах «гексеналовий сон» і з бромсульфалеїном не було виявлено гепатотоксичної дії препарату.</p> <p>У тесті з феноловим червоним, проведеному через 6 місяців після введення препарату, було виявлено деякий активуючий вплив Субетти на екскреторну функцію нирок, який не відображався на гістологічній будові органу і нівелювався після відміни препарату.</p> <p>Патоморфологічні дослідження виявили збільшення коефіцієнта мас селезінки у самок 1 дослідної групи на 33,3% ($p < 0,05$), яке не виявлялося після відміни препарату. Під час гістологічного дослідження простежувалося збільшення щільності лімфоїдної тканини з помірними реактивними центрами фолікулів. Після відміни препарату щільність лімфоїдної тканини не відрізнялась від контрольних тварин. Також дана зміна не спостерігалася у самців, не була дозозалежною, не призводила до змін в клітинному складі білої і червоної крові, не виявлялася після скасування препарату. Зовнішня і внутрішня будова інших органів дослідних тварин не відрізнялася від контролю. Таким чином, було зроблено висновок про відсутність у Субетти шкідливої дії на органи і системи щурів при шестимісячному введенні.</p>
<p>- вивчення хронічної токсичності на кроликах</p>	<p><i>Об'єкт дослідження:</i> самки і самці статевозрілих кроликів породи Шиншила, які отримували Субетту або дистильовану воду в об'ємі добової норми пиття (близько 50 мл/кг)</p>

	<p>протягом 6 місяців.</p> <p><i>Результати:</i> було показано, що введення Субетти не робило негативного достовірного впливу на загальний стан кроликів, шерсть, слизові оболонки, частоту дихання, приріст маси тіла дослідних тварин не відрізнялися від контролю. Всі досліджені біохімічні параметри крові і сечі, а також зовнішня і мікроскопічна будова внутрішніх органів дослідних тварин, їх коефіцієнти мас не відрізнялися від контролю. Незначні зміни в гематологічних параметрах не виходили за межі фізіологічної норми і повністю нівелювалися після відміни препарату.</p> <p>Таким чином, Субетта при додаванні в пиття протягом 6 міс. не викликала загибелі тварин, що не впливала на загальний стан, склад крові, функціонування та архітектуру внутрішніх органів.</p>
<p>3) генотоксичність: in vitro</p>	<p><i>Об'єкт дослідження:</i> in vitro, індикаторні штами Salmonella typhimurium TA100, TA98 і TA97, які дозволяють реєструвати мутації, що виникають в бактеріальній ДНК при заміні пар нуклеїнових основ і при зсуві рамки читування.</p> <p>Субетту додавали на чашку Петрі, in vitro, в дозі 0,1-1000 мкг.</p> <p><i>Результати:</i> Субетта при додаванні в середовище інкубації не викликала збільшення числа ревертантів в порівнянні з контролем.</p>
<p>in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)</p>	<p><i>Об'єкт дослідження:</i> статевозрілі безпородні білі миші, які отримували Субетту або одноразово в дозі 15 мл/кг, або протягом 5 днів в дозах 5 мл/кг і 15 мл/кг. Мутагенну активність Субетти досліджували методом підрахунку хромосомних аберацій в клітинах кісткового мозку.</p> <p><i>Результати:</i> Субетта ні при одноразовому, ні при курсовому введенні не викликала збільшення рівня клітин кісткового мозку, що містять аберації хромосом. Таким чином, препарат не виявив мутагенної активності.</p>
<p>4) канцерогенність:</p> <p>довгострокові дослідження</p> <p>короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості</p> <p>додаткові дослідження</p>	<p>Дослідження канцерогенних властивостей Субетти не проводили.</p> <p>Згідно з нормативними документами Європейського Союзу (ICH S1A) Субетта не відноситься до препаратів, що підлягають обов'язковому випробуванню на канцерогенність, в зв'язку з тим, що при вивченні токсичності Субетти при одноразовому і повторному введеннях, а також в дослідженнях генотоксичності, репродуктивної токсичності та алергизуючих властивостей у препараті не було виявлено мутагенних властивостей і канцерогенного потенціалу.</p>

5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	<p><i>Об'єкт дослідження:</i> статевозрілі білі безпородні шури обох статей, які отримують Субетту в дозах 5 мл/кг і 15 мл/кг протягом одного циклу сперматогенезу (14 днів) або оогенезу (60 днів).</p> <p><i>Результати:</i> введення Субетти самцям надавало активуючий вплив на статеву поведінку і сперматогенез, покращувало їх функцію здатності до запліднення, знижувало ембріональну смертність.</p> <p>Введення Субетти самкам активувало їх статеву активність і покращувало процеси зачаття.</p>
ембріотоксичність	<p><i>Об'єкт дослідження:</i> шури-самки, які одержували Субетту з 1 по 19 дні вагітності в дозах 5 мл/кг або 15 мл/кг.</p> <p><i>Результати:</i> в результаті дослідження було встановлено, що введення Субетти не впливало на загальний стан, поведінку і приріст маси вагітних самок, а також на кількість жовтих тіл в яєчниках, місць імплантації в матці, кількість живих плодів (з розрахунку на одну самку), показники доімплантаційної смертності.</p>
пренатальна і постнатальна токсичність	<p><i>Об'єкт дослідження:</i> щурята, що народилися від вагітних щурів, які отримували Субетту з 6 дня вагітності і до пологів в дозі 15 мл/кг.</p> <p><i>Результати:</i> введення Субетти прискорювало фізичний розвиток щурят: у порівнянні з контролем, у щурят дослідної групи випереджувались терміни прорізування різців (на 1,2 дня, $p < 0,001$) і відкриття очей (на 1,4 дня, $p < 0,001$) і вагіни (на 3 дня, $p < 0,01$). За даними параметрами розвиток щурят дослідної групи не відрізнявся від інтактних. По термінах дозрівання сенсорно-рухових рефлексів щурята дослідної групи незначно випереджали таких в групі контролю, і не відрізнялися від інтактних. Субетта не чинила значного негативного впливу на рухову активність, емоційність, пам'ять і здатність до навчання щурят, які отримували Субетту.</p>
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	<p><i>Дослідження не проводили, тому що препарат не призначений для застосування у дітей.</i></p>
б) місцева переносимість	<p><i>Об'єкт дослідження:</i> статевозрілі шури, кролики та морські свинки.</p> <p><i>Результати:</i> не виявлено місцево-подразнюючої дії Субетти на слизову оболонку ротової порожнини і шлунка, а також на шкірні покриви і область ока.</p>

7) додаткові дослідження токсичності:	
антигенність (утворення антитіл)	Дослідження не проводили, так як при вивченні токсичності Субетти при одноразовому і повторному введеннях, а також в дослідженнях генотоксичності, репродуктивної токсичності та алергизуючих властивостей у препараті не було виявлено токсичного потенціалу.
імунотоксичність	<p><i>Об'єкт дослідження:</i> миші-самці лінії BALB/c, які отримують Субетту 5 мл/кг і 15 мл/кг.</p> <p><i>Результати:</i> Субетта при двотижневому введенні мишам-самцям BALB/c не чинила суттєвого впливу на масу і клітинність лімфоїдних органів, не змінювала титр антитіл до ЕБ, не впливала на клітинний імунітет мишей BALB/c: показники реакції ГУТ в досліджених і контрольній групах практично не відрізнялися. Не було відзначено впливу Субетти на активність перитонеальних макрофагів і нейтрофілів периферичної крові. Результати проведених досліджень свідчать про відсутність у Субетти імунотоксичних властивостей.</p>
дослідження механізмів дії	Дослідження не проводили, так як чутливість сучасних біоаналітичних методів не дозволяє оцінити вміст надмалих доз антитіл в біологічних рідинах, органах і тканинах (концентрація препарату в готовій лікарській формі $< 10^{-24}$ М). Згідно Директивам 2001/83/ЄС (стаття 22), 2003/63/ЄС (частина II, п. 6) допускається відсутність деяких даних по досліджуваному препараті в разі, коли сучасний стан науки не дозволяє провести відповідне дослідження. Згідно з рекомендаціями Європейського союзу з проведення фармакокінетичних досліджень у людини (<i>Pharmacokinetic Studies In Man, 1987</i>), використання медичного продукту може частково або повністю базуватися на результатах фармакодинамічних і клінічних досліджень.
лікарська залежність	
токсичність метаболітів	
токсичність домішок	
інше	<i>Дослідження не проводили.</i>
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	У проведених доклінічних дослідженнях було доведено наявність у Субетти гіпоглікемічної активності. Курсове введення Субетти зменшувало гіперглікемію, збільшувало утилізацію глюкози тканинами і перешкоджало, таким чином, прогресування ЦД. При цьому дія препарату протягом 28-денного і 50-денного курсів введення не викликала епізодів гіпоглікемії, що говорить про його безпеку. Вивчення механізмів дії показало, що

гіпоглікемічна активність Субетти обумовлена її здатністю активувати рецептор інсуліну самостійно, а також підвищувати його чутливість до інсуліну, що призводить до збільшення транспорту глюкози в м'язи за допомогою переносника GLUT-4. Також було доведено наявність у Субетти ендотеліопротекторної і гіпотензивної активностей, суттєвих для запобігання васкулярних ускладнень діабету. Крім того, антидіабетична активність Субетти принаймні частково обумовлена здатністю Субетти збільшувати продукцію адипонектину, що володіє антиатеросклеротичною, протизапальною і ендотеліопротекторною дією. Токсикологічні дослідження показали відсутність у Субетти токсичних ефектів, що дозволило віднести її до малонебезпечних речовин. Препарат має сприятливий профіль безпеки, а співвідношення користь/ризик є позитивним.

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)

Молочко

(підпис)

Чаплигін Д.О.

(П. І. Б.)



ЗВІТ
про клінічне випробування
лікарського засобу СУБЕТТА, таблетки

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Субетта
2. Заявник	ТОВ "Матеріа Медика-Україна", Україна
3. Виробник	ЗАТ Сантоніка, Литва
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Гомеопатичний лікарський засіб / лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Багатоцентрове подвійне сліпе плацебо-контрольоване рандомізоване клінічне дослідження в паралельних групах ефективності та безпеки застосування препарату Субетта в комплексній терапії хворих з цукровим діабетом 1 типу.
6. Фаза клінічного випробування	IV
7. Період проведення клінічного випробування	з 07.05.2013 по 10.07.2016
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Російська Федерація
9. Кількість досліджуваних	запланована: 164 фактична: 151
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	1. Оцінити клінічну ефективність препарату Субетта в комплексній терапії цукрового діабету (ЦД) 1 типу. 2. Оцінити безпеку препарату Субетта в комплексній терапії ЦД 1 типу.
11. Дизайн клінічного випробування	Багатоцентрове подвійне сліпе плацебо-контрольоване рандомізоване клінічне дослідження в паралельних групах.

12. Основні критерії включення	<p>1. Діагноз ЦД 1 типу (відповідно до критеріїв ВООЗ, 1999-2006).</p> <p>2. Тривалість захворювання не менше 6 місяців.</p> <p>3. Вік пацієнта від 18 років до 65 років включно.</p> <p>4. Рівень глікованого гемоглобіну 7,0-10,0%.</p> <p>5. Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) ≥ 60 мл/хв/1,73 м².</p> <p>6. Стабільна доза базального інсуліну протягом останніх 3 місяців.</p> <p>7. Застосування і дотримання методів контрацепції пацієнтами репродуктивного віку обох статей під час дослідження і протягом 30 днів після завершення участі в дослідженні.</p> <p>8. Наявність підписаного інформаційного листка пацієнта (форми інформованої згоди) на участь в клінічному дослідженні.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Субетта.</p> <p>Схема прийому. Внутрішньо.</p> <p>На один прийом - 1 таблетка (тримати в роті до повного розчинення не під час прийому їжі). По 1 таблетці 4 рази на день. Тривалість прийому - 36 тижнів.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Плацебо.</p> <p>Схема прийому. Внутрішньо.</p> <p>На один прийом - 1 таблетка (тримати в роті до повного розчинення не під час прийому їжі). По 1 таблетці 4 рази на день. Тривалість прийому - 36 тижнів.</p>
15. Супутня терапія	<p>Протягом всього дослідження пацієнти отримували інтенсифіковану (базис-болусну) інсулінотерапію ЦД 1 типу, виходячи з прийнятих стандартів лікування, включаючи інсулін базальний (з використанням препаратів середньої тривалості і тривалої дії) і харчовий, або прандіальний (препарати короткої та ультракороткої дії). Крім того, пацієнти отримували супутню терапію препаратами, які не відносились до переліку «Заборонене супутнє лікування».</p>

16. Критерії оцінки ефективності	<p>Первинний критерій:</p> <ul style="list-style-type: none"> • зміна середнього значення HbA1c через 12, 24 і 36 тижнів лікування в порівнянні з вихідним значенням. <p>Вторинні критерії:</p> <ul style="list-style-type: none"> • динаміка глюкози плазми натще (за даними біохімічного аналізу) через 4, 12, 24 і 36 тижнів лікування в порівнянні з вихідним значенням; • динаміка показників 7-точкового профілю самоконтролю рівня глюкози в крові (СКГК) і середнього добового рівня глюкози крові за даними 7-точкового профілю СКГК протягом періоду дослідження (на 4, 8, 12, 18, 24, 30 і 36 тижнях лікування) в порівнянні з вихідним станом; • динаміка показників ліпідного спектра (загального холестерину, ліпопротеїдів високої і низької щільності, тригліцеридів) в плазмі крові натще через 12, 24 і 36 тижнів лікування в порівнянні з вихідними значеннями; • зміна дози інсуліну (базального, прандіального і добового загального в МО і в МО / кг маси тіла) через 36 тижнів лікування в порівнянні з вихідним станом; • задоволеності лікуванням цукрового діабету (за даними опитувальника DTSSQ) через 36 тижнів лікування.
17. Критерії оцінки безпеки	<ul style="list-style-type: none"> • Наявність і характер небажаних явищ в період терапії, їх зв'язок з прийомом препарату і інші характеристики. • Зміна частоти епізодів гіпоглікемії (всіх, асимптоматичної, важкої, нічної, ненічної) згідно з повідомленнями пацієнта через 4, 12, 24 і 36 тижнів лікування в порівнянні з вихідним станом. • Динаміка лабораторних показників (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічні маркери).
18. Статистичні методи	<p>Для порівняння результатів в двох групах для безперервних змінних використовували двохвибірковий t-критерій Стюдента; для множинних порівнянь застосовували адаптивний критерій Хольма (adaptive Holm method);</p> <p>Для порівняння змін показників в двох групах також застосовували:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. двохфакторний дисперсійний аналіз (Mixed Procedure в SAS), 2. двохфакторний коваріаційний аналіз (Mixed Procedure в SAS).

	<p>Для порівняння часток (відсотків) в двох групах використовували:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. критерій χ^2, 2. модифікацію критерію χ^2 для множинних порівнянь (Cochran-Mantel-Haenszel; CMH χ^2), 3. точний критерій Фішера.
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Середній вік усіх включених і рандомізованих пацієнтів ($n = 151$) - 36.3 ± 10.2 років.</p> <p>Чоловіки і жінки становили приблизно по половині учасників у кожній групі. Пацієнти обох груп не відрізнялися за віком і статтю.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>У групі Субетти мало місце значне зниження HbA1 (головного маркера стану глікемічного контролю протягом попередніх 12 тижнів), яке перевершувало результати плацебо-терапії на кожному часовому відрізку (через 12 тижнів лікування - за даними РР аналізу, через 24 і 36 тижнів - за даними ІТТ і РР аналізу): $-0.71 \pm 0.91 [-0.78 \pm 0.92]\%$; $-0.66 \pm 0.94 [-0.72 \pm 0.96]\%$ і $-0.59 \pm 0.99 [-0.65 \pm 1.03]\%$ проти $-0.49 \pm 1.02 [-0.41 \pm 1.06]\%$; $-0.27 \pm 1.13 [-0.18 \pm 1.20]\%$ і $-0.20 \pm 1.14 [-0.09 \pm 1.17]\%$; $p = 0.170 [0.048]$; $p = 0.024 [0.009]$ і $p = 0.028 [0.007]$ відповідно). Двохфакторний дисперсійний аналіз підтвердив значущу перевагу динаміки зниження HbA1 за весь 36-тижневий період лікування Субеттою, в порівнянні з плацебо (ІТТ: фактор Група - $F_{1,183} = 5.60$; $p = 0.019$; фактор Візит: $F_{3,441} = 26.0$; $p < 0.0001$; фактор взаємодії Група * Візит - $F_{3,441} = 1.98$; $p = 0.1159$; РР: фактор Група - $F_{1,148} = 8.97$; $p = 0.003$; фактор Візит - $F_{3,355} = 19.1$; $p < 0.0001$; фактор взаємодії Група * Візит - $F_{3,355} = 3.01$; $p = 0.030$). Таким чином, динаміка HbA1 показала, що включення Субетти в комплекс інсулінотерапії сприяє оптимізації глікемічного контролю у пацієнтів з ЦД 1 типу.</p> <p>За період лікування Субеттою глюкоза плазми натще знижувалася на $-0.8 \pm 4.8 [-0.5 \pm 4.9]$ ммоль/л, в той час як у пацієнтів, які отримували плацебо, показники, навпаки, зростали ($+ 1.1 \pm 5.4 [+ 1.4 \pm 5.5]$ ммоль / л; $p = 0.029 [0.052]$). Зміна глікемії натще підтверджує спаринг ефект Субетти, що підвищує ефективність базис-болусних інсулінів. Позитивна динаміка глікемії і HbA1 в групі Субетта відзначена на тлі стабільних доз інсулінів пролонгованої і короткої дії.</p>

	<p>Таким чином, оптимізація глікемічного контролю при призначенні Субетти не вимагає інтенсифікації інсулінотерапії.</p> <p>Моніторинг рівня глікемії за даними самооцінок пацієнтів протягом періоду дослідження показав відсутність значущих відхилень середньодобового профілю глюкози крові в групі Субетти, в порівнянні з групою Плацебо.</p> <p>Контрольні дослідження (кожні 12 тижнів) загального холестерину, ліпопротеїдів високої і низької щільності, тригліцеридів) не виявили значущих змін ліпідного спектра у пацієнтів групи Субетта, в порівнянні з групою Плацебо.</p> <p>Аналіз даних опитування DTSQ після закінчення дослідження показав задоволеність пацієнтів обох груп змінами, які відбулися в їх лікуванні, а стани, асоційовані з гіперглікемією, пацієнти оцінили як близькі до нуля.</p>
21. Результати безпеки	<p>Всього було зареєстровано 24 небажаних явища (НЯ) у 16 (21.1%) пацієнтів групи Субетта і 38 НЯ у 18 (24.0%) учасників групи Плацебо ($p = 0.70$). Середня частота НЯ в розрахунку на 1 пацієнта в групі Субетта була значимо нижче (0.316 проти 0.507; $= 0,02$). Частота НЯ, що відносяться до того чи іншого коду MedDRA, не мала відмінностей між групами. 79.2% НЯ в групі Субетта були легкого ступеня, 20.8% - середнього ступеня тяжкості (проти 73.7% і 26.3% відповідно в групі Плацебо; $p = 0.95$).</p> <p>Аналіз НЯ різних SOC (система-орган-клас), а також сумарно всіх SOC, показав відсутність відмінностей між їх частотою в залежності від ступеня достовірності причинно-наслідкового зв'язку з досліджуваною терапією в групах Субетта і Плацебо ($p = 0,95$). За 36 тижнів лікування не зареєстровано жодного НЯ з певним зв'язком з досліджуваним препаратом. 2 НЯ у 2 пацієнтів групи Субетта були серйозними, оскільки вимагали госпіталізації (артеріальна гіпертензія, $n = 1$; перелом плечової кістки, посттравматична невропатія променевого нерва, $n = 1$).</p> <p>У групі Субетта у 2 пацієнтів було відзначено 2 епізоди гіперглікемії натще (проти 3 епізодів гіперглікемії натще у 3 пацієнтів групи Плацебо і 3 епізодів діабетичного</p>

	<p>кетоацидозу, з яких 1 епізод був середнього ступеня тяжкості і привів до госпіталізації; $p = 0.28$).</p> <p>За результатами самооцінок пацієнтів за 36 тижнів лікування відзначений приріст частоти гіпоглікемій ($+ 0.6 \pm 2.8$ в групі Субетта і $+ 0.8 \pm 3.1$ в групі Плацебо), який не мав значних відмінностей між групами ($p = 0.82$). Не виявлено випадків тяжкої гіпоглікемії.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>В ході дослідження доведено, що застосування препарату Субетта на додаток до базис-болусної інсулінотерапії призводить до значної оптимізації глікемічного контролю у пацієнтів з ЦД 1 типу. Отриманий спаринг ефект спільного застосування Субетти з інсулінами тривалої і короткого дії доведений в умовах подвійного сліпого плацебо-контролю на підставі значимої переваги результатів лікування у пацієнтів, які отримували досліджуваний препарат.</p> <p>Активність Субетти у пацієнтів з ЦД 1 типу пояснюється сенситизуючим впливом препарату на інсулінові рецептори, що призводить до підвищення їх чутливості до екзогенного інсуліну. Відомо, що інсулінорезистентність, що розвивається внаслідок інсулінотерапії при ЦД 1 типу, знижує чутливість до замісної терапії і вимагає корекції доз інсуліну.</p> <p>В ході дослідження показано, що включення препарату Субетта в комплекс базис-болусної інсулінотерапії дозволяє подолати інсулінорезистентність і отримати позитивний ефект при тих же самих дозах інсуліну.</p> <p>Терапевтичний ефект Субетти стабільно зберігається протягом усіх 36 тижнів лікування без інтенсифікації інсулінотерапії і значного підвищення частоти гіпоглікемічних станів.</p> <p>Ендотеліопротективна дія другого компонента препарату (анти-eNOS) має важливе значення в терапії, оскільки у світлі сучасних знань ЦД відноситься до «хвороб ендотелію», а судинні ускладнення є головними причинами інвалідизації пацієнтів. Ендотеліальна дисфункція, асоційована з інсулінорезистентністю, провокує прогресування ЦД 1 типу та його ускладнень.</p>

	<p>Синергічну дію двох компонентів препарату Субетта дозволяє отримати спаринг ефект, який справляє позитивний вплив і на інсулінорезистентність, і на дисфункцію ендотелію, запобігаючи тим самим прогресування мікро- і макроангіопатії при ЦД.</p> <p>Результати, отримані в ході даного дослідження, демонструють терапевтичний потенціал препарату Субетта у пацієнтів з інсулінорезистентністю, тобто при таких станах як предіабет (в тому числі, порушена толерантність до глюкози) і ЦД 2 типу. Поєднання ефективності та високого рівня безпеки терапії дозволяють планувати нові клінічні дослідження у даних категорій пацієнтів.</p>
--	---

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)

Чаплицький Д.О.
(підпис)
Чаплицький Д.О.
(П.І.Б.)



ЗВІТ
про клінічне випробування
лікарського засобу СУБЕТТА, таблетки

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Субетта
2. Заявник	ТОВ "Матеріа Медика-Україна", Україна
3. Виробник	ЗАТ Сантоніка, Литва
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Гомеопатичний лікарський засіб / лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Багатоцентрове подвійне сліпе плацебо-контрольоване рандомізоване клінічне дослідження в паралельних групах ефективності та безпеки застосування препарату Субетта в комплексній терапії хворих з цукровим діабетом 2 типу.
6. Фаза клінічного випробування.	IV
7. Період проведення клінічного випробування	з 07.05.2013 по 15.06.2016
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Російська Федерація
9. Кількість досліджуваних	запланована: 164 фактична: 148
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	1. Оцінити клінічну ефективність препарату Субетта в комплексній терапії цукрового діабет (ЦД) 2 типу. 2. Оцінити безпеку препарату Субетта в комплексній терапії ЦД 2 типу.
11. Дизайн клінічного випробування	Багатоцентрове подвійне сліпе плацебо-контрольоване рандомізоване клінічне дослідження в паралельних групах.
12. Основні критерії включення	1. Діагноз ЦД 2 типу (відповідно до критеріїв ВООЗ, 1999-2006). 2. Вік пацієнта від 18 років до 65 років включно. 3. Рівень глікованого гемоглобіну 7,0-10,0%. 4. Доза базального інсуліну ≥ 10 одиниць/день в комбінації з метформіном або з метформіном і похідними сульфонілсечовини

	<p>на протязі не менше 3 місяців до включення в дослідження.</p> <p>5. Індекс маси тіла $\geq 25,0$ і $\leq 40,0$ кг/м².</p> <p>6. Постійна маса тіла (без коливань $> 10\%$ протягом не менше 3 місяців до включення в дослідження).</p> <p>7. Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) ≥ 60 мл/хв/1,73 м².</p> <p>8. Застосування і дотримання методів контрацепції пацієнтами репродуктивного віку обох статей під час дослідження і протягом 30 днів після завершення участі в дослідженні.</p> <p>9. Наявність підписаного інформаційного листка пацієнта (форми інформованої згоди) на участь в клінічному дослідженні.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Субетта.</p> <p>Схема прийому. Внутрішньо.</p> <p>На один прийом - 1 таблетка (тримати в роті до повного розчинення не під час прийому їжі). По 1 таблетці 4 рази на день. Тривалість прийому - 36 тижнів.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Плацебо.</p> <p>Схема прийому. Внутрішньо.</p> <p>На один прийом - 1 таблетка (тримати в роті до повного розчинення не під час прийому їжі). По 1 таблетці 4 рази на день. Тривалість прийому - 36 тижнів.</p>
15. Супутня терапія	<p>Протягом всього дослідження пацієнти отримували терапію ЦД 2 типу в режимі базал-плюс, виходячи з прийнятих стандартів лікування: базальний інсулін в комбінації з метформіном або з метформіном і похідними сульфонілсечовини. Торгові назви препаратів інсуліну базального (середньої тривалості або тривалої дії), у кожного пацієнта залишалися незмінними протягом усього періоду дослідження. Крім того, пацієнти отримували супутню терапію препаратами, які не належать до «Забороненого супутнього лікування».</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Первинний критерій:</p> <ul style="list-style-type: none"> • зміна середнього значення HbA1c через 12, 24 і 36 тижнів лікування в порівнянні з вихідним значенням. <p>Вторинні критерії:</p> <ul style="list-style-type: none"> • динаміка глюкози плазми натще (за даними біохімічного аналізу) через 4, 12, 24 і 36 тижнів лікування в порівнянні з вихідним значенням;

	<ul style="list-style-type: none"> • динаміка показників 7-точкового профілю самоконтролю рівня глюкози в крові (СКГК) і середнього добового рівня глюкози крові за даними 7-точкового профілю СКГК протягом періоду дослідження (на 4, 8, 12, 18, 24, 30 і 36 тижнях лікування) в порівнянні з вихідним станом; • середнє значення С-пептиду через 12, 24 і 36 тижнів лікування в порівнянні з вихідним значенням; • частка пацієнтів з підвищенням і зниженням рівня С-пептиду через 36 тижнів лікування в порівнянні з вихідним станом; • динаміка показників ліпідного спектра (загального холестерину, ліпопротеїдів високої і низької щільності, тригліцеридів) в плазмі крові натще через 12, 24 і 36 тижнів лікування в порівнянні з вихідними значеннями; • зміна дози інсуліну (добової загальної в МО і в МО/кг маси тіла) через 36 тижнів лікування в порівнянні з вихідним станом; • частка пацієнтів зі зміною добової дози пероральних цукрознижувальних препаратів через 36 тижнів лікування; • зміна середнього абсолютного значення маси тіла (кг) і індексу маси тіла ($\text{кг}/\text{м}^2$) через 36 тижнів лікування в порівнянні з вихідним станом; • задоволеності лікуванням цукрового діабету (за даними опитувальника DTSQ) через 36 тижнів лікування.
17. Критерії оцінки безпеки	<ul style="list-style-type: none"> • Наявність і характер небажаних явищ в період терапії, їх зв'язок з прийомом препарату й інші характеристики. • Зміна частоти епізодів гіпоглікемії (всіх, асимптоматичної, важкої, нічної, ненічної) згідно з повідомленнями пацієнта через 4, 12, 24 і 36 тижнів лікування в порівнянні з вихідним станом. • Динаміка лабораторних показників (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічні маркери).
18. Статистичні методи	<p>Для порівняння результатів в двох групах для безперервних змінних використовували двохвибірковий t-критерій Стюдента; для множинних порівнянь застосовували адаптивний критерій Хольма (adaptive Holm method).</p> <p>Для порівняння змін показників в двох групах також застосовували:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. двохфакторний дисперсійний аналіз (Mixed

	<p>Procedure в SAS), 2. двохфакторний коваріаційний аналіз (Mixed Procedure в SAS). Для порівняння часток (відсотків) в двох групах використовували: 1. критерій χ^2, 2. модифікацію критерію χ^2 для множинних порівнянь (Cochran-Mantel-Haenszel; CMH χ^2), 3. точний критерій Фішера.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Середній вік усіх включених і рандомізованих пацієнтів ($n = 148$) - 57.4 ± 6.9 років. Чоловіки склали 19.2% і 19.4%, жінки - 80,8% і 80,6% в групах Субетта і Плацебо відповідно. Пацієнти обох груп не відрізнялися за віком і статтю.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Лікування Субеттою призводило до значущого зниження HbA1, яке перевершувало результати плацебо-терапії на кожному часовому відрізку (через 12, 24 і 36 тижнів лікування): -0.53 ± 1.06 [-0.70 ± 1.04]; -0.54 ± 1.00 [-0.65 ± 1.04] і -0.54 ± 1.11 [-0.70 ± 1.13] проти -0.01 ± 1.06 [-0.03 ± 1.09]; -0.07 ± 1.19 [-0.07 ± 1.21] і -0.15 ± 1.07 [-0.15 ± 1.07]; $p = 0.096$ [0.0006]; $p = 0.0107$ [0.0056] і $p = 0.0009$ [0.0003] відповідно). Двохфакторний дисперсійний аналіз підтвердив значущу перевагу динаміки зниження HbA1 за весь 36-тижневий період лікування Субеттою, в порівнянні з прийомом плацебо (ІТТ: фактор Група - $F_{1,185} = 14.27$; $p = 0.0002$; фактор Візит - $F_{3,435} = 5.0$; $p = 0.0020$; фактор взаємодії Група * Візит - $F_{3,435} = 5.45$; $p = 0.0011$; РР: фактор Група - $F_{1,159} = 19.72$; $p < 0.0001$; фактор Візит - $F_{3,373} = 6.03$; $p = 0.0005$; фактор взаємодії Група * візит - $F_{3,373} = 8.26$; $p < 0.0001$).</p> <p>До закінчення періоду лікування 19.2 [22.4]% пацієнтів групи Субетта (проти 4.5 [4.8]% групи Плацебо; $p = 0.009$ [0.006]) досягли цільових значень HbA1c (<7.0%). Пост-хок аналіз показав, що загальне число пацієнтів з HbA1c <7.0% протягом 36-тижневого періоду лікування в групі Субетта була значимо вище (CMH = 3.5 [3.2]; $p = 0.06$ [0.07]), ніж в групі Плацебо.</p> <p>Таким чином, динаміка HbA1 демонструє, що включення Субетти в комплекс терапії в режимі базал-плюс у пацієнтів з ЦД 2 типу</p>

сприяє оптимізації глікемічного контролю, в тому числі, досягненню цільових значень контролю вуглеводного обміну у кожного п'ятого пацієнта протягом 36 тижнів терапії.

Через 4 тижні лікування Субеттою глюкоза плазми натще знижувалася на -0.5 ± 2.6 [-0.6 ± 2.6] ммоль/л ($p = 0.34$ [0.27]) і підтримувалася на стабільному рівні в наступні 24 тижні, в той час як у пацієнтів, які отримували плацебо, рівень глюкози натще, навпаки, підвищувався: $+0.9 \pm 4.1$ [$+0.9 \pm 4.3$] ммоль/л через 24 тижні ($p = 0.278$ [0.109]); $+1.0 \pm 3.7$ [$+1.0 \pm 3.8$] ммоль/л через 36 тижнів ($p = 0.278$ [0.062]). Значні достовірні ефекти за факторами група ($F_{1,143} = 5.27$; $p = 0.0232$ [$F_{1,122} = 8.48$; $p = 0.0043$] і візит (ІТТ: $F_{3,306} = 3.82$; $p = 0.0103$) свідчать про перевагу препарату Субетта над плацебо в корекції глікемії.

Таким чином, зміна глікемії натще підтверджує спаринг ефект Субетти, що підвищує ефективність терапії в режимі базал-плюс. Зниження глікемії натще у пацієнтів з відсутністю глікемічного контролю на тлі попередньої цукрознижувальної терапії, інтенсифікованої інсуліном, підкреслює ефективність препарату Субетта і раціональність застосування такої комбінації.

Відсутність змін концентрації С-пептиду протягом всіх 36 тижнів застосування Субетти (проти значущого зниження в групі Плацебо; фактор Візит - $F_{2,180} = 4.16$; $p = 0.0171$ [$F_{2,156} = 3.27$; $p = 0.0406$]) показує, що застосування препарату сприяє збереженню фоновій секреції ендogenous інсуліну на стабільному рівні.

Маса тіла (85.2 ± 13.0 [85.7 ± 13.9] до закінчення терапії проти вихідних 85.4 ± 13.0 [85.7 ± 13.8]) і ІМТ (31.6 ± 4.1 [31.8 ± 4.3] проти 31.7 ± 4.1 [31.8 ± 4.2]) у пацієнтів, які отримували Субетту, також не змінювалися протягом 36 тижнів лікування.

Позитивна динаміка глікемії і HbA1 в групі Субетта відзначалася на тлі стабільних доз базального інсуліну і пероральних цукрознижувальних препаратів. Таким чином, оптимізація глікемічного контролю при призначенні Субетти не вимагає інтенсифікації цукрознижувальної терапії.

	<p>Моніторинг рівня глікемії за даними самооцінок пацієнтів протягом періоду дослідження показав відсутність значущих відхилень середньодобового профілю глюкози крові в групі Субетта, в порівнянні з групою Плацебо.</p> <p>Контрольні дослідження (кожні 12 тижнів) загального холестерину, ліпопротеїдів високої і низької щільності, тригліцеридів не виявили значущих змін ліпідного спектра у пацієнтів групи Субетта, в порівнянні з групою Плацебо.</p> <p>Аналіз даних опитування DTSQ після закінчення дослідження показав задоволеність пацієнтів обох груп змінами, які відбулися в їх лікуванні, а стану, асоційовані з гіпер- / гіпоглікемією, пацієнти оцінили як близькі до нуля.</p>
21. Результати безпеки	<p>Всього було зареєстровано 49 небажаних явищ (НЯ) у 23 (30.3%) пацієнтів групи Субетта і 39 НЯ у 25 (34.7%) учасників групи Плацебо ($p = 0.601$). Число пацієнтів з НЯ, що відносяться до того чи іншого коду MedDRA, не мало відмінностей між групами. 49.0% НЯ в групі Субетта були легкого ступеня, ще 49,0% - середнього ступеня і 2.0% - тяжкого ступеня (проти 58.9%, 38.5% і 2.6% відповідно в групі Плацебо; $p = 0.419$).</p> <p>Частота НЯ різних SOC (система-орган-клас), а також сумарно всіх SOC, в залежності від ступеня достовірності причинно-наслідкового зв'язку з досліджуваної терапією не мала відмінностей в групах Субетта і Плацебо ($p = 0.166$). За 36 тижнів лікування не зареєстровано жодного НЯ з певним зв'язком з досліджуваним препаратом. За даними самооцінок пацієнтів групи Субетта був відзначений 1 епізод гіперглікемії натще і 2 епізоди симптоматичної денної гіпоглікемії (проти 8 епізодів в групі Плацебо; фактор Група: $F1 / 213 = 1.02$; $p = 0.313$; фактор Візит: $F3 / 462 = 1.36$; $p = 0.255$; Взаємодія Група * Візит: $F3 / 462 = 0.81$; $p = 0.490$). Не зафіксовано випадків тяжкої гіпоглікемії. Не зареєстровано випадків взаємодії препарату Субетта з лікарськими засобами різних класів, в тому числі, інсулінами тривалої дії, метформіном, препаратами сульфонілсечовини, а також інгібіторами</p>

	<p>АПФ, блокаторами рецепторів ангіотензину, бета-блокаторами, блокаторами кальцієвих каналів, діуретиків (індапамідом, гідрохлортіазидом), антиагрегантами, ангіопротекторами, статинами, антибактеріальними препаратами, протизапальними засобами, гормонами щитовидної залози, препаратами для лікування хвороб шлунково-кишкового тракту.</p> <p>Терапія протягом 36 тижнів добре переносилася пацієнтами і мала високий відсоток комплаєнтності, який в групах Субетта і Плацебо був близький до 100% (Фактор Група: $p = 0.28$; Фактор Група * Візит: $p = 0.59$).</p>
21. Результати безпеки	<p>В ході дослідження доведено, що застосування препарату Субетта на додаток до терапії в режимі базал-плюс призводить до значної оптимізації глікемічного контролю у пацієнтів з ЦД 2 типу. Отриманий спаринг ефект спільного застосування Субетти з комбінацією інсулін тривалої дії + метформін і / або препарат сульфонілсечовини доведений в умовах подвійного сліпого плацебо-контролю на підставі значимої переваги результатів лікування у пацієнтів, які отримували досліджуваний препарат.</p> <p>На думку компанії-виробника, терапевтична активність Субетти у пацієнтів з ЦД 2 типу пояснюється сенситизуючим впливом препарату на інсулінові рецептори, що призводить до підвищення їх чутливості до інсуліну. Відомо, що інсулінорезистентність, яка найчастіше має місце при ЦД 2 типу, а також зниження секреції власного інсуліну, вимагають корекції схем лікування пацієнтів, в тому числі, збільшення доз інсуліну. В ході цього дослідження показано, що включення препарату Субетта в комплекс терапії дозволяє подолати інсулінорезистентність і отримати позитивний ефект при тих же самих дозах цукрознижувальних препаратів, включаючи базальний інсулін і пероральні цукрознижувальні засоби (метформін та / або препарат сульфонілсечовини). Можливими ефектами поєднання препаратів в режимі базал-плюс та Субетта є поліпшення утилізації глюкози клітиною і зменшення варіабельності рівня глікемії. Терапевтичний</p>

	<p>ефект Субетти стабільно зберігається протягом усіх 36 тижнів лікування без інтенсифікації інсулінотерапії і збільшення частоти гіпоглікемічних станів.</p> <p>Ендотеліопротективна дія другого компонента препарату (анти-eNOS) має важливе значення в терапії, оскільки у світлі сучасних знань ЦД відноситься до «хвороб ендотелію», а судинні ускладнення є головними причинами інвалідизації пацієнтів. Ендотеліальна дисфункція, асоційована з інсулінорезистентністю, провокує прогресування ЦД 2 типу та його ускладнень. Синергічну дію двох компонентів препарату Субетта дозволяє отримати спаринг ефект, який справляє позитивний вплив і на інсулінорезистентність, і на дисфункцію ендотелію, запобігаючи тим самим прогресування мікро- і макроангіопатії при ЦД.</p> <p>Результати, отримані в ході даного дослідження, демонструють терапевтичний потенціал препарату Субетта у пацієнтів з інсулінорезистентністю, тобто при таких станах як предіабет (в тому числі, порушена толерантність до глюкози), а також в дебюті ЦД 2 типу (в якості монотерапії). Поєднання ефективності та високого рівня безпеки терапії дозволяють планувати нові клінічні дослідження у даних категорій пацієнтів.</p>
--	---

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

Мо
 (підпис)
 Чаплин Д.О.
 (П. І. Б.)

