

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202290507 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.05.04

(51) Int. Cl. A61K 31/197 (2006.01)
A61P 3/08 (2006.01)
A61P 5/48 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2020.08.07

(54) ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ГИПОГЛИКЕМИИ

(31) 1950921-5; 2050506-1

(32) 2019.08.09; 2020.05.04

(33) SE

(86) PCT/SE2020/050771

(87) WO 2021/029813 2021.02.18

(71) Заявитель:
ДИАМИД МЕДИКАЛ АБ (SE)

(72) Изобретатель:
Эспес Дэниел, Карлссон Пер-Ола (SE)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к гамма-аминомасляной кислоте, необязательно в комбинации с положительным аллостерическим модулятором GABA-рецептора, для применения в способе профилактики или снижения риска гипогликемии у субъекта.

A1

202290507

202290507

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-572900ЕА/071

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ГИПОГЛИКЕМИИ

Область техники

Настоящее изобретение относится к способам профилактики гипогликемии, снижения риска гипогликемии и лечения нарушенного контррегуляторного ответа на гипогликемию, а также к соединениям, применимым для такого лечения.

Уровень техники

У здорового человека, гипогликемии эффективно противодействует последовательность гормонов, включающая подавление высвобождения инсулина, активацию быстродействующих глюкагона и эпинефрина с последующим высвобождением медленно действующего гормона роста и кортизола. Этот гормональный ответ увеличивает выработку глюкозы и снижает периферическую утилизацию глюкозы, что приводит к увеличению доставки глюкозы в мозг.

При диабете 1 типа и, до некоторой степени, при диабете 2 типа контррегуляторный ответ нарушен из-за трех основных факторов: 1) неспособности выводить инсулин из системы, 2) сниженного или отсутствующего высвобождения глюкагона и 3) сниженного автономного ответа на гипогликемию. Кроме того, было показано, что у пациентов, которые проходят интенсивную терапию инсулином, наблюдается повышенное нарушение контррегуляторного ответа (McCrimmon & Sherwin, 2010). Было показано, что повторяющиеся эпизоды гипогликемии приводят к нарушению восприятия гипогликемии как у пациентов с диабетом 1 типа, так и у здоровых лиц (Davis et al., 1992) (Heller & Cryer, 1991), характеризующемуся более высоким порогом (более низкой глюкозой) для высвобождения контррегуляторного ответа и инициации симптомов.

Помимо инсулина, некоторые противодиабетические препараты, такие как сульфонилмочевины, связаны с повышенным риском гипогликемии. Кроме того, бариатрическая хирургия, а также лекарственные средства, такие как бета-блокаторы и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (SSRI), по-видимому, повышают риск гипогликемии и гипогликемической неосознанности (White, 2007). Другими факторами, связанными с контррегуляторным ответом, являются пол, возраст и физическая активность. Пожилой возраст связан с менее интенсивным контррегуляторным ответом, тогда как женский пол связан со сниженным регуляторным ответом, но менее выраженным из-за предшествующей гипогликемии. Упражнения также связаны с притуплением контррегуляторного ответа.

Исследования на животных связывают ослабленный контррегуляторный ответ с усилением передачи сигналов GABA в ключевых участках мозга, чувствительных к глюкозе, таких как вентромедиальный гипоталамус (Chan et al., 2008). Кроме того, более низкое измеренное связывание кортикальных рецепторов GABA и более низкая экспрессия рецепторов GABA в коре головного мозга наблюдались у мышей с диабетом и

мышей, страдающих гипогликемией (Antony et al, 2010). У людей, антагонист GABA, модафинил, был протестирован на 14 здоровых взрослых, и было показано, что он снижает норадренергический ответ после гипогликемии, в то время как влияние на другие гормоны отсутствовало. В другом эксперименте, у пациентов с диабетом 1 типа, леченных положительным модулятором GABA-рецепторов Алпразоламом, наблюдалось повышенное ослабление контррегуляторного ответа после физической нагрузки. Также у здоровых индивидуумов было показано, что лечение Алпразоламом приводит к значительному притуплению контррегуляторного ответа (Hedrington et al., 2010), а также ингибированию нейроэндокринного ответа на индуцированную инсулином гипогликемию. (Giordano et al., 2003)). Исследование на здоровых мужчинах показало, что длительное употребление перорально принимаемой GABA значительно притупляет ответ гормона роста на индуцированную инсулином гипогликемию. Эти исследования позволяют предположить, что усиление GABAергической передачи сигналов может быть связано с ослаблением контррегуляторного ответа и риском гипогликемии.

В WO 2009/114718 описан способ лечения гипогликемии, включающий введение эффективного количества соединения, которое активирует ионотропный рецептор глутамата для стимуляции высвобождения глюкагона. Таким образом, способ предназначен для лечения существующей гипогликемии путем стимуляции высвобождения глюкагона для резкого повышения уровней циркуляции в крови глюкагона путем введения GABA, предположительно действующей на глутаматные рецепторы. WO 2009/114718 предполагает, что GABA, как можно ожидать, действует как соединение, которое активирует ионотропный глутаматный рецептор для стимуляции высвобождения глюкагона, но не содержит экспериментальных данных или теоретических обоснований, подтверждающих это предположение.

Сущность изобретения

Неожиданно, в настоящем изобретении мы наблюдаем нормализацию контррегуляторного ответа у пациентов с продолжительным диабетом 1 типа после лечения пероральной GABA. У пяти пациентов с отсутствием измеримого продуцирования эндогенного инсулина, лечение GABA снижало исходные уровни кортизола и норадреналина и восстанавливало контррегуляторный ответ при индуцировании гипогликемии. Также наблюдается усиление ответа глюкагона и гормона роста во время гипогликемии.

Таким образом, настоящее изобретение, в первом аспекте, относится к гамма-аминомасляной кислоте (GABA) для применения в способе профилактики или снижения риска гипогликемии у субъекта.

В следующем аспекте, изобретение относится к GABA в комбинации, по меньшей мере, с одним соединением, выбранным из группы, состоящей из положительных аллостерических модуляторов GABA-рецептора (PAM), селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (SSRI) и дегидроэпиандростерона, для применения в способе профилактики или снижения риска гипогликемии у субъекта.

В одном варианте осуществления, указанный субъект страдает диабетом 1 типа, диабетом 2 типа, инсулинозависимым сахарным диабетом и/или нарушением продуцирования эндогенного инсулина.

В одном варианте осуществления, указанный субъект имеет уровень с-пептида в плазме натощак $<0,01$ нмоль/л до лечения по изобретению. В одном варианте осуществления, указанный субъект имеет максимальный ($C_{\max}$) уровень с-пептида в плазме в тесте на переносимость смешанной пищи $<0,01$ нмоль/л до лечения по изобретению.

В одном варианте осуществления, GABA предназначена для профилактики или снижения риска индуцированной инсулином гипогликемии у указанного субъекта.

В одном варианте осуществления, GABA предназначена для профилактики или снижения риска индуцированной не инсулином гипогликемии у указанного субъекта.

В одном варианте осуществления, указанная индуцированная не инсулином гипогликемия индуцируется сульфонилмочевинной, бета-блокаторами, селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (SSRI), физическими упражнениями, трансплантацией островковых клеток и/или бариатрической хирургией.

В одном варианте осуществления, указанная индуцированная не инсулином гипогликемия индуцируется сульфонилмочевинной.

В еще одном аспекте, изобретение относится к инсулину для применения в лекарственном средстве в комбинации с GABA и, необязательно, по меньшей мере, одним соединением, выбранным из группы, состоящей из положительных аллостерических модуляторов GABA-рецептора (PAM), селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (SSRI) и дегидроэпиандростерона для применения по изобретению.

В еще одном аспекте, изобретение относится к сульфонилмочевине для применения в лекарственном средстве в комбинации с GABA и, необязательно, по меньшей мере, одним соединением, выбранным из группы, состоящей из положительных аллостерических модуляторов GABA-рецептора (PAM), селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (SSRI) и дегидроэпиандростерона для применения по изобретению.

В следующем аспекте, изобретение относится к гамма-аминомасляной кислоте (GABA) для применения в способе лечения дефектов контррегуляции гипогликемии у субъекта.

В следующем аспекте, изобретение относится к гамма-аминомасляной кислоте (GABA) в комбинации, по меньшей мере, с одним соединением, выбранным из группы, состоящей из положительных аллостерических модуляторов GABA-рецептора (PAM), селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (SSRI) и дегидроэпиандростерона для применения в способе лечения дефектов контррегуляции гипогликемии у субъекта.

В другом аспекте, изобретение относится к гамма-аминомасляной кислоте (GABA) для применения в способе увеличения времени пребывания в нормальном диапазоне

уровня глюкозы в крови (4-10 ммоль/л) или в целевом диапазоне уровня глюкозы в крови (4-8 ммоль/л) у субъекта.

В одном варианте осуществления, указанный субъект страдает диабетом 1 типа, диабетом 2 типа, инсулинозависимым сахарным диабетом и/или нарушением продуцирования эндогенного инсулина.

В одном варианте осуществления, субъекта имеет такие уровни с-пептида, которые не обнаруживаются в стандартном анализе, т.е. $<0,01$ нмоль/л.

В еще одном аспекте, изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей инсулин и GABA и, необязательно, по меньшей мере, одно соединение, выбранное из группы, состоящей из положительных аллостерических модуляторов GABA-рецептора (PAM), селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (SSRI) и дегидроэпиандростерона, для применения по изобретению.

В еще одном аспекте, изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей сульфонилмочевину и GABA и необязательно, по меньшей мере, одно соединение, выбранное из группы, состоящей из положительных аллостерических модуляторов GABA-рецептора (PAM), селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (SSRI) и дегидроэпиандростерона, для использования по изобретению.

В вышеуказанных аспектах, GABA можно вводить в дозе от 200 мг до 1200 мг в сутки, например, 600 мг в сутки.

В одном аспекте, применение GABA для профилактики или снижения риска гипогликемии у субъекта является частью лечения или профилактики вегетативной недостаточности, связанной с гипергликемией (HAAF).

Настоящее изобретение также относится к аналогичному терапевтическому и фармацевтическому применению агониста рецептора GABA, такого как агонисты рецептора GABA_A или GABA_B, как определено ниже. Таким образом, в дополнительных аспектах, GABA заменена другим агонистом рецептора GABA в изобретении, как описано выше.

В некоторых вариантах осуществления, GABA или агонист рецептора GABA вводят субъекту за час или меньше до еды для снижения риска гипогликемии после еды. В некоторых вариантах осуществления, GABA или агонист рецептора GABA вводят субъекту за час или меньше до отхода ко сну для снижения риска гипогликемии во время сна.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, как описано в настоящем документе, PAM является бензодиазепин, такой как Алпразолам или диазепам. Суточная доза PAM предпочтительно составляет меньше 100% от установленной суточной дозы (1 мг для Алпразолама, 10 мг для диазепама), например, меньше или примерно 50% от установленной суточной дозы, например, примерно 10%-25% установленной суточной дозы.

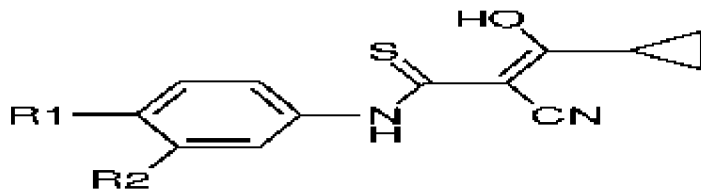
Определения

Термин «агонист рецептора GABA» в общем относится, в настоящем документе, к

соединению, которое непосредственно усиливает активность GABA_A или GABA_B рецептора относительно активности GABA рецептора в отсутствие соединения. «Агонисты рецептора GABA», используемые в изобретении, описанном в настоящем документе, включают такие соединения, как GABA, мусцимол, тиомусцимол, цис-аминокротоновая кислота (CACA), гомотаурин, бамалузол, габамид, GABOB, габоксадол, иботеновая кислота, изогувацин, изонипекотическая кислота, фенибут, пикамилон, прогабид, квискваламин, прогабидная кислота (SL 75102).

Термин «РАМ» или «положительный аллостерический модулятор» относится к положительным аллостерическим модуляторам (РАМ) рецепторов GABA_A и/или GABA_B и хорошо известен специалистам в данной области техники. Иллюстративные РАМ включают, но не ограничены ими, спирты (например, этанол, изопропанол), авермектины (например, ивермектин), барбитураты (например, фенobarбитал), бензодиазепины, бромиды (например, бромид калия, карбаматы (например, мепробамат, каризопродол), хлоралозу, хлормезанон, клометиазол, дигидроэрголины (например, эрголоид (дигидроэрготоксин)), этазепин, этифоксин, имидазолы (например, этомидат), кавалактоны (содержится в кофе), лореклезол, нейроактивные стероиды (например, аллопрегнанолаон, ганаксолон), небензодиазепины (например, залеплон, золпидем, зопиклон, эзопиклон), петрихлораль, фенолы (например, пропофол), трубчатые динедионы (например, глутетимид, метиприлон), пропанидид, пиразолопиридины (например, этазолат), хиназолиноны (например, метаквалон), компоненты шлемника (например, компоненты *Scutellaria* sp., включая, но не ограничиваясь ими, флавоноиды, такие как байкалеин), стирипентол, сульфонилалканы (например, сульфонметан, тетронал, тринал), компоненты валерианы (например, валериановую кислоту, валериановую кислоту) и некоторые летучие вещества/газы (например, хлоралгидрат, хлороформ, диэтиловый эфир, севофлуран). РАМ, используемые в комбинации с лигандами, активирующими рецептор GABA, могут исключать спирты, и/или кавалактоны, и/или шлемник, или компоненты шлемника, и/или валериану, или компоненты валерианы, и/или летучие газы. РАМ может содержать агент, выбранный из группы, состоящей из барбитурата, бензодиазепина, хиназолинона и нейростероида. Примеры барбитуратов включают, но не ограничены ими, аллобарбитал (5,5-диаллилбарбитурат), амобарбитал (5-этил-5-изопентилбарбитурат), апробарбитал (5-аллил-5-изопропилбарбитурат), альфеналь (5-аллил-5-фенилбарбитурат), барбитал (5,5-диэтилбарбитурат), браллобарбитал (5-аллил-5-(2-бромаллил)барбитурат), пентобарбитал (5-этил-5-(1-метилбутил)барбитурат), фенobarбитал (5-этил-5-фенилбарбитурат), секобарбитал (5-[(2R)-пентан-2-ил]-5-проп-2-енилбарбитурат) и подобные. Иллюстративные бензодиазепины включают, но не ограничены ими, Алпразолам, бромазепам, хлордiazепоксид, клоназепам, клоразепат, diaзепам, эстазолам, флуразепам, галазепам, кетазолам, лоразепам, нитразепам, оксазепам, празепам, квазепам, темазепам, триазолам и подобные. Иллюстративные нейростероиды включают, но не ограничены ими, аллопрегнанолаон и прегнанолаон. РАМ предпочтительно вводят в суточной дозе от 10% до 100%, предпочтительно, 10%-25%, от

установленной суточной дозы (DDD), предусмотренной для конкретного соединения в системе классификации Anatomical Therapeutic Chemical (ATC), поддерживаемой WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (https://www.whocc.no/atc_ddd_index/). Кроме того, производные 2-циано-3-циклопропил-3-гидрокси-н-арилтиоакриламида, описанные в WO2015140081, могут быть использованы в качестве ПАМ в настоящем изобретении. Они могут быть определены как соединения формулы I или их таутомерные изоформы.



или его таутомерная изоформа, где R1 выбран из группы, состоящей из галогена, нитро, низшего алкилсульфонил, циано, трифторметил низшего алкила, низшего алкокси, низшего алкоксикарбонил, карбокси, низшего алкила аминосульфонил, перфтор низшего алкила, низшего алкилтио, гидроксид низшего алкил, алкокси низшего алкила, низшего алкилтио низшего алкила, низшего алкилсульфинил низшего алкила, низшего алкилсульфонил низшего алкила, низшего алкилсульфинил, низшего алканойл, ароил, арил, арилокси, где термин «низший», используемый выше, предпочтительно, относится к 1-3 атомам углерода, и R2 выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, алкокси, алкилтио и алкилкарбонил, где каждый алкильный остаток, предпочтительно, имеет от 1 до 3 атомов углерода, и их таутомерных изоформ, нетоксичных, фармацевтически приемлемых солей или пролекарств.

Термин «вегетативная недостаточность, связанная с гипогликемией», или НААГ, означает неспособность субъекта осознавать и быть способным избежать гипогликемических событий. Считается, что это является результатом недавней предшествующей ятрогенной гипогликемии, которая вызывает как нарушение контррегуляции глюкозы за счет снижения ответа адреналина на падение уровня глюкозы в условиях отсутствия ответа глюкагона, так и неосознанность гипогликемии за счет снижения вегетативных и возникающих в результате нейрогенных ответов на симптомы, вызывая порочный круг повторяющихся гипогликемий (Cryer, 2001).

Термин «селективный ингибитор обратного захвата серотонина» или SSRI относится к классу лекарственных средств, которые действуют путем повышения внеклеточного уровня нейротрансмиттера серотонина путем ограничения его реабсорбции (обратного захвата) в пресинаптической клетке, повышения уровня серотонина в синаптической щели, способной связываться с постсинаптическим рецептором. Примерами SSRI являются циталопрам, эсциталопрам, флуоксетин, флувоксамин, пароксетин и сертралин.

Термин «профилактика» предназначен для охвата как полного предотвращения, так и частичного предотвращения, т. е. полного или частичного снижения тяжести и/или

вероятности возникновения предотвращенного события или состояния, по сравнению с ретроспективной картиной события у субъекта и/или по сравнению с необработанным контролем. Оценка/ранжирование тяжести гипогликемии известно в данной области техники (Ryan, 2004).

Подробное описание изобретения

Исследование в соответствии с приведенным ниже протоколом исследования 1 было начато под названием исследования Regenerate-1 (EudraCT №: 2018-001115-73).

Неожиданно было обнаружено, что GABA может снижать патологически повышенные концентрации циркуляции в крови глюкагона, которые присутствуют у индивидуумов с диабетом 1 типа, до более нормальных концентраций. Эта способность GABA снижать уровни глюкагона до нормальных значений является неожиданной, учитывая предположения предшествующего уровня техники, такого как WO 2019/114718, где предполагается (но не показано), что GABA резко повышает уровни циркуляции в крови глюкагона, воздействуя на глутаматные рецепторы.

Концентрации глюкагона обычно патологически повышены у пациентов с диабетом как 1, так и 2 типа, и, таким образом, у этих индивидуумов имеется незначительная отсутствует способность к дальнейшему увеличению уровня глюкагона в ответ на гипогликемию. Важно воздействовать на этот дефицит контррегуляторного гормонального ответа (гормонов, повышающих уровень глюкозы в крови), чтобы защитить этих пациентов от тяжелой гипогликемии. Настоящее изобретение направлено на предоставление решения этой клинической проблемы.

Мы показали, что путем нормализации уровня циркуляции в крови глюкагона при нормогликемии можно восстановить способность увеличивать уровень глюкагона при приступах гипогликемии. Это можно сделать путем введения GABA индивидуумам, у которых уровни циркуляции в крови глюкагона выше нормы при нормогликемии.

Кроме того, у людей с диабетом 1 или 2 типа наблюдается меньшее чем нормальное увеличение других гормонов, контррегулирующих инсулин (гормона роста, кортизола и эпинефрина (адреналина)) в ответ на гипогликемию, по сравнению со здоровыми людьми. Часть исследования с повышением дозы в соответствии с протоколом исследования 1 показывает, что ответ этих гормонов на гипогликемию также может быть восстановлен путем лечения GABA. Не будучи связанными теорией, возможно, что нормальные физиологические концентрации при нормогликемии восстанавливаются и в этих случаях.

Настоящее изобретение также относится к комбинациям GABA с другими соединениями, которые оказывают положительное действие в способах профилактики или снижения риска гипогликемии у субъекта, или усиливают действие GABA в таких способах, или оказывают терапевтическое действие на их собственные, которые действуют в синергии с GABA.

Примеры соединений, которые усиливают действие GABA, включают положительные аллостерические модуляторы, как определено выше.

Примеры соединений, которые обладают терапевтическим действием сами по себе и действуют в синергии с GABA, включают SSRI, такие как флуоксетин, и эндогенный гормон дегидроэпиандростерон.

Протокол исследования 1

Следующий протокол можно использовать для исследования влияния пероральной терапии GABA на гипогликемию.

Цели:

Основная цель

Основная цель состоит в том, чтобы оценить немедленную и долгосрочную безопасность перорального лечения GABA.

Второстепенные цели

Второстепенными целями являются оценка различного эффекта между тремя группами лечения. А также анализ результатов перорального лечения GABA с или без комбинации с лечением Алпразоломом в отношении восстановления секреции эндогенного инсулина, измеряемого С-пептидом, общего состояния диабета, уровней GABA в сыворотке, воздействия на иммунную систему и качество жизни. (QoL) пациентов (с использованием опросников DTSQ и RAND-36).

Конечные точки:

Основная конечная точка

Основными конечными точками в этом исследовании являются:

- Количество AE/SAE, возможно или вероятно связанных с лечением GABA или лечением GABA в комбинации с Алпразоломом

Изменения лабораторных параметров, физических осмотров и показателей жизнедеятельности с течением времени по сравнению с исходными значениями.

Дополнительные конечные точки

- Разница в С-пептиде (площадь под кривой [AUC] в среднем 0-120 мин) во время теста на переносимость смешанной пищи (ММТТ) между исходным уровнем и через 3 месяца лечения, 6 месяцев лечения и при контрольном посещении, соответственно, для всех видов лечения (ежедневное пероральное лечение низкими дозами GABA, ежедневное пероральное лечение высокими дозами GABA, пероральное лечение высокими дозами GABA в комбинации с лечением Алпразоломом).

- Разница в С-пептиде (площадь под кривой [AUC] в среднем 0-120 мин) во время ММТТ между исходным уровнем и через 3 месяца лечения, 6 месяцев лечения и при контрольном посещении, соответственно, для всех видов лечения. Проанализировано с помощью сверхчувствительного ELISA.

- Разница в максимальном стимулированном С-пептиде во время ММТТ между исходным уровнем и через 3 месяца лечения, 6 месяцев лечения и при контрольном посещении, соответственно, для всех видов лечения.

- Разница в максимальном стимулированном С-пептиде во время ММТТ между исходным уровнем и через 3 месяца лечения, 6 месяцев лечения и при контрольном

посещении, соответственно, для всех видов лечения. Проанализировано с помощью сверхчувствительного ELISA.

- Разница между видами лечения в разнице в С-пептиде (площадь под кривой [AUC] в среднем 0-120 мин) во время ММТТ между исходным уровнем и через 3 месяца лечения, 6 месяцев лечения и при контрольном посещении.

- Разница в глюкагоне (площадь под кривой [AUC] в среднем 0-120 мин) во время гипогликемического клэмпа между исходным уровнем и 6 месяцами лечения для всех видов лечения.

- Разница между видами лечения в разнице в глюкагоне (площадь под кривой [AUC] в среднем 0-120 мин) во время гипогликемического клэмпа между исходным уровнем и 6 месяцами лечения.

- Переменные, указывающие на статус диабета, такие как С-пептид плазмы, глюкагон, проинсулин, проинсулин/С-пептид, глюкагоноподобный пептид 1, жиры гемоглобин A1c (HbA1c) и HbA1c с поправкой на инсулин (IDAAC). Ежедневное потребление экзогенного инсулина, вариабельность уровня сахара в крови и количество самоотчетов о гипогликемии.

- Переменные, указывающие на воздействие на иммунную систему, такие как сывороточные аутоантитела (и изотипы) к GAD65 и островковому антигену-2, а также общий профиль иммунных клеток в крови.

- Анализ уровня GABA в плазме через 3 и 6 месяцев лечения и при контрольном посещении.

- Измерение QoL пациентов с помощью опросника.

ДИЗАЙН ИСПЫТАНИЯ

Описание дизайна и процедур исследования

Пациенты предоставят письменное информированное согласие до выполнения любых процедур, связанных с исследованием. Первая часть исследования будет включать 6 пациентов и будет проводиться как исследование безопасности и повышения дозы в три этапа с низкой (200 мг), средней (600 мг) и высокой дозой (1200 мг) GABA. Затем будут оцениваться параметры безопасности, концентрация GABA в плазме, толерантность к инсулину и глюкозе. После того, как первый пациент завершит три этапа повышения дозы, DSMB рассмотрит данные по безопасности, и, если не возникнет проблем с безопасностью, другим 5 пациентам будет разрешено начать.

Схема лечения приведена ниже.

Когда все 6 пациентов завершат исследование с повышением дозы, DSMB снова рассмотрит данные по безопасности. Если не возникнет проблем с безопасностью, субъекты, уже включенные в эту часть исследования, будут включены в основное исследование после периода отмывки продолжительностью не менее 1 месяца.

Основным исследованием является открытое одноцентровое клиническое исследование с тремя группами. Подходящие пациенты будут рандомизированы в одну из трех групп активного лечения для перорального лечения GABA в течение 6 месяцев или

перорального приема GABA в комбинации с Алпразоламом в течение 3 месяцев с последующим лечением только GABA в течение 3 месяцев (общий период лечения 6 месяцев).

Пациенты будут находиться под наблюдением в общей сложности 7-9 месяцев, в зависимости от назначенной группы лечения. Все пациенты будут продолжать получать стандартную медицинскую помощь и интенсивное лечение инсулином у своих личных терапевтов в течение всего периода исследования.

В день 1 (посещение 2), через 2-4 недели после скринингового посещения (пациенты, которые были включены в исследование с повышением дозы, не будут осуществлять скрининговое посещение, но у них будет период отмывки продолжительностью не менее 1 месяца), пациенты, соответствующие критериям включения в исследование, будут рандомизированы в соотношении 1:1:1, разделенном по уровню С-пептида, для получения:

- 1) 200 мг Ремигена в течение 6 месяцев (с 1-го по 181-й день),
- 2) 600 мг Ремигена в течение 6 месяцев (с 44-го по 225-й день)
- 3) 600 мг Ремигена в течение 6 месяцев (с 44 по 225 день) и 0,5 мг Алпразолама в течение 3 месяцев (с 44 по 134 день)

Схема лечения для группы 1, группы 2 и группы 3 описана в таблице 2, таблице 3 и таблице 4, соответственно.

Во время скринингового посещения пациентам будет присвоен 3-значный последовательный скрининговый номер, который будет использоваться в качестве 3-значного идентификатора пациента (номер пациента), т. е. XXX.

Отдельные пациенты будут подвергаться воздействию Ремигена в течение 6 месяцев и Алпразолама в течение 3 месяцев. Все пациенты будут продолжать получать интенсивную терапию инсулином у своих личных терапевтов в течение всего периода исследования.

Таблица 1: График посещений пациентов для периода Исследования безопасности и повышения дозы

Исследование безопасности и повышения дозы	Скрининг	Исходный уровень	Вмешательство
--	----------	---------------------	---------------

	Дни - 14 до -28 Скри- нинг	1 день	День 2	День 3	День 5	День 6	День 8	День 9	День 10	День 11*
Посеще- ние №:	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
6 субъекто- в		ММТ Т Исход- ные образцы	Гипог- ликем- ическ- ий клэмп	Начал- о лече- ния Крива- я ФК	Безоп- аснос- ть, гипог- ликем- ическ- ий клэмп	Увели- чение дозы, Безоп- аснос- ть, Крива- я ФК	Безоп- аснос- ть, гипог- ликем- ическ- ий клэмп	Увели- чение дозы, Безоп- аснос- ть, Крива- я ФК	Безопас- ность, Гипог- ликем- ическ- ий клэмп	Безопас- ность, ММТТ
Доза/сут- ки				200 мг GABA		600 мг GABA		1200 мг GABA		

* DSMB оценит первого пациента и решит, могут ли остальные 5 пациентов участвовать в исследовании. После того, как все 6 пациентов завершат этапы повышения дозы, DSMB снова рассмотрит данные по безопасности и решит, можно ли начинать основное исследование.

Таблица 2: График посещений пациентов на основной период исследования -
Группа 1

Рисунок 1									
Иссле- дова- ние GAB А	Скр- и- нинг	Вмешательство						Наблю- дение	Наблю- дение
	Дни -14 до - 28 Скр- ининг	День 1 и 2 ИСХОДНОЕ ПОСЕЩЕНИ- Е И Рандомизаци- я	День 7	День 30*	День 90 М3	День 180 и 181 М6	День 210 М7	День 211 М7	

Посещение №:	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Группа 1 (12 субъектов)		ММТ Т, Исходные образцы	Гипогликемический клЭМП	Безопасность		ММТ Т, Безопасность	ММТ Т, Безопасность	Гипогликемический клЭМП	ММТ Т	Гипогликемический клЭМП
Доза/сутки			Низкая доза GABA (200 мг/сутки)							

* DSMB оценит данные о безопасности первых 4 включенных пациентов.

Таблица 3: График посещений пациентов на основной период исследования -
Группа 2

Исследование GABA	Скрининг	Вмешательство								Наблюдение	Наблюдение
	Дни -14 до -28 Скрининг	День 1 и 2 ИСХОДНОЕ ПОСЕЩЕНИЕ И Рандомизация	День 44, месяц 2*	День 51 M2	День 74 M3#	День 134 M5	День 224 и 225 M8		День 254 M9	День 255 M9	
Посещение №:	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11

Группа 2 (12 субъектов)		ММТ Т, Исходные образцы	Гипогликемический клэмп	Начало лечения, ММТТ	Безопасность	ММТ Т, Безопасность	ММТ Т, Безопасность	Гипогликемический клэмп	ММТ Т	Гипогликемический клэмп
Доза/сутки					Высокая доза GABA (600 мг/сутки)					

* DSMB оценит данные о безопасности первых 4 включенных пациентов и решит, можно ли начинать вторую группу лечения. Следовательно, начало лечения в группе лечения 2 будет отложено.

DSMB оценит данные о безопасности первых 4 пациентов, включенных в группу лечения 2, через 1 месяц лечения, чтобы убедиться, что при лечении более высокой дозой GABA не возникло проблем с безопасностью.

Таблица 4. График посещений пациентов на основной период исследования - группа 3

Исследование GABA	Скрининг	Вмешательство								Наблюдение	Наблюдение
	Дни -14 до - 28 Скрининг	День 1 и 2 ИСХОДНОЕ ПОСЕЩЕНИЕ И Рандомизация	День 44, месяц 2*£	День 51 M2	День 74 M3#	День 134 M5\$	День 224 и 225 M8		День 254 M9	День 255 M9	
Посещение №:	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11

Анамнез	X									
Семейный анамнез T1D	X									
GABA начало/конец				X						X
Увеличение дозы						X		X		
Общий медицинский осмотр	X	X				X		X		X
Неврологическая оценка	X	X				X		X		X
ЭКГ	X	X				X		X		X
Сопутствующее лечение	X	X								
Показатели жизнедеятельнос ти (АД)	X	X				X		X		X
АЕ					X	X	X	X	X	X
Тяжелая гипогликемия, отмеченная пациентом		X				X		X		X
ММТТ		X								X
Гипогликемичес кий клэмп			X		X		X		X	
FreeStyle LibrePro, FGM, начало/конец	X	X								X
Забор крови для оценки безопасности, уровней GABA и иммунологии:										
<i>Гематология</i>	X	X			X		X			X
<i>Клиническая химия</i>	X	X			X		X			X
<i>Уровень GABA</i>		X								X

<i>Кривая ФК GABA</i>				X		X		X		
<i>Иммунологическ ие параметры</i>		X								X
Анализ мочи:										
<i>Микроальбумину рия</i>	X	X			X	X	X	X		X
<i>Креатинин</i>	X	X			X	X	X	X		X
<i>GABA</i>		X		X		X		X		
Забор крови для определения диабетического статуса:										
<i>С-пептид натоцак</i>	X	X								X
<i>ММТТ- индуцированный С-пептид</i>		X								X
<i>HbA1c</i>	X	X								
<i>Глюкоза натоцак</i>	X	X			X	X	X	X		X
<i>ММТТ- индуцированная глюкоза</i>		X								X
<i>Клэмп- индуцированный глюкагон, этинерфин, норэтинерфин, гормон роста и кортизол</i>			X		X		X		X	
<i>Клэмп- индуцированная глюкоза</i>			X		X		X		X	

Сокращения: АЕ=нежелательные явления; АД=артериальное давление; HbA1c=гемоглобин A1c; ММТТ=тест на толерантность к смешанной пище; ИТТ=тест на толерантность к инсулину; FGM=экспресс-мониторинг уровня глюкозы; T1D=диабет 1 типа; ФК=фармакокинетика

Таблица 6 График событий для основного периода исследования - группа лечения 1

Событие	V1 Скр ини нг	V2 Исхо дное посе щени е	V3 Исхо дное посе щени е	V4 1 мес яц	V5 1 мес яц	V6 3 мес яц	V7 6 мес яц	V8 6 мес яц	V9 7 мес яц	V10 7 меся ц
ДЕНЬ	от - 14 до - 28	1	2	7 (±3)	30 (±5)	90 (±5)	180 (±5)	181 (±5)	210 (±14)	211 (±14)
Информирован ное согласие	X									
Проверка соответствия требованиям	X	X								
Демография	X									
Рандомизация		X								
Анамнез	X									
Семейный анамнез T1D	X									
GABA начало/конец			X					X		
Общий медицинский осмотр	X	X		X	X	X	X		X	
Неврологическ ая оценка	X	X		X	X	X	X		X	
ЭКГ	X				X				X	
Сопутствующе е лечение	X	X		X	X	X	X		X	
Показатели жизнедеятельн ости (АД)	X	X		X	X	X	X			

Сбор дневника глюкозы крови и доз инсулина		X		X	X	X	X		X	
FreeStyle LibrePro, FGM	X					X	X		X	
АЕ				X	X	X	X		X	
Тяжелая гипогликемия, отмеченная пациентом		X		X	X	X	X		X	
Опросник QoL		X					X		X	
ММТТ		X				X	X		X	
Гипогликемиче ский клэмп			X					X		X
Образцы стула		X				X	X		X	
Раздача пациентам дневника глюкозы крови и инсулина	X	X		X	X	X	X			
Забор крови для оценки безопасности, уровней GABA и иммунологии:										
<i>Гематология</i>	X	X		X	X	X	X		X	
<i>Клиническая химия</i>	X	X		X	X	X	X		X	
<i>Уровень GABA</i>		X		X	X	X	X		X	
<i>РВМС и/или иммунологиче ские параметры</i>		X			X	X	X		X	
Анализ мочи:										
<i>Микроальбумин урия</i>	X	X		X	X	X	X		X	
<i>Креатинин</i>	X	X		X	X	X	X		X	
Забор крови для определения диабетического статуса:										
<i>С-пептид</i>	X	X			X	X	X		X	

<i>натошак,</i>										
ММТТ- <i>индуцированны й С-пептид, инсулин и проинсулин</i>		X				X	X		X	
HbA1c	X	X			X	X	X		X	
<i>Глюкоза натошак</i>	X	X		X	X	X	X		X	
ММТТ- <i>индуцированны я глюкоза</i>		X				X	X		X	
<i>Клэмп- индуцированны й глюкагон, этинерфин, норэтинерфин, гормон роста и кортизол</i>			X					X		X
<i>Клэмп- индуцированны я глюкоза</i>			X					X		X
<i>Глюкагон, GLP- 1, жиры</i>		X			X	X	X		X	

Сокращения: АЕ=нежелательные явления; АД=артериальное давление; HbA1c=гемоглобин A1c; ММТТ=тест на переносимость смешанной пищи; ИТТ=тест на толерантность к инсулину; FGM=экспресс-мониторинг уровня глюкозы; T1D=диабет 1 типа; QoL=качество жизни; ФК=фармакокинетика

Таблица 7 График событий для основного периода исследования - группа лечения 2

Событие	V1 Скр и нин г	V2 Исхо дное посе ще ние	V3 Исхо дное посе ще ние	V4 2 мес яц	V5 2 мес яц	V6 3 мес яц	V7 5 мес яц	V8 8 мес яц	V9 8 мес яц	V10 9 мес яц	V11 9 мес яц
---------	----------------------------	---	---	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	-----------------------	-----------------------

ДЕНЬ	от - 14 до - 28	1	2	44 (±3)	51 (±5)	74 (±5)	134 (±5)	224 (±5)	225 (±5)	254 (±14)	255 (±14)
Информированное согласие	X										
Проверка соответствия требованиям	X	X									
Демография	X										
Рандомизация		X									
Анамнез	X										
Семейный анамнез T1D	X										
GABA начало/конец				X					X		
Общий медицинский осмотр	X	X		X	X	X	X	X		X	
Неврологическая оценка	X	X		X	X	X	X	X		X	
ЭКГ	X					X				X	
Сопутствующее лечение	X	X		X	X	X	X	X		X	

Показатель и жизнедеятельности (АД)	X	X		X	X	X	X	X			
Сбор дневника глюкозы крови и доз инсулина		X		X	X	X	X	X		X	
FreeStyle LibrePro, FGM	X						X	X		X	
АЕ					X	X	X	X		X	
Тяжелая гипогликемия, отмеченная пациентом		X		X	X	X	X	X		X	
Опросник QoL		X		X				X		X	
ММТТ		X		X			X	X		X	
Гипогликемический клемп			X						X		X
Образцы стула		X		X			X	X		X	
Раздача пациентом дневника	X	X		X	X	X	X	X			

глюкозы крови и инсулина											
Забор крови для оценки безопасности, уровней GABA и иммунологии:											
<i>Гематология</i>	X	X		X	X	X	X	X		X	
<i>Клиническая химия</i>	X	X		X	X	X	X	X		X	
<i>Уровень GABA</i>		X		X	X	X	X	X		X	
<i>PBMC и/или иммунологические параметры</i>		X				X	X	X		X	
Анализ мочи:											
<i>Микроальбуминурия</i>	X	X		X	X	X	X	X		X	
<i>Креатинин</i>	X	X		X	X	X	X	X		X	
Забор крови для определения диабетического статуса:											
<i>C-пептид натощак,</i>	X	X		X		X	X	X		X	
<i>ММГТ-индуцированный C-пептид, инсулин и проинсулин</i>		X		X			X	X		X	
<i>HbA1c</i>	X	X		X		X	X	X		X	
<i>Глюкоза</i>	X	X		X	X	X	X	X		X	

<i>натошак</i>											
<i>ММТТ- индуциро- ван ная глюкоза</i>		X		X			X	X		X	
<i>Клэмп- индуциро- ван ный глюкагон, этинефри- н, нор- этинефри- н, гормон роста и кортизол</i>				X					X		X
<i>Клэмп- индуциро- ван ная глюкоза</i>				X					X		X
<i>Глюкагон, GLP-1, жиры</i>		X		X		X	X	X		X	

Сокращения: АЕ=нежелательные явления; АД=артериальное давление; HbA1c=гемоглобин A1c; ММТТ=тест на переносимость смешанной пищи; ИТТ=тест на толерантность к инсулину; FGM=экспресс-мониторинг уровня глюкозы; T1D=диабет 1 типа; QoL=качество жизни; ФК=фармакокинетика

Таблица 8 График событий для основного периода исследования - группа лечения 3

Событие	V1 Скр и нин г	V2 Исхо д ное посе ще ние	V3 Исхо д ное посе ще ние	V4 2 мес яц	V5 2 мес яц	V6 3 мес яц	V7 5 мес яц	V8 8 мес яц	V9 8 мес яц	V10 9 мес яц	V11 9 мес яц
ДЕНЬ	от - 14	1	2	44 (±3)	51 (±5)	74 (±5)	134 (±5)	224 (±5)	225 (±5)	254 (±14)	255 (±14)

	до - 28									)	)
Информированное согласие	X										
Проверка соответствия требованиям	X	X									
Демография	X										
Рандомизация		X									
Анамнез	X										
семейный анамнез T1D	X										
GABA начало/конец				X					X		
Алпразолам начало/конец				X			X				
Общий медицинский осмотр	X	X		X	X	X	X	X		X	
Неврологическая оценка	X	X		X	X	X	X	X		X	
ЭКГ	X					X				X	
Сопутств	X	X		X	X	X	X	X		X	

ующее лечение											
Показател и жизнедея тельности (АД)	X	X		X	X	X	X	X			
Сбор дневника глюкозы крови и доз инсулина		X		X	X	X	X	X		X	
FreeStyle LibrePro, FGM	X						X	X		X	
АЕ					X	X	X	X		X	
Тяжелая гипоглике мия, отмеченн ая пациенто м		X		X	X	X	X	X		X	
Опросник QoL		X		X				X		X	
ММТТ		X		X			X	X		X	
Гипоглик емически й клэмп			X						X		X
Образцы стула		X		X			X	X		X	
Раздача пациента	X	X		X	X	X	X	X			

м дневника глюкозы крови и инсулина											
Забор крови для оценки безопасности, уровни GABA и иммунология:											
<i>Гематология</i>	X	X		X	X	X	X	X		X	
<i>Клиническая химия</i>	X	X		X	X	X	X	X		X	
<i>Уровень GABA</i>		X		X	X	X	X	X		X	
<i>PBMC и/или иммунологические параметры</i>		X				X	X	X		X	
Анализ мочи:											
<i>Микроальбуминурия</i>	X	X		X	X	X	X	X		X	
<i>Креатинин</i>	X	X		X	X	X	X	X		X	

Таблица 8: Продолжение

Забор крови для определения диабетического статуса:											
<i>C-пептид натощак,</i>	X	X		X		X	X	X		X	
<i>ММТТ-индуцированный C-пептид, инсулин и проинсулин</i>		X		X			X	X		X	

<i>n</i>											
HbA1c	X	X		X		X	X	X		X	
Глюкоза натощак	X	X		X	X	X	X	X		X	
ММТТ-индуцированная глюкоза		X		X			X	X		X	
Клэмп-индуцированный глюкагон, этинефрин, норэpineфрин, гормон роста и кортизол			X						X		X
Клэмп-индуцированная глюкоза			X						X		X
Глюкагон, GLP-1, жиры		X		X		X	X	X		X	

Сокращения: АЕ=нежелательные явления; АД=артериальное давление; HbA1c=гемоглобин A1c; ММТТ=тест на переносимость смешанной пищи; ITT=тест на толерантность к инсулину; FGM=экспресс-мониторинг уровня глюкозы; T1D=диабет 1 типа; QoL=качество жизни; ФК=фармакокинетика

Процедуры исследования

Процедуры исследования и оценки описаны в разделе ниже и подробно представлены в разделах «Безопасность», «Оценка диабетического статуса», «Имунологические оценки», «Уровни GABA в плазме», «Образцы стула», «Качество жизни», «Оценка сопутствующего лечения», «Демография» и «Процедуры взятия образцов крови». Запись и отчетность по АЕ также описаны ниже.

Время всех событий исследования показано в Таблице 5-8 и ниже.

Все посещения

Обратите внимание, что пациент должен осуществлять все посещения во время исследования после ночного голодания (>10 часов, разрешена вода) и не принимая суточную дозу Ремигена и Алпразолама. Пациенты будут проинструктированы во время посещений, когда принимать суточную дозу Ремигена и Алпразолама в этот конкретный день. Для пациентов с признаками инфекции (включая лихорадку) полный посещение следует отложить на 5 дней или до тех пор, пока пациент не выздоровеет.

Время всех посещений, от посещения 1 до посещения 10 (группа 1)/посещения 11 (группы 2 и 3)

Первое посещение, скрининговое посещение (посещение 1), должно быть проведено за 14-28 дней до запланированного посещения 2 (исходного уровня) как для исследования безопасности и повышения дозы, так и для основного исследования. Для исследования безопасности и повышения дозы, включенные в исследование пациенты должны иметь возможность приходить в учреждение в указанные дни. Для этой части исследования не предусмотрен интервал между посещениями.

Для основного исследования, посещения должны быть запланированы в пределах +/- 3 дней для посещения 4, +/- 5 дней для посещения 5 до посещения 8 (группа 1)/9 (группы 2 и 3) и в пределах +/- 14 дней для посещения 9 и 10 (группа 1)/10 и 11 (группы 2 и 3).

DSMB оценит данные о безопасности первых 4 пациентов, включенных в группу 1, после одного месяца лечения GABA и решит, можно ли начать лечение в группах 2 и 3. Таким образом, посещение 4 (начало лечения) в группах 2 и 3 может быть отложен у первых пациентов, но будет назначен в течение 14 дней после такого одобрения.

Описание посещений - безопасность и повышение дозы

Посещение S1, скрининг (дни с -14 по -28)

Потенциальные пациенты исследования получают как письменную, так и устную информацию о процедурах исследования, потенциальных рисках и преимуществах. Перед выполнением каких-либо конкретных процедур исследования пациенты должны подписать форму информированного согласия (ICF). После получения письменного информированного согласия будут выполнены следующие действия и оценки, и любые SAE, возникшие после подписания ICF, будут зарегистрированы:

- Пригодность к участию будет проверена в соответствии с критериями включения/исключения
- Демография (включая возраст и пол)
- Анамнез
- семейный анамнез T1D
- Общее физическое обследование, включая вес и рост
- Неврологическая оценка
- ЭКГ
- Сопутствующее лечение

- Основные показатели жизнедеятельности (артериальное давление [АД])
- Забор крови для гематологии и клинической химии
- Анализ мочи на микроальбуминурию и креатинин
- Образцы крови для определения диабетического статуса (С-пептид натощак, HbA1c и глюкоза натощак)
- Устройство для гликемической вариабельности/флуктуаций (FreeStyle LibrePro, FGM) будет предоставлено пациенту
- Исследования будут проводиться в соответствии с таблицей 5.

Посещение S2, исходный уровень (день 1)

Во время посещения S2 (исходный уровень, день 1) будут выполнены следующие действия и оценки:

- Пригодность к участию будет проверена в соответствии с критериями включения/исключения
- Общее физическое обследование, включая вес
- Неврологическая оценка
- ЭКГ
- Сопутствующее лечение
- Показатели жизнедеятельности (АД)
- Забор крови на гематологию, клиническую химию, уровни GABA и иммунологические анализы
- Анализ мочи на микроальбуминурию, креатинин и GABA
- Тяжелая гипогликемия, отмеченная пациентом (определяется как потребность в помощи других и/или судороги и/или потеря сознания)
- Тест на переносимость смешанной пищи (ММТТ)
- Образцы крови для определения диабетического статуса (С-пептид натощак, ММТТ-индуцированный С-пептид, HbA1c, глюкоза натощак и ММТТ-индуцированная глюкоза)
- Устройство для гликемической вариабельности/флуктуаций (FreeStyle LibrePro, FGM) будет предоставлено пациенту

Исследования будут проводиться в соответствии с таблицей 5.

Посещение S3, исходный уровень (день 2)

Во время посещения S3 (исходный уровень, день 2) будут выполнены следующие действия и оценки:

- Гипогликемический клэмп
- Образцы крови для определения диабетического статуса (клэмп-индуцированный глюкагон, эпинефрин, норэпинефрин, гормон роста, кортизол и глюкоза)

Исследования будут проводиться в соответствии с таблицей 5.

Посещение S4 (День 3)

При посещении S4 (день 3)

- Лечение начинают с GABA (наиболее низкая доза)

- Забор крови для фармакокинетической оценки GABA
- Анализ мочи на GABA

Исследования будут проводиться в соответствии с таблицей 5.

Посещение S5 (День 5)

Во время посещения S5 (день 5) будут выполнены следующие действия и оценки:

- АЕ
- Забор крови на анализ гематологии, клинической биохимии и иммунологии
- Анализ мочи на микроальбуминурию и креатинин
- Гипогликемический клэмп
- Образцы крови для определения диабетического статуса (глюкоза натощак, глюкагон, клэмп-индуцированный, эпинефрин, норэпинефрин, гормон роста, кортизол и глюкоза)

Исследования будут проводиться в соответствии с таблицей 5.

Посещение S6 (День 6)

Во время посещения S6 (день 6) будут выполнены следующие действия и оценки:

- Общее физическое обследование
- Неврологическая оценка
- ЭКГ
- Показатели жизнедеятельности (АД)
- АЕ
- Анализ мочи на микроальбуминурию, креатинин и GABA
- Тяжелая гипогликемия, отмеченная пациентом (определяется как потребность в помощи других и/или судороги и/или потеря сознания)
- Увеличение дозы GABA (средняя доза)
- Забор крови для фармакокинетической оценки GABA

Исследования будут проводиться в соответствии с таблицей 5.

Посещение S7 (День 8)

Во время посещения S7 (день 8) будут проведены следующие мероприятия и оценки:

- АЕ
- Забор крови для анализов гематологии, клинической химии и иммунологии
- Анализ мочи на микроальбуминурию и креатинин
- Гипогликемический клэмп
- Образцы крови для определения диабетического статуса (глюкоза натощак, глюкагон, клэмп-индуцированный, эпинефрин, норэпинефрин, гормон роста, кортизол и глюкоза)

Исследования будут проводиться в соответствии с таблицей 5.

Посещение S8 (День 9)

Во время посещения S8 (день 9) будут проведены следующие мероприятия и оценки:

- Общее физическое обследование
- Неврологическая оценка
- ЭКГ
- Показатели жизнедеятельности (АД)
- АЕ
- Анализ мочи на микроальбуминурию, креатинин и GABA
- Тяжелая гипогликемия, отмеченная пациентом (определяется как потребность в помощи других и/или судороги и/или потеря сознания)
- Увеличение дозы GABA (максимальная доза)
- Забор крови для оценки фармакокинетики GABA

Исследования будут проводиться в соответствии с таблицей 5.

Посещение S9 (День 10)

Во время посещения S9 (день 10) будут выполнены следующие действия и оценки:

- АЕ
- Гипогликемический клэмп
- Образцы крови для определения диабетического статуса (клэмп-индуцированный глюкагон, эпинефрин, п -орэпинефрин, гормон роста, кортизол и глюкоза).

Исследования будут проводиться в соответствии с таблицей 5.

Посещение S10 (День 11)

Во время посещения S10 (день 11) будут выполнены следующие действия и оценки:

- Общее физическое обследование, включая вес
- Неврологическая оценка
- ЭКГ
- Показатели жизнедеятельности (АД)
- АЕ
- Забор крови на анализ гематологии, клинической химии, уровней GABA и иммунологии
- Анализ мочи на микроальбуминурию и креатинин
- Тяжелая гипогликемия, отмеченная пациентом (определяется как потребность в помощи других и/или судороги и/или потеря сознания)
- Тест на переносимость смешанной пищи (ММТТ)
- Образцы крови для определения диабетического статуса (С-пептид натощак, ММТТ-индуцированный С-пептид, HbA1c, глюкоза натощак и ММТТ-индуцированная глюкоза)
- Устройство для гликемической вариабельности/флуктуаций (FreeStyle LibrePro, FGM) возвращается пациентом
- Исследования будут проводиться в соответствии с таблицей 5.

Один пациент сначала выполнит все посещения. Затем DSMB рассмотрит данные о безопасности, и если нет никаких опасений по поводу безопасности, другим 5

включенным в исследование пациентам будет разрешено начать исследование.

Затем DSMB снова рассмотрит данные о безопасности из исследования безопасности и повышения дозы и решит, можно ли начать основное исследование.

Описание посещений - основное исследование, группа лечения 1

Визит 1, скрининг (дни с -14 по -28)

Пациентам, которые были включены в исследование «Безопасность и повышение дозы», будет предложено принять участие в основном исследовании, и они не будут проходить скрининговое посещение, но у них будет период отмытки в течение, по меньшей мере, 1 месяца. Потенциальные пациенты исследования получают как письменную, так и устную информацию о процедурах исследования, потенциальных рисках и преимуществах. Перед выполнением каких-либо конкретных процедур исследования пациенты должны подписать форму информированного согласия (ICF). После получения письменного информированного согласия будут выполнены следующие действия и оценки, и любые SAE, возникшие после подписания ICF, будут зарегистрированы:

- Пригодность к участию будет проверена в соответствии с критериями включения/исключения

- Демография (включая возраст и пол)
- Анамнез
- Семейный анамнез T1D
- Общее физическое обследование, включая вес и рост
- Неврологическая оценка
- ЭКГ
- Сопутствующее лечение
- Основные показатели жизнедеятельности (артериальное давление [АД])
- Забор крови для гематологии и клинической химии
- Анализ мочи на микроальбуминурию и креатинин
- Образцы крови для определения диабетического статуса (С-пептид натощак, HbA1c и глюкоза натощак)

- Устройство для гликемической вариабельности/флуктуаций (FreeStyle LibrePro, FGM) будет предоставлено пациенту

- Пациенту будет выдан дневник пациента и инструкция по сбору данных об уровне глюкозы в крови и дозе инсулина за 3 дня до следующего посещения.

Исследования будут проводиться в соответствии с таблицей 6.

Посещение 2, исходный уровень (день 1)

Во время посещения 2 (исходный уровень, день 1) будут выполнены следующие действия и оценки:

- Пригодность к участию будет проверена в соответствии с критериями включения/исключения

- Рандомизация на группы лечения 1, 2 или 3

- Общее физическое обследование, включая вес
- Неврологическая оценка
- Сопутствующее лечение
- Показатели жизнедеятельности (АД)
- Забор крови для анализов гематологии, клинической химии, уровней GABA и иммунологии, а также выделения РВМС
- Анализ мочи на микроальбуминурию и креатинин
- Пациенту будет предложено предоставить образцы стула
- Тест на переносимость смешанной пищи (ММТТ)
- Образцы крови для определения диабетического статуса (С-пептид натощак, ММТТ-индуцированный С-пептид, HbA1c, глюкоза натощак и ММТТ-индуцированная глюкоза, инсулин, проинсулин, глюкагон, GLP-1 и жиры)
- Опросник QoL
- Сбор данных по глюкозе в крови и дозах инсулина (доза экзогенного инсулина/кг/24 часа) за 3 дня до посещения
- Тяжелая гипогликемия, отмеченная пациентом (определяется как потребность в помощи других и/или судороги и/или потеря сознания)

Исследования будут проводиться в соответствии с таблицей 6.

Посещение 3, исходный уровень (день 2)

Во время посещения 3 (исходный уровень, день 2) будут выполнены следующие действия и оценки:

- Гипергликемический клэмп
- Образцы крови для определения диабетического статуса (клэмп-индуцированный глюкагон, эпинефрин, норэпинефрин, гормон роста, кортизол и глюкоза)
- После выполнения клэмпа начинают лечение GABA. Напомните пациенту, что суточную дозу GABA следует принимать с едой утром, за исключением дней, когда он осуществляет посещение по исследованию.

Исследования будут проводиться в соответствии с таблицей 6.

Посещение 4 (День 7)

Во время посещения 4 (день 7) будут выполнены следующие действия и оценки:

- Общее физическое обследование, включая вес
- Неврологическая оценка
- Сопутствующее лечение
- Показатели жизнедеятельности (АД)
- АЕ
- Забор крови для гематологии, клинической химии, уровней GABA и глюкозы натощак
- Анализ мочи на микроальбуминурию и креатинин
- Сбор данных по глюкозе в крови и дозах инсулина (доза экзогенного инсулина/кг/24 часа) за 3 дня до посещения

- Тяжелая гипогликемия, отмеченная пациентом (определяется как потребность в помощи других и/или судороги и/или потеря сознания)

Посещение 5 (День 30)

При посещении 4 (день 7) и посещении 5 (день 30) будут выполнены следующие действия и оценки:

- Общее физическое обследование, включая вес
- Неврологическая оценка
- ЭКГ
- Сопутствующее лечение
- Показатели жизнедеятельности (АД)
- АЕ

Забор крови для анализов гематологии, клинической химии, уровней GABA и иммунологии

- Анализ мочи на микроальбуминурию и креатинин
- Сбор данных по глюкозе в крови и дозах инсулина (доза экзогенного инсулина/кг/24 часа) за 3 дня до посещения
- Образцы крови для определения диабетического статуса (С-пептид натощак, HbA1c, глюкоза натощак, глюкагон, GLP-1 и жиры)
- Тяжелая гипогликемия, отмеченная пациентом (определяется как потребность в помощи других и/или судороги и/или потеря сознания)

Обследования будут проводиться в соответствии с таблицей 6.

После посещения 5, DSMB оценит данные о безопасности первых 4 пациентов, завершивших 1 месяц лечения GABA, и оценит, можно ли начинать лечение в группах 2 и 3.

Посещение 6 и 7 (день 90 и 180)

При посещении 6 (день 90) и посещении 7 (день 180) будут выполнены следующие действия и оценки:

- Общее физическое обследование, включая вес
- Неврологическая оценка
- Сопутствующее лечение
- Показатели жизнедеятельности (АД)
- АЕ

= Забор крови для анализа гематологии, клинической химии, определения уровня GABA, иммунологии и выделения PBMC (PBMC будут собираться только при посещении 7)

- Анализ мочи на микроальбуминурию и креатинин
- Пациенту будет предложено предоставить образцы стула
- Тест на переносимость смешанной пищи (ММТТ)
- Образцы крови для определения диабетического статуса (С-пептид натощак, ММТТ-индуцированный С-пептид, HbA1c, глюкоза натощак и ММТТ-индуцированная

глюкоза, инсулин, проинсулин, глюкагон, GLP-1 и жиры)

- Опросник QoL (посещение 7)
- Сбор данных по глюкозе в крови и дозах инсулина (доза экзогенного инсулина/кг/24 часа) за 3 дня до посещения
- Устройство для гликемической вариабельности/флуктуаций (FreeStyle LibrePro, FGM) будет предоставлено пациенту (посещение 7)
- Тяжелая гипогликемия, отмеченная пациентом (определяется как потребность в помощи других и/или судороги и/или потеря сознания)

Исследования будут проводиться в соответствии с таблицей 6.

Посещение 8 (День 181)

Во время посещения 8 (день 181) будут выполнены следующие действия и оценки:

- Гипогликемический клэмп
- Образцы крови для определения диабетического статуса (клэмп-индуцированный глюкагон, эпинефрин, норэпинефрин, гормон роста, кортизол и глюкоза)
- Лечение GABA заканчивают.

Исследования будут проводиться в соответствии с таблицей 6.

Посещение 9, отслеживание (День 210)

При посещении 9 (отслеживание, день 210) будут выполнены следующие действия и оценки:

- Общее физическое обследование, включая вес
- Неврологическая оценка
- ЭКГ
- Сопутствующее лечение
- АЕ
- Забор крови для анализов гематологии, клинической химии, уровней GABA и иммунологии, а также выделения PBMC
- Анализ мочи на микроальбуминурию и креатинин
- Пациенту будет предложено предоставить образцы стула
- Тест на переносимость смешанной пищи (ММТТ)
- Образцы крови для определения диабетического статуса (С-пептид натощак, ММТТ-индуцированный С-пептид, HbA1c, глюкоза натощак и ММТТ-индуцированная глюкоза, инсулин, проинсулин, глюкагон, GLP-1 и жиры)
- Опросник QoL
- Сбор данных по глюкозе в крови и дозах инсулина (доза экзогенного инсулина/кг/24 часа) за 5 дней до посещения
- Устройство для гликемической вариабельности/флуктуаций (FreeStyle LibrePro, FGM) будет возвращено пациентом
- Тяжелая гипогликемия, отмеченная пациентом (определяется как потребность в помощи других и/или судороги и/или потеря сознания)

Исследования будут проводиться в соответствии с таблицей 6.

Посещение 10, отслеживание (День 211)

При посещении 10 (отслеживание, день 211) будут выполнены следующие действия и оценки:

- Гипогликемический клэмп
- Образцы крови для определения диабетического статуса (клэмп-индуцированный глюкагон, эпинефрин, норэпинефрин, гормон роста, кортизол и глюкоза)

Описание посещений - основное исследование, группа лечения 2

Посещение 1, скрининг (дни с -14 по -28)

Перед выполнением каких-либо конкретных процедур исследования пациенты должны подписать форму информированного согласия (ICF). Пациентам, которые были включены в исследование безопасности и повышения дозы, будет предложено принять участие в основном исследовании, и им не нужно будет подписывать новое информированное согласие или проводить новый посещение для скрининга, но у них будет период отмывки в течение, по меньшей мере, 1 месяца. Потенциальные пациенты исследования получают как письменную, так и устную информацию о процедурах исследования, потенциальных рисках и преимуществах. После получения письменного информированного согласия будут проведены следующие мероприятия и оценки, и любые SAE, возникшие после подписания ICF, будут зарегистрированы:

- Соответствие требованиям будет проверено в сравнении с критериями включения/исключения.
- Демография (включая возраст и пол)
- Анамнез
- Семейный анамнез T1D
- Общее физическое обследование, включая вес и рост
- Неврологическая оценка
- ЭКГ
- Сопутствующее лечение
- Основные показатели жизнедеятельности (артериальное давление [АД])
- Забор крови для гематологии и клинической химии
- Анализ мочи на микроальбуминурию и креатинин
- Образцы крови для определения диабетического статуса (С-пептид натощак, HbA1c и глюкоза натощак)
- Устройство для гликемической вариабельности/флуктуаций (FreeStyle LibrePro, FGM) будет предоставлено пациенту
- Пациенту будет выдан дневник пациента и инструкции по сбору данных об уровне глюкозы в крови и дозе инсулина за 3 дня до следующего посещения.

Исследования будут проводиться в соответствии с таблицей 7.

Посещение 2, исходный уровень (день 1)

Во время посещения 2 (исходный уровень, день 1) будут выполнены следующие действия и оценки:

- Пригодность к участию будет проверена в соответствии с критериями включения/исключения

- Рандомизация по группам лечения 1, 2 или 3
- Общее физическое обследование, включая вес
- Неврологическая оценка
- Сопутствующее лечение
- Показатели жизнедеятельности (АД)
- Забор крови для анализов гематологии, клинической химии, уровней GABA и иммунологии, а также выделения PBMC
- Анализ мочи на микроальбуминурию и креатинин
- Пациенту будет предложено предоставить образцы стула
- Тест на переносимость смешанной пищи (ММТТ)
- Образцы крови для определения диабетического статуса (С-пептид натощак, ММТТ-индуцированный С-пептид, HbA1c, глюкоза натощак и ММТТ-индуцированная глюкоза, инсулин, проинсулин, глюкагон, GLP-1 и жиры)
- Опросник QoL
- Сбор данных по глюкозе в крови и дозах инсулина (доза экзогенного инсулина/кг/24 часа) за 3 дня до посещения
- Тяжелая гипогликемия, отмеченная пациентом (определяется как потребность в помощи других и/или судороги и/или потеря сознания)

Исследования будут проводиться в соответствии с таблицей 7.

Посещение 3, исходный уровень (день 2)

Во время посещения 3 (исходный уровень, день 2) будут выполнены следующие действия и оценки:

- Гипогликемический клэмп
- Образцы крови для определения диабетического статуса (клэмп-индуцированный глюкагон, эпинефрин, норэпинефрин, гормон роста, кортизол и глюкоза)

Исследования будут проводиться в соответствии с таблицей 7.

Посещение 4 (День 44)

Во время посещения 4 (день 44) будут выполнены следующие действия и оценки:

- Общее физическое обследование, включая вес
- Неврологическая оценка
- Сопутствующее лечение
- Показатели жизнедеятельности (АД)
- Забор крови для гематологии, клинической химии, уровней GABA
- Анализ мочи на микроальбуминурию и креатинин
- Пациента попросят предоставить образцы стула?
- Тест на переносимость смешанной пищи (ММТТ)
- Образцы крови для определения диабетического статуса (С-пептид натощак, ММТТ-индуцированный С-пептид, HbA1c, глюкоза натощак и ММТТ-индуцированная

глюкоза, инсулин, проинсулин, глюкагон, GLP-1 и жиры)

- Опросник QoL
- Сбор данных по глюкозе в крови и дозах инсулина (доза экзогенного инсулина/кг/24 часа) за 3 дня до посещения
- Тяжелая гипогликемия, отмеченная пациентом (определяется как потребность в помощи других и/или судороги и/или потеря сознания)
- Начало лечения GABA. Напомните пациенту, что суточную дозу GABA следует принимать с едой утром, за исключением дней, когда он осуществляет посещение по исследованию.

Исследования будут проводиться в соответствии с таблицей 7.

Посещение 5 (День 51)

Во время посещения 5 (день 51) будут выполнены следующие действия и оценки:

- Общее физическое обследование, включая вес
- Неврологическая оценка
- Сопутствующее лечение
- Показатели жизнедеятельности (АД)
- АЕ
- Забор крови для гематологии, клинической химии, уровней GABA и глюкозы натощак
- Анализ мочи на микроальбуминурию и креатинин
- Сбор данных по глюкозе в крови и дозах инсулина (доза экзогенного инсулина/кг/24 часа) за 3 дня до посещения
- Тяжелая гипогликемия, отмеченная пациентом (определяется как потребность в помощи других и/или судороги и/или потеря сознания)

Исследования будут проводиться в соответствии с таблицей 7.

Посещение 6 (День 74)

Во время посещения 6 (день 74) будут выполнены следующие действия и оценки:

- Общее физическое обследование, включая вес
- Неврологическая оценка
- ЭКГ
- Сопутствующее лечение
- Показатели жизнедеятельности (АД)
- АЕ
- Забор крови на анализы гематологии, клинической химии, уровней GABA и иммунологии
- Анализ мочи на микроальбуминурию и креатинин
- Образцы крови для определения диабетического статуса (С-пептид натощак, HbA1c, глюкоза натощак, глюкагон, ГПП-1, жиры)
- Сбор данных по глюкозе в крови и дозах инсулина (доза экзогенного инсулина/кг/24 часа) за 3 дня до посещения

- Тяжелая гипогликемия, отмеченная пациентом (определяется как потребность в помощи других и/или судороги и/или потеря сознания)

Обследования будут проводиться в соответствии с таблицей 7.

После 6-го посещения D SMB оценит данные о безопасности первых 4 пациентов, завершивших 1 месяц лечения высокой дозой GABA, и оценит, можно ли продолжать лечение.

Посещение 7 и 8 (день 134 и 224)

При посещении 7 (день 134) и посещении 8 (день 224) будут выполнены следующие действия и оценки:

- Общее физическое обследование, включая вес
- Неврологическая оценка
- Сопутствующее лечение
- Показатели жизнедеятельности (АД)
- АЕ
- Забор крови на анализы гематологии, клинической биохимии, определения уровней GABA, иммунологии и выделения PBMC (PBMC будут собирать только при 8 посещении)
- Анализ мочи на микроальбуминурию и креатинин
- Пациенту будет предложено предоставить образцы стула
- Тест на переносимость смешанной пищи (ММТТ)
- Образцы крови для определения диабетического статуса (С-пептид натощак, ММТТ-индуцированный С-пептид, HbA1c, глюкоза натощак и ММТТ-индуцированная глюкоза, инсулин, проинсулин, глюкагон, GLP-1 и жиры)
- Опросник QoL (посещение 8)
- Сбор данных по глюкозе в крови и дозах инсулина (доза экзогенного инсулина/кг/24 часа) за 3 дня до посещения
- Устройство для гликемической вариабельности/флуктуаций (FreeStyle LibrePro, FGM) будет предоставлено пациенту (посещение 8)
- Тяжелая гипогликемия, отмеченная пациентом (определяется как потребность в помощи других и/или судороги и/или потеря сознания)

Исследования будут проводиться в соответствии с таблицей 7.

Посещение 9 (День 225)

Во время посещения 9 (день 225) будут выполнены следующие действия и оценки:

- Гипогликемический клэмп
- Образцы крови для определения диабетического статуса (клэмп-индуцированный глюкагон, эпинефрин, норэпинефрин, гормон роста, кортизол и глюкоза)
- Лечение GABA заканчивают.

Исследования будут проводиться в соответствии с таблицей 7.

Посещение 10, отслеживание (День 254)

При посещении 10 (отслеживание, день 254) будут выполнены следующие

действия и оценки:

- Общее физическое обследование, включая вес
- Неврологическая оценка
- ЭКГ
- Сопутствующее лечение
- АЕ
- Забор крови для анализов гематологии, клинической химии, уровней GABA, иммунологии и выделения PBMC
- Анализ мочи на микроальбуминурию и креатинин
- Пациенту будет предложено предоставить образцы стула
- Тест на переносимость смешанной пищи (ММТТ)
- Образцы крови для определения диабетического статуса (С-пептид натощак, ММТТ-индуцированный С-пептид, HbA1c, глюкоза натощак и ММТТ-индуцированная глюкоза, инсулин, проинсулин, глюкагон, GLP-1 и жиры)
- Опросник QoL
- Сбор данных по глюкозе в крови и дозах инсулина (доза экзогенного инсулина/кг/24 часа) за 3 дня до посещения
- Устройство для гликемической вариабельности/флуктуаций (FreeStyle LibrePro, FGM) будет возвращено пациентом
- Тяжелая гипогликемия, отмеченная пациентом (определяется как потребность в помощи других и/или судороги и/или потеря сознания)

Исследования будут проводиться в соответствии с таблицей 7.

Посещение 11, отслеживание (День 255)

При посещении 11 (отслеживание, день 255) будут выполнены следующие действия и оценки:

- Гипогликемический клэмп
- Образцы крови для определения диабетического статуса (клэмп-индуцированный глюкагон, эпинефрин, норэпинефрин, гормон роста, кортизол и глюкоза)
- Исследования будут проводиться в соответствии с таблицей 7.

Описание посещений - основное исследование, группа лечения 3

посещение 1, скрининг (день с -14 по -28)

Перед выполнением каких-либо конкретных процедур исследования пациенты должны подписать форму информированного согласия (ICF). Пациентам, которые были включены в исследование безопасности и повышения дозы, будет предложено принять участие в основном исследовании, и им не нужно будет подписывать новое информированное согласие или проводить новый скрининг, но у них будет период отмывки в течение не менее 1 месяца. Потенциальные пациенты исследования получают как письменную, так и устную информацию о процедурах исследования, потенциальных рисках и преимуществах. После получения письменного информированного согласия будут выполнены следующие действия и оценки, и любые

SAE, возникшие после подписания ICF, будут зарегистрированы:

- Соответствие требованиям будет проверено в сравнении с критериями включения/исключения.

- Демография (включая возраст и пол)
- Анамнез
- Семейный анамнез T1D
- Общее физическое обследование, включая вес и рост
- Неврологическая оценка
- ЭКГ
- Сопутствующее лечение
- Основные показатели жизнедеятельности (артериальное давление [АД])
- Забор крови для гематологии и клинической химии
- Анализ мочи на микроальбуминурию и креатинин
- Образцы крови для определения диабетического статуса (С-пептид натощак, HbA1c и глюкоза натощак)
- Устройство для гликемической вариабельности/флуктуаций (FreeStyle LibrePro, FGM) будет предоставлен пациенту
- Пациенту будет выдан дневник пациента и инструкции по сбору данных об уровне глюкозы в крови и дозе инсулина за 3 дня до следующего посещения.

Исследования будут проводиться в соответствии с таблицей 8.

Посещение 2, исходный уровень (день 1)

Во время посещения 2 (исходный уровень, день 1) будут выполнены следующие действия и оценки:

- Пригодность к участию будет проверена в соответствии с критериями включения/исключения
- Рандомизация по группам лечения 1, 2 или 3
- Общее физическое обследование, включая вес
- Неврологическая оценка
- Сопутствующее лечение
- Показатели жизнедеятельности (АД)
- Забор крови для анализов гематологии, клинической химии, уровней GABA и иммунологии, а также выделения PBMC
- Анализ мочи на микроальбуминурию и креатинин
- Пациенту будет предложено предоставить образцы стула
- Тест на переносимость смешанной пищи (ММТТ)
- Образцы крови для определения диабетического статуса (С-пептид натощак, ММТТ-индуцированный С-пептид, HbA1c, глюкоза натощак и ММТТ-индуцированная глюкоза, инсулин, проинсулин, глюкагон, GLP-1 и жиры)
- Опросник QoL
- Сбор данных по глюкозе в крови и дозах инсулина (доза экзогенного

инсулина/кг/24 часа) за 3 дня до посещения

- Тяжелая гипогликемия, отмеченная пациентом (определяется как потребность в помощи других и/или судороги и/или потеря сознания)

Исследования будут проводиться в соответствии с таблицей 8.

Посещение 3, исходный уровень (день 2)

Во время посещения 3 (исходный уровень, день 2) будут выполнены следующие действия и оценки:

- Гипогликемический клэмп
- Образцы крови для определения диабетического статуса (клэмп-индуцированный глюкагон, эпинефрин, норэпинефрин, гормон роста, кортизол и глюкоза)

Исследования будут проводиться в соответствии с таблицей 8.

Посещение 4 (День 44)

Во время посещения 4 (день 44) будут выполнены следующие действия и оценки:

- Общее физическое обследование, включая вес
- Неврологическая оценка
- Сопутствующее лечение
- Показатели жизнедеятельности (АД)
- Забор крови для гематологии, клинической химии, уровней GABA
- Анализ мочи на микроальбуминурию и креатинин
- Пациенту будет предложено предоставить образцы стула
- Тест на переносимость смешанной пищи (ММТТ)
- Образцы крови для определения диабетического статуса (С-пептид натощак, ММТТ-индуцированный С-пептид, HbA1c, глюкоза натощак и ММТТ-индуцированная глюкоза, инсулин, проинсулин, глюкагон, GLP-1 и жиры)
- Опросник QoL
- Сбор данных по глюкозе в крови и дозах инсулина (доза экзогенного инсулина/кг/24 часа) за 3 дня до посещения

- Тяжелая гипогликемия, отмеченная пациентом (определяется как потребность в помощи других и/или судороги и/или потеря сознания)

- Начинают лечение GABA и Алпразоламом. Напомните пациенту, что суточную дозу GABA и Алпразолама следует принимать утром во время еды, за исключением дней, когда он приезжает с ознакомительным посещением.

- Каждый прием таблеток в дни 44-46 будет сопровождаться 3-часовым периодом наблюдения в отделении.

Исследования будут проводиться в соответствии с таблицей 8.

Посещение 5 (День 51)

Во время посещения 5 (день 51) будут выполнены следующие действия и оценки:

- Общее физическое обследование, включая вес
- Неврологическая оценка
- Сопутствующее лечение

- Показатели жизнедеятельности (АД)
- АЕ
- Забор крови для гематологии, клинической химии, уровней GABA и глюкозы натощак
- Анализ мочи на микроальбуминурию и креатинин
- Сбор данных по глюкозе в крови и дозах инсулина (доза экзогенного инсулина/кг/24 часа) за 3 дня до посещения
- Тяжелая гипогликемия, отмеченная пациентом (определяется как потребность в помощи других и/или судороги и/или потеря сознания)

Исследования будут проводиться в соответствии с таблицей 8.

Посещение 6 (День 74)

Во время посещения 6 (день 74) будут выполнены следующие действия и оценки:

- Общее физическое обследование, включая вес
- Неврологическая оценка
- ЭКГ
- Сопутствующее лечение
- Показатели жизнедеятельности (АД)
- АЕ
- Забор крови на анализы гематологии, клинической химии, уровней GABA и иммунологии
- Анализ мочи на микроальбуминурию и креатинин
- Образцы крови для определения диабетического статуса (С-пептид натощак, HbA1c, глюкоза натощак, глюкагон, ГПП-1, жиры)
- Сбор данных по глюкозе в крови и дозах инсулина (доза экзогенного инсулина/кг/24 часа) за 3 дня до посещения
- Тяжелая гипогликемия, отмеченная пациентом (определяется как потребность в помощи других и/или судороги и/или потеря сознания)
- Исследования будут проводиться в соответствии с таблицей 8

После посещения 6 DSMB оценит данные о безопасности первых 4 пациентов, завершивших 1 месяц лечения высокими дозами GABA в комбинации с Алпразоломом, и оценит, можно ли продолжать лечение.

Посещение 7 (День 134)

Во время посещения 7 (день 134) будут выполнены следующие действия и оценки:

- Общее физическое обследование, включая вес
- Неврологическая оценка
- Сопутствующее лечение
- Показатели жизнедеятельности (АД)
- АЕ
- Забор крови на анализы гематологии, клинической биохимии, определения уровней GABA, иммунологии и выделения PBMC (PBMC будут собирать только на 8-м

посещении)

- Анализ мочи на микроальбуминурию и креатинин
- Пациенту будет предложено предоставить образцы стула
- Тест на переносимость смешанной пищи (ММТТ)
- Образцы крови для определения диабетического статуса (С-пептид натощак, ММТТ-индуцированный С-пептид, HbA1c, глюкоза натощак и ММТТ-индуцированная глюкоза, инсулин, проинсулин, глюкагон, GLP-1 и жиры)
- Опросник качества жизни (посещение 8)
- Сбор данных по глюкозе в крови и дозах инсулина (доза экзогенного инсулина/кг/24 часа) за 3 дня до посещения
- Устройство для гликемической вариабельности/флуктуаций (FreeStyle LibrePro, FGM) будет предоставлено пациенту (посещение 8)
- Тяжелая гипогликемия, отмеченная пациентом (определяется как потребность в помощи других и/или судороги и/или потеря сознания)
- Попросите пациента прекратить прием Аллпрозолама, но продолжить прием ГАВА до посещения 9.

Исследования будут проводиться в соответствии с таблицей 8.

Посещение 8 (День 224)

Во время посещения 8 (день 224) будут выполнены следующие действия и оценки:

- Общее физическое обследование, включая вес
- Неврологическая оценка
- Сопутствующее лечение
- Показатели жизнедеятельности (АД)
- АЕ

Забор крови на анализы гематологии, клинической биохимии, определения уровней ГАВА, иммунологии и выделения РВМС (РВМС будут собирать только на 8-м посещении)

- Анализ мочи на микроальбуминурию и креатинин
- Пациенту будет предложено предоставить образцы стула
- Тест на переносимость смешанной пищи (ММТТ)
- Образцы крови для определения диабетического статуса (С-пептид натощак, ММТТ-индуцированный С-пептид, HbA1c, глюкоза натощак и ММТТ-индуцированная глюкоза, инсулин, проинсулин, глюкагон, GLP-1 и жиры)
- Опросник QoL (посещение 8)
- Сбор данных по глюкозе в крови и дозах инсулина (доза экзогенного инсулина/кг/24 часа) за 3 дня до посещения
- Устройство для гликемической вариабельности/флуктуаций (FreeStyle LibrePro, FGM) будет предоставлено пациенту (посещение 8)
- Тяжелая гипогликемия, отмеченная пациентом (определяется как потребность в помощи других и/или судороги и/или потеря сознания)

Исследования будут проводиться в соответствии с таблицей 8.

Посещение 9 (День 225)

Во время посещения 9 (день 225) будут выполнены следующие действия и оценки:

- Гипогликемический клэмп
- Образцы крови для определения диабетического статуса (клэмп-индуцированный глюкагон, эпинефрин, норэпинефрин, гормон роста, кортизол и глюкоза)
- Лечение GABA заканчивают.

Исследования будут проводиться в соответствии с таблицей 8.

Посещение 10, отслеживание (День 254)

При посещении 10 (отслеживание, день 254) будут выполнены следующие действия и оценки:

- Общее физическое обследование, включая вес
- Неврологическая оценка
- ЭКГ
- Сопутствующее лечение
- АЕ
- Забор крови для анализов гематологии, клинической химии, уровней GABA, иммунологии и выделения PBMC
- Анализ мочи на микроальбуминурию и креатинин
- Пациенту будет предложено предоставить образцы стула
- Тест на переносимость смешанной пищи (ММТТ)
- Образцы крови для определения диабетического статуса (С-пептид натощак, ММТТ-индуцированный С-пептид, HbA1c, глюкоза натощак и ММТТ-индуцированная глюкоза, инсулин, проинсулин, глюкагон, GLP-1 и жиры)
- Опросник QoL
- Сбор данных по глюкозе в крови и дозах инсулина (доза экзогенного инсулина/кг/24 часа) за 3 дня до посещения
- Устройство для гликемической вариабельности/флуктуаций (FreeStyle LibrePro, FGM) будет возвращено пациентом
- Тяжелая гипогликемия, отмеченная пациентом (определяется как потребность в помощи других и/или судороги и/или потеря сознания)

Исследования будут проводиться в соответствии с таблицей 8.

Посещение 11, отслеживание (День 255)

При посещении 11 (отслеживание, день 255) будут выполнены следующие действия и оценки:

- Гипогликемический клэмп
- Образцы крови для определения диабетического статуса (клэмп-индуцированный глюкагон, эпинефрин, норэпинефрин, гормон роста, кортизол и глюкоза)

Исследования будут проводиться в соответствии с таблицей 8.

Дневник пациента

Начиная со скринингового посещения, пациентам будет предоставлен дневник пациента (Приложение 1). Исследовательский персонал тщательно проинструктирует пациента о том, как пользоваться дневником и какую информацию вводить. Со 2 посещения до предпоследнего посещения в исследовании пациент будет записывать свои уровни глюкозы в крови (либо путем прокола пальца, либо при наличии у пациента устройства FGM/CGM) и дозы инсулина за 3 дня до каждого посещения. Пациент также будет использовать дневник для документирования любых заболеваний, тяжелых гипогликемий и любых сопутствующих лекарственных средств, которые могли быть использованы. Во время каждого посещения исследователь/медицинская сестра будет просматривать дневник.

Критерии прекращения исследования

Спонсор и исследователи оставляют за собой право прекратить исследование в любое время по соображениям безопасности или по другим причинам, ставящим под угрозу обоснованность исследования. Такое прекращение будет осуществлено в сроки, совместимые с благополучием пациента.

Если исследование преждевременно прекращено или приостановлено, исследователь должен незамедлительно проинформировать пациентов и обеспечить надлежащую терапию и последующее наблюдение. Спонсор уведомит регулирующие органы и ИЕС о любых планах прекращения исследования.

Критерии принятия решения

Пациент включается в исследование после подписания ICF во время скринингового посещения (посещение 1). Пациенты не будут включены в исследование до тех пор, пока не будут получены разрешения от соответствующего Independent Ethics Committee (IEC) и регулирующего органа.

Перед началом исследования будет подтверждено, что все нормативные требования для начала исследования соблюдены. Все ключевые документы должны находиться в файлах Спонсора и Исследователя, соответственно.

Ведение заболевания

Все пациенты будут продолжать получать интенсивную терапию инсулином через своих личных терапевтов посредством многократных ежедневных инъекций инсулина или с помощью инсулиновой помпы и не должны использовать какие-либо пероральные или инъекционные не инсулиновые фармацевтические препараты для контроля гликемии. Если по ошибке такое лекарство будет введено во время исследования, это не является основанием для прекращения лечения пациента. Основная ответственность за ведение диабета будет лежать на медицинском учреждении, осуществляющем лечение или давшем направление на лечение диабета, но исследовательская группа будет оказывать непосредственную дополнительную поддержку посредством общения по телефону по мере необходимости. Ведение диабета будет контролироваться исследовательским персоналом с телефонными звонками между исследовательскими посещениями по мере необходимости. Пациенты будут записывать свои дозы инсулина за 3 дня до каждого

посещения.

Следующие цели лечения диабета будут поставлены перед пациентами и лечащими врачами в соответствии с текущими рекомендациями American Diabetes Association (ADA):

- Глюкоза перед приемом пищи от 4,4 до 7,2 ммоль/л
- Глюкоза перед сном/в течение ночи от 5 до 8,3 ммоль/л
- HbA1c <53 ммоль/моль (согласно Diabetes Control and Complications Trial [DCCT])

Эти цели предназначены только для руководства и не считаются нарушением протокола, если они не достигнуты, но считается важным, чтобы каждый пациент и лечащий врач приложили все усилия для достижения этих рекомендаций.

Совет по мониторингу данных безопасности

Будет назначен независимый DSMB. DSMB оценит первого пациента после завершения всех этапов повышения дозы и решит, могут ли другие 5 пациентов участвовать в исследовании. Когда все 6 пациентов завершат исследование безопасности и повышения дозы, DSMB снова рассмотрит данные по безопасности и решит, можно ли начать основное исследование.

Затем DSMB оценит данные о безопасности первых 4 пациентов, завершивших 1-месячный курс лечения GABA (группа лечения 1), и оценит, можно ли начать лечение в группах 2 и 3 или исследование следует прекратить из соображений безопасности для данных пациентов. Затем DSMB также оценит данные о безопасности для первых 4 пациентов, завершивших 1-месячный курс лечения в группах лечения 2 и 3, чтобы убедиться, что при лечении более высокой дозой GABA и комбинацией GABA и Алпразолама не возникло проблем с безопасностью. Будет написан устав DSMB, в котором будут изложены рабочие процедуры и обязанности DSMB.

Исследуемая популяция

Исследование будет проходить в 1 центре в Uppsala, Sweden, и будет включать примерно 24 пациентов. Пациентам с диагнозом T1D ≥ 5 лет на момент скрининга будет предоставлена информация об исследовании и будет предложено принять участие в исследовании.

Критерии включения

1. Информированное согласие пациентов в соответствии с национальным законодательством
2. Диабет 1 типа диагностирован ≥ 5 лет на момент скрининга
3. Должен быть диагностирован диабет 1 типа до 25 лет.
4. Возраст ≥ 18 и ≤ 50
5. Уровни С-пептида натощак должны быть в диапазоне от неопределяемых уровней вплоть до $<0,12$ нмоль/л.
6. Для мужчин детородного возраста адекватная контрацепция заключается в следующем:
 - а. презерватив (мужской)

- b. воздержание от гетеросексуальных контактов
- c. партнерша, использующая контрацепцию, как указано ниже:
 - пероральные (кроме низких доз гестагена (линестренол и норэтистерон)), инъекционные или имплантированные гормональные контрацептивы
 - комбинированные (содержащие эстрогены и прогестогены)
 - пероральные, интравагинальные или трансдермальные прогестероновые гормональные контрацептивы, связанные с ингибированием овуляции
 - внутриматочная спираль
 - система высвобождения внутриматочных гормонов (например, спираль, высвобождающая прогестин)
 - двусторонняя непроходимость маточных труб

Критерий исключения

1. Женщины детородного возраста
2. Предшествующее или текущее лечение иммунодепрессантами (хотя допустимы местные и ингаляционные стероиды)
3. Лечение любыми пероральными или инъекционными противодиабетическими лекарственными средствами, отличными от инсулина
4. Пациенты, принимающие лекарственные средства, которые могут нарушать действие GABA, такие как Баклофен, Валиум, Акампросат, Нейронтин или Лирика.
5. HbA1c >90 ммоль/моль
6. eGFR <60 мл/мин
7. Повышение концентрации в плазме аланинаминотрансферазы (>0,75 мккат/л для женщин или >1,1 мккат/л для мужчин) и/или аспартатаминотрансферазы (>0,60 мккат/л для женщин или >0,75 мккат/л для мужчин).
8. Известное онкологическое заболевание
9. Известное апноэ во сне или легочное заболевание с задержкой углекислого газа в крови
10. Наличие в анамнезе панкреатита или другого экзокринного заболевания поджелудочной железы.
11. В анамнезе эпилепсия, миастения гравис, черепно-мозговая травма или нарушение мозгового кровообращения, или клинические признаки постоянной активности двигательных единиц в проксимальных мышцах
12. История злоупотребления алкоголем или наркотиками
13. Серьезное заболевание, отличное от диабета, в течение 2 недель до первого приема
14. Известный вирус иммунодефицита человека (HIV) или гепатит
15. Женщины, кормящие грудью
16. Мужчины, не желающие использовать адекватную контрацепцию в течение периода исследования.
17. Известная гиперчувствительность к бензодиазепинам или любым эксципиентам

исследуемых препаратов.

18. Участие в других клинических испытаниях с новым химическим соединением в течение 3 месяцев или 5 периодов полужизни нового химического соединения, в зависимости от того, что дольше.

19. Неспособность или нежелание соблюдать положения настоящего протокола

20. Исследователь считает, что участник не способен следовать инструкциям и/или следовать протоколу исследования, или другие причины, которые, по усмотрению исследователя, могут повлиять на текущее клиническое состояние субъекта во время процедур исследования.

Подбор субъектов и скрининг

Пациентам в возрасте от ≥ 18 до ≤ 50 лет, у которых был диагностирован диабет 1 типа ≥ 5 лет назад, будет предложено принять участие в исследовании. Пациентам, имеющим право на участие, будет разъяснена суть исследования, и они получают письменную информацию для пациента. После того, как у них будет время ознакомиться с характером исследования, у них будет возможность задать вопросы исследовательской группе. Если после этого пациенты соглашаются участвовать, они лично подписывают и датируют письменное ICF. Пациенты предоставляют письменное информированное согласие до выполнения любых процедур, связанных с исследованием.

После этого пациенты получают копию подписанной и датированной информации о пациенте/ICF.

Повторный скрининг пациентов

При определенных обстоятельствах пациентам разрешается пройти повторный скрининг один раз по усмотрению исследователя. Примерами таких обстоятельств могут быть, но не исключительно, снижение HbA1c пациента ниже 90 ммоль/моль, мужчина, который планирует иметь детей, и партнерша, которая забеременела.

Критерии исключения пациента

Пациент получит устную и письменную информацию об исследовании, включая информацию о праве отказаться от участия в исследовании в любое время без ущерба для дальнейшего лечения. Кроме того, пациент может быть исключен по усмотрению исследователя или спонсора в любое время, если это будет в интересах пациента. В случае, если пациент выбывает из исследования или исключен из исследования, необходимо заполнить соответствующую форму исключения (Отчет о прекращении исследования) в CRF. Обратите внимание, что отчет о прекращении исследования должен быть заполнен для всех пациентов, давших информированное согласие и которым был присвоен номер пациента.

Следует приложить разумные усилия, чтобы связаться с любым пациентом, потерянным для отслеживания в ходе исследования, чтобы завершить оценку и получить любые оставшиеся данные.

Пациенты, исключенные из исследования после рандомизации, не будут заменены.

Обратите внимание, что любые изменения потребности в инсулине не являются

причиной для исключения пациента из исследования.

Исключение пациента

В соответствии с Declaration of Helsinki, исследователь должен объяснить пациенту, что он имеет право выйти из исследования в любое время и что это никоим образом не повлияет на его дальнейшее лечение. Причина любого исключения должна быть указана в соответствующем разделе CRF.

Будут две основные категории для исключения из исследования:

Полное исключение (т.е. прекращение приема исследуемого продукта, а также продолжение оценки эффективности и безопасности). Для достижения как можно более полного 9-12 месячного отслеживания (в зависимости от группы лечения), когда это возможно, пациентов, которые рассматриваются для полного исключения, нужно спросить, могут ли они рассмотреть вопрос о повторном посещении через 9 или 12 месяцев (в зависимости от группы лечения), предпочтительно, полном посещении, но, как минимум, возможности сделать анализ ММТТ, С-пептида и HbA1c, а также собрать данные об АЕ. Следует предпринять попытки установить контакт с пациентами, потерянными для отслеживания в связи с этим.

Стандартными причинами для исключения из дальнейшего участия в исследовании и от контрольных посещений могут быть:

- Решение пациента (отзыв согласия на участие)
- Пациент потерян для отслеживания

Прекращение приема исследуемого(ых) продукта(ов) (т.е. прекращение приема одного или нескольких исследуемых продуктов, но продолжение контрольных посещений, включая оценку эффективности и безопасности)

Стандартными причинами отказа от дальнейшего приема исследуемого продукта, но продолжения контрольных посещений и оценок безопасности могут быть:

- Неприемлемые АЕ
- Запрос пациента
- Решение исследователя
- Пациент потерян для отслеживания/не посещает
- Сопутствующее заболевание

GABA не следует давать пациенту, если пациент после включения в исследование приобретает/испытывает/получает:

- Повреждение головного мозга, эпилепсию, черепно-мозговую травму, неврологическое заболевание
- Лечение иммунодепрессантами
- Рак, лечение рака
- Панкреатит
- Любые другие противодиабетические лекарственные средства, отличные от инсулина (и комбинированной схемы, вводимой в этом исследовании)
- Лечение лекарственными средствами, нарушающими действие GABA, такими как

Баклофен, Валиум, Акампросат, Нейронтин или Лирика.

- Злоупотребление наркотиками/алкоголем

Алпразолам не следует назначать пациенту, если пациент после включения в исследование приобретает/испытывает/получает:

- Злоупотребление наркотиками/алкоголем
- Любой анальгетик, содержащий аналоги опиоидов
- Апноэ во сне или легочное нарушение с задержкой углекислого газа в крови
- Миастения гравис

- Любые симптомы передозировки, т.е. головокружение, сонливость, затрудненное дыхание, спутанность сознания, мышечная слабость, потеря сознания, нарушение координации, возбуждение, агрессивность, галлюцинации и т.д.

Однако всякий раз, когда пациент исключается из исследования или по какой-либо причине не осуществляет дальнейшие посещения, для этого пациента должна быть проведена окончательная оценка исследования с указанием причины, по которой пациент был исключен из исследования. Вся документация, касающаяся пациента, должна быть максимально полной.

Исключения по причине неявки должны быть проверены исследователем для выяснения причины неявки. Исключения из-за сопутствующих заболеваний или АЕ должна быть полностью задокументированы в CRF с добавлением дополнительной информации, если она доступна и/или уместна.

Оценки исследования

Оценка переменных безопасности

Оценка безопасности включает в себя:

- Возникновение АЕ
- Лабораторные измерения (гематология и клиническая химия)
- Анализ мочи
- Физические осмотры, включая неврологические оценки
- Показатели жизнедеятельности

Лабораторная оценка безопасности

- Гематология: (средний эритроцитарный гемоглобин [MCH], средний эритроцитарный объем [MCV], средняя концентрация эритроцитарного гемоглобина [MCHC], гемоглобин, тромбоциты, общее количество лейкоцитов и лейкоцитарная формула)

- Клиническая биохимия: креатинин, кальций, функциональные пробы печени (аланинаминотрансфераза [ALT], аспартатаминотрансфераза [AST], щелочная фосфатаза [ALP], билирубин)

- Анализ мочи: микроальбуминурия креатинин

Результат оценки будет записан как «нормальный» или «не нормальный». Не нормальные результаты (значения вне референсных диапазонов) будут оцениваться как «клинически значимые» или «не клинически значимые».

Сроки проведения оценок описаны выше.

Перечисленные выше лабораторные тесты (гематология, клиническая химия и анализ мочи) будут проанализированы в Uppsala University Hospital. Полная информация о сборе, обработке и хранении образцов крови представлена в Руководстве по лабораторным исследованиям для конкретного исследования.

Неблагоприятные явления

АЕ будут регистрироваться в течение всего периода исследования от первой дозы исследуемых лекарственных средств (посещение 3, группа лечения 1 и посещение 4, группы лечения 2 и 3) до последнего посещения в рамках исследования. События, произошедшие до дня, предшествующего первому пероральному приему исследуемого лекарственного средства (IMP), будут зарегистрированы как медицинский анамнез.

SAE будут регистрироваться с момента подписания ICF.

АЕ будут кодироваться с использованием текущей версии MedDRA.

Физическое обследование

Все пациенты будут проходить общий медицинский осмотр (общий вид, включая кожу, рот, горло, сердечно-сосудистые заболевания, брюшную полость, лимфатические узлы и неврологический/скелетно-мышечный статус [включая рефлексы]).

Сроки проведения оценок описаны выше.

Результат оценки будет записан как «нормальный» или «не нормальный». Если результат оценивается как не нормальный, результат будет классифицирован как «клинически значимый» или «не клинически значимый».

Любые результаты до первой дозы GABA (посещение 3, группа лечения 1 и посещение 4, группы лечения 2 и 3) будут указаны как ранее существовавшие состояния на странице CRF медицинского анамнеза.

Во время последующих исследовательских посещений пациент будет обследован на предмет любых новых медицинских состояний или ухудшения ранее существовавших. Любые изменения в ранее существовавших состояниях или новые состояния должны быть указаны на странице АЕ в CRF, и любое лекарственное средство, назначенное на страницах сопутствующего лечения.

Неврологическое обследование

Все пациенты будут проходить стандартизированное клиническое неврологическое обследование в некоторые посещения. Сроки проведения оценок описаны выше.

Неврологические тесты проводят для выявления возможных легких признаков нервно-мышечного заболевания, таких как нарушение силы, равновесия и координации.

Результат оценки будет записан как «нормальный» или «не нормальный». Не нормальные результаты будут оцениваться как «клинически значимые» или «не клинически значимые».

Неврологический осмотр включает:

- Рефлексы конечностей
- Ромберг (баланс и координация)

- Прогулка по линии, 2 метра (баланс и координация)
- Стояние на 1 ноге, слева и справа, по 15 секунд на каждую ногу (баланс и координация)
- Палец-нос (координация)
- Мимика (черепные нервы)
- Рефлекс Бабинского (центральная функция)
- Мышечная сила (рукопожатие) бицепсы, трицепсы, дистальные разгибатели и сгибатели

Эти осмотры также могут повторяться между запланированными посещениями по усмотрению исследователя. Скрининг неврологических заболеваний с помощью электроэнцефалограммы (ЭЭГ) не включен из-за низкой чувствительности и специфичности. Однако при обнаружении каких-либо признаков неврологической дисфункции пациента следует направить к неврологу для дальнейшего обследования.

Во время исследовательских посещений пациент будет обследован на предмет любых новых заболеваний или ухудшения ранее существовавших. Любые изменения в ранее существовавших состояниях или новые состояния должны быть указаны на странице AE в CRF.

Электрокардиография

Электрокардиография (ЭКГ) будет записана как часть общего медицинского осмотра. Сроки проведения оценки описаны выше.

Показатели жизнедеятельности

В качестве переменных безопасности будут контролироваться следующие показатели жизнедеятельности:

- Систолическое и диастолическое артериальное давление в положении лежа на спине (мм рт. ст.), через 5 минут в положении лежа

Вес, рост и ИМТ также будут записаны.

Результат оценки будет записан как «нормальный» или «не нормальный». Не нормальные результаты будут оцениваться как «клинически значимые» или «не клинически значимые». Сроки проведения оценок описаны выше.

Оценка переменных диабетического статуса

Тест на переносимость смешанной пищи

Стимулированные приемом пищи глюкоза и С-пептид будут оцениваться с использованием ММТТ. В основном исследовании также будут измеряться концентрации инсулина и проинсулина. ММТТ необходимо выполнять в соответствии с инструкциями в Руководстве по эксплуатации (Приложение 2).

Сроки проведения оценок описаны выше.

Пациент должен:

- Прийти в место проведения исследования после ночного голодания (>10 часов), т. е. пациенту нельзя есть, но разрешается пить воду.
- Не принимать Ремиген и, если применимо, дозу Алпразолама утром

- Не принимать инсулин короткого/прямого действия в течение 6 часов до ММТТ. Пациенту разрешается принимать базовый инсулин днем/ночью, но не утром перед ММТТ.

- Пациенты с CSII (инсулиновая помпа) должны продолжать вводить базовую дозу инсулина, но не добавлять болюсную дозу в течение последних 6 часов перед ММТТ

- Иметь уровень глюкозы в плазме натощак в диапазоне, определенном 4-12 ммоль/л на домашнем глюкометре пациента утром в день проведения теста.

Если пациент не соответствует всем вышеперечисленным критериям, ММТТ следует перенести, и пациент должен вернуться в исследовательский центр в течение 5 дней, если это возможно.

Если утром в день планового посещения пациент имеет уровень сахара в крови <4 ммоль/л, пациенту разрешается принять таблетки декстрозы, и затем прийти в место проведения исследования. Пациенту разрешается выполнять ММТТ, если уровень сахара в крови >4 ммоль/л на момент прибытия пациента в место проведения исследования. Если уровень сахара в крови по-прежнему <4 ммоль/л, следует перенести посещение в соответствии с приведенными ниже инструкциями.

Для пациентов с клиническими признаками кетоацидоза или явным повышением уровня глюкозы в плазме натощак (>12 ммоль/л [216 мг/дл]) на домашнем глюкометре пациента, полное посещение следует отложить, и пациенту следует вернуться в место проведения исследования в течение 5 дней после запланированного посещения. Обратите внимание, что все процедуры/обследования исследования должны быть отложены.

Если из соображений безопасности пациентам необходимо поесть или принять инсулин, посещение также следует перенести.

Пациенты голодают в течение 10 часов перед тестом, который затем проводят на следующее утро. В части исследования, относящейся к увеличению дозы, исследуемое лекарственное средство будет приниматься за 30 минут до теста на переносимость смешанной пищи, тогда как в основном исследовании исследуемое лекарственное средство будет приниматься после завершения теста. Перед началом, р-глюкоза должна быть в пределах 4-12 ммоль/л.

Во время теста вводят венозный катетер для забора крови. Затем проводят анализы крови на р-глюкозу и С-пептид (инсулин и проинсулин) до (время 0) и через 15, 30, 60, 90 и 120 мин после перорального приема 360 мл Resource protein, Nestle в течение ≤ 5 мин.

Гипогликемический клэмп

Чтобы оценить ответ контррегуляторных гормонов на гипогликемию, будет проведен гипогликемический клэмп. Гипогликемический клэмп должен выполняться в соответствии с инструкциями в Руководстве по эксплуатации (Приложение 3).

Сроки проведения оценок описаны выше.

Пациент должен:

- Прийти в место проведения исследования после ночного голодания (>10 часов), т. е. пациенту нельзя есть, но разрешается пить воду.

- Не принимать Ремиген и, если применимо, дозу Алпразолама утром
- Не принимать инсулин короткого/прямого действия в течение 6 часов до исследования. Пациенту разрешается принимать базовый инсулин днем/ночью, но не утром перед исследованием.

- Пациенты с CSII (инсулиновая помпа) должны продолжать вводить базовую дозу инсулина, но не добавлять болюсную дозу в течение последних 6 часов перед исследованием

Если утром в день запланированного посещения пациент имеет уровень сахара в крови <4 ммоль/л, пациенту разрешается принять таблетки декстрозы, а затем прийти в место проведения исследования. Пациент допускается к проведению исследования при уровне сахара в крови >4 ммоль/л.

В части исследования, относящейся к увеличению дозы, пациент будет принимать исследуемое лекарственное средство за 30 минут до начала гипогликемического клэмпа. В основном исследовании, вместо этого исследуемое лекарственное средство будет приниматься после завершения гипогликемического клэмпа. Исходные образцы крови получают для глюкозы, глюкагона, эпинефрина, норэпинефрина, гормона роста и кортизола. Затем клэмп инициируют внутривенной инфузией инсулина со скоростью $2 \text{ мЕД} \times \text{кг}^{-1} \times \text{мин}^{-1}$. Затем вводят глюкозу 100 мг/мл с переменной скоростью инфузии, чтобы зафиксировать концентрацию глюкозы в крови на уровне 5,5 ммоль/л, и затем на уровне 2,5 ммоль/л и поддерживать ее стабильной в течение 30 минут. Уровень глюкозы в крови оценивают несколько раз, чтобы найти оптимальную скорость инфузии глюкозы. Забор крови на определенные уровни контррегуляторных гормонов, как описано выше, выполняют при каждом из этих целевых уровней, когда будет достигнута стабильная концентрация глюкозы. После этого инфузию инсулина прекращают, и пациенту разрешают есть, и его наблюдают до тех пор, пока не будет достигнута нормогликемия. При необходимости будет введена дополнительная глюкоза, чтобы позволить нормализовать концентрацию глюкозы в крови.

Гемоглобин A1c

Образцы крови будут взяты для измерения уровня HbA1c и проанализированы в Uppsala University Hospital. Сроки проведения оценок описаны выше.

Глюкоза натощак и C-пептид натощак

Образцы крови будут взяты для измерения уровня глюкозы натощак и уровня C-пептида натощак и будут проанализированы в Uppsala University. Сроки проведения оценок описаны выше.

Глюкагон, глюкагоноподобный пептид-1, жиры

Образцы крови будут взяты для измерения уровня глюкагона, глюкагоноподобного пептида-1 (GLP -1) и жиров в плазме и будут проанализированы в Uppsala University Hospital. Сроки проведения оценок описаны в Разделах 7.2-7.5 и Таблице 55-8.

Гликемические флуктуации/вариабельность

Система FreeStyle Libre Pro FGM является профессиональным устройством для

мониторинга уровня глюкозы, предназначенным для выявления тенденций и диаграмм отслеживания, а также отклонений уровня глюкозы выше или ниже желаемого диапазона, что облегчает корректировку терапии у людей с диабетом. Показания системы FreeStyle Libre Pro FGM не предоставляются пациентам напрямую в режиме реального времени. Система FreeStyle Libre Pro FGM помогает обнаруживать эпизоды гипергликемии и гипогликемии, облегчая корректировку терапии.

Пациенты получают Freestyle Libre Pro на месте при посещении 1 и посещении 2 в рамках исследования безопасности и повышения дозы и будут проинструктированы, как возвращать FreeStyle Libre на место после каждого периода тестирования. В рамках основного исследования, пациенты получают Freestyle Libre Pro на месте во время посещения 1 (все группы лечения), посещения 7 (группа лечения 1), посещения 8 (группы лечения 2 и 3) и будут проинструктированы, как вернуть FreeStyle Libre на место после каждого периода тестирования. Однако при посещении 9 (группа лечения 1) и посещении 10 (группа лечения 2 и 3) пациентам будет предложено прийти в место проведения исследования за 14 дней до посещения, чтобы получить Freestyle Libre и активировать его. Затем пациенты вернут Freestyle Libre при посещении 9 или 10, в зависимости от группы лечения. Сроки распространения системы мониторинга и оценки уровня глюкозы описаны выше.

Оценка иммунной системы

Биоаналитический метод

Оценка сывороточных аутоантител, анализ цитокинов и профилирование иммунных клеток

У пациента будет взята периферическая кровь. Антитела к GAD и IA2 будут проанализированы в центральной клинической химической лаборатории в Uppsala University Hospital. Повышение уровня аутоантител потенциально может указывать на то, что лечение GABA вызвало регенерацию некоторых β -клеток и, как следствие, снова запущен аутоиммунный ответ.

Кроме того, будут проанализированы уровни циркуляции в крови различных цитокинов в плазме, и мононуклеарные клетки периферической крови (PBMC) будут выделены и охарактеризованы.

Цитокиновый профиль оценивают путем измерения уровней циркуляции в крови различных цитокинов (включая IL-2, IL-6, IL-10, IL-17, IL-21, IL-33, IL-35, IFN-гамма и TGF-бета).

Профиль PBMC оценивают путем определения доли различных иммунных клеток, таких как: антигенпрезентирующие клетки, Т-клетки, регуляторные Т-клетки, регуляторные В-клетки и другие врожденные иммунные клетки с использованием проточной цитометрии. Кроме того, PBMC будут использовать для определения экспрессии иммунорегуляторных генов и анализов *in vitro*.

Отдельная плазма крови будет получена в пробирках с ЭДТК путем центрифугирования и немедленно заморожена. Образцы крови для иммунологического

теста будут разделены на плазму и моноклеарные клетки периферической крови (PBMC). Образцы плазмы будут храниться при температуре -80°C. Выделенные PBMC будут криоконсервированы.

Уровни циркуляции в крови различных цитокинов (включая IL-2, IL-6, IL-10, IL-17, IL-21, IL-33, IL-35, IFN-гамма и TGF-бета) будут проанализированы в образцах плазмы с помощью с использованием коммерчески доступных методов ELISA и Luminex (RnD Systems, Abingdon, UK; Cloud-Clone Corp., Houston, USA) в Uppsala University. PBMC будут дополнительно изучены для определения доли различных иммунных клеток, таких как; антигенпрезентирующие клетки, Т-клетки, регуляторные Т-клетки, регуляторные В-клетки и другие врожденные иммунные клетки с использованием проточной цитометрии. Кроме того, PBMC будут использовать для определения экспрессии иммунорегуляторных генов и анализов *in vitro* в Uppsala University.

Уровни GABA в плазме

Образцы крови будут взяты для измерения уровня GABA в плазме после лечения. Образцы будут проанализированы в Uppsala University. Во время исследования безопасности и повышения дозы будет оценивать фармакокинетический профиль GABA в плазме. Для этого образцы крови будут взяты через 0, 30, 60, 90, 120, 180, 300 минут и 24 часа после 1 дозы GABA в указанной дозе. В основном исследовании, GABA в плазме будет измеряться путем отбора проб минимальной концентрации. Сроки проведения оценок описаны выше.

Образцы стула

Пациентов попросят предоставить образцы стула. Эти образцы будут использовать для анализа того, сколько GABA проходит через кишечник в не метаболизированном виде. Сроки проведения оценок описаны в Разделах 7.3-7.5 и Таблице 6-8.

Образцы мочи

Образцы мочи также будут собирать во время исследования безопасности и повышения дозы, чтобы проанализировать, сколько GABA выделяется с мочой. Сроки проведения оценки описаны в разделе 7.2 и таблице 5.

Оценка качества жизни

Качество жизни будет оцениваться с помощью Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DTSQ) (Приложение 4) и опросника RAND-36 (Приложение 5). Сроки проведения оценок описаны в 7.2-7.5 и Таблице 5-8.

Оценка сопутствующего лечения

Любое сопутствующее лечение должно быть зарегистрировано в CRF. Примечание: если вводят новое лекарственное средство или меняют существующее лекарственное средство из-за нового медицинского состояния или ухудшения ранее существовавшего медицинского состояния, это состояние должно быть сообщено как AE.

Сроки проведения оценок указаны выше.

Демография и другие базовые характеристики

Демография и исходные данные

Во время скринингового посещения (посещение 1) будут собраны следующие демографические и исходные данные:

- Возраст
- Пол

Медицинский анамнез

Медицинский анамнез будет записан во время посещения для скрининга (посещение 1).

Во время посещения для скрининга (посещение 1) будет проведен полный обзор истории болезни пациента, который будет задокументирован в медицинском анамнезе CRF.

Обо всех ранее существовавших состояниях/заболеваниях будет сообщено на странице CRF медицинского анамнеза во время посещения для скрининга (посещение 1). Все АЕ, возникшие между посещением 1 и началом лечения (посещение 3, группа 1 и посещение 4, группы 2 и 3), также будут учитываться в медицинском анамнезе.

Медицинские анамнезы будут закодированы с использованием текущей версии Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA).

Семейный анамнез T1D

Дата постановки диагноза T1D у пациента и семейный анамнез T1D также будут задокументированы.

Процедуры забора крови

Образцы крови для оценки диабетического статуса, лабораторных оценок безопасности, уровней GABA и иммунологического тестирования следует собирать в соответствии с Таблицей 5-8.

Общий объем крови, который будет взят у каждого пациента, будет составлять приблизительно 450-500 мл в исследовании безопасности и повышения дозы и приблизительно 600 мл в период основного исследования.

Лечение пациентов

Исследовательское лечение

Исследовательское лекарственное средство: пероральный прием Ремигена вместе с пищей.

Метод распределения пациентов по группам лечения

Для основного исследования статистик составляет список рандомизации. После подтверждения соответствия критериям включения во время посещения 2, пациенты будут рандомизированы в соотношении 1:1:1 (Группа 1: Группа 2: Группа 3). Рандомизация будет проведена по уровню С-пептида при посещении 1, чтобы гарантировать, что в каждую группу будет включено равное количество пациентов в соответствующей возрастной группе.

- Группа 1: Низкая доза GABA
- Группа 2: высокая доза GABA
- Группа 3: Высокая доза GABA+Алпразолам

Заслепление и раскрытие кодов

Исследование является открытым, поэтому не требуется процедур заслепления и раскрытия кодов.

Исследовательское лекарственное средство

В исследовании будут использованы следующие лекарственные средства:

А.

Исследовательское лекарственное средство: Ремиген, пероральный прием

Дозировка и интервал: Доза в соответствии с группой лечения, один раз в сутки, вместе с пищей.

Поставщик IMP: Diamyd Medical AB, Stockholm, Sweden.

В.

Исследовательское лекарственное средство: Алпразолам Orion®, пероральный прием

Дозировка и интервал: 0,5 мг один раз в сутки вместе с едой.

Поставщик IMP: Orion Pharma AB, Box 85, 182 11 Danderyd, Sverige

Поставка, упаковка, обращение и хранение

Ремиген представляет собой спрессованную таблетку 500 мг в форме диска диаметром приблизительно 10 мм для перорального приема, содержащую 200 мг активной GABA и вспомогательные вещества. Ремиген поставляется в запечатанных флаконах, содержащих 40 таблеток и влагопоглотитель. Бутылочки будут выдаваться пациентам в соответствующее время и в соответствующих количествах исследователем/медсестрой-исследователем.

Алпразолам Orion представляет собой белые таблетки овальной формы (размер: 9 x 6 мм) для перорального приема, содержащие 0,5 мг Алпразолама. Алпразолам Orion поставляется во флаконах по 20 таблеток. Таблетки будут выдаваться пациенту исследователем/медсестрой-исследователем каждые 2 недели.

Бутылки Ремигена с соответствующей маркировкой будут доставлены непосредственно в местную аптеку (Apoteket, Uppsala) для дальнейшего распространения в клинику, и затем среди включенных пациентов. Инструкции по дозированию в домашних условиях будут даны пациенту исследователем.

Алпразолам будет куплен и соответствующим образом маркирован Apoteket, Uppsala, а затем распространен в клинику и среди включенных пациентов. Инструкции по дозированию в домашних условиях будут даны пациенту исследователем.

В клинике, Ремиген и Алпразолам должны храниться в контролируемой среде при комнатной температуре, 15-25°C, в безопасном месте (например, в запираемом шкафу или помещении для хранения лекарственных средств), защищенном от непреднамеренного использования. Пациент должен быть проинструктирован исследователем о хранении лекарств для домашнего использования при комнатной температуре и в безопасном месте (вдали от детей).

Все исследуемые препараты будут снабжены этикетками с информацией в

соответствии с национальными и местными правилами.

Отчетность по исследуемому лекарственному средству

Все исследуемые лекарственные средства, поставляемые для этого исследования, должны храниться в безопасном месте на протяжении всего исследования. Только персонал, уполномоченный исследователем, должен выдавать пациенту исследуемое лекарственное средство, и ответственность за это лежит на исследователе. Пациент должен быть проинструктирован вернуть все использованные (пустые контейнеры из-под лекарственного средства) и неиспользованные GABA при посещении 11 (исследование безопасности и повышения дозы), посещении 8 (группа лечения 1) или посещении 9 (группа лечения 2 и 3).

Инвентаризация исследуемого лекарственного средства (записи о выдаче) для всех выданных лекарственных средств должна вестись постоянно и всегда обновляться. Использованные и неиспользованные лекарственные средства должны храниться в центре или в аптеке на протяжении всего исследования. Исследователь/фармацевт должен вести учет всех полученных, использованных и возвращенных лекарственных средств. Аптека и исследовательские центры обязаны надлежащим образом измерять и регистрировать температуру хранения.

Когда исследование завершено, все не использованные и использованные (пустые контейнеры для лекарственного средства) контейнеры для исследуемых лекарственных средств GABA должны быть возвращены в Diamyd Medical, если только поставщик лекарственного средства не одобрил другие меры. Неиспользованный Алпразолам будет возвращен в местную аптеку (Apoteket, Uppsala).

Сопутствующая терапия

Пациенты будут получать адекватную терапию сопутствующих заболеваний на усмотрение исследователя. Пациентов, получающих лекарственное средство, указанное в списке критериев исключения при скрининге, не следует включать в исследование. Пациенты, которым назначено лекарственное средство, указанное в критериях исключения, в период между скринингом и началом лечения GABA, должны быть исключены из исследования. Следует соблюдать осторожность при включении пациентов, которым прописаны сопутствующие лекарственные средства с небольшим терапевтическим окном, и такие лекарственные средства не следует без осторожности вводить в лечение пациентов.

Любое сопутствующее лечение должно быть зарегистрировано в CRF. Примечание: если вводится новое лекарственное средство или заменяется существующее лекарственное средство из-за нового медицинского состояния или ухудшения ранее существовавшего медицинского состояния, это состояние должно быть сообщено как АЕ.

Лечение после исследования

После завершения приема последней дозы пациентам не будет предлагаться исследуемое лекарственное средство. После этого пациенты будут получать терапию по усмотрению исследователя и в соответствии с предписаниями.

Нежелательные явления

Определения нежелательных явлений (АЕ)

АЕ определяется как любое неблагоприятное медицинское явление у субъекта во время клинического исследования, которому вводили лекарственное средство, и которое не обязательно имеет причинно-следственную связь с этим лечением.

Таким образом, АЕ может быть любым неблагоприятным и непреднамеренным клиническим признаком или симптомом, любым заболеванием или состоянием, которое развивается или ухудшается по интенсивности в ходе исследования. Оно также включает аномальные лабораторные данные, если, например, аномалия приводит к прекращению исследования, является серьезной, связана с клиническими признаками или симптомами или считается имеющей клиническое значение.

Сюда также могут входить несчастные случаи и причины для замены лекарственного средства (лекарственного средства и/или дозы), любые медицинские/уходовые/фармацевтические консультации и госпитализация/хирургические операции.

Любые новые данные, клинически значимые лабораторные показатели или ухудшение ранее существовавшего состояния должны быть зарегистрированы исследователем как АЕ, независимо от того, считаются ли они связанными с лекарственным средством.

Обратите внимание, что госпитализация и/или хирургические операции по поводу заболевания, существовавшего до введения исследуемого лекарственного средства или включения субъекта в клиническое испытание и не ухудшившегося во время исследования, не являются АЕ.

События, связанные с T1D

Количество эпизодов тяжелой гипогликемии, о которых сообщали сами пациенты (тяжелая гипогликемия определяется как потребность в помощи со стороны других и/или судороги и/или потеря сознания) между исходным и последующими посещениями будет собираться в CRF. Гипогликемия, изменения уровня С-пептида, изменения дозы инсулина и повышение уровня HbA1c/глюкозы в крови не будут регистрироваться как АЕ, если не будет соблюдено определение SAE.

Серьезность

SAE определяется как: АЕ, которое является смертельным, опасным для жизни, приводит к значительной или стойкой инвалидности, требует госпитализации или продления существующей госпитализации или является врожденной аномалией или врожденным дефектом.

Эти характеристики/последствия необходимо учитывать во время события. Например, в отношении события, угрожающего жизни, это относится к событию, при котором субъект находился под угрозой смерти во время события; это не относится к событию, которое гипотетически могло бы привести к смерти, если бы оно было более серьезным.

Некоторые медицинские явления могут представлять опасность для субъекта или могут потребовать вмешательства для профилактики одного из перечисленных выше признаков/последствий. Такие события (называемые важными медицинскими событиями) также следует рассматривать как серьезные в соответствии с определением.

Интенсивность

Легкая: АЕ носит временный характер и легко переносится.

Умеренная: АЕ вызывает дискомфорт у пациента и прерывает его обычную деятельность.

Тяжелая: АЕ вызывает значительное вмешательство в обычную деятельность пациента и может привести к потере трудоспособности или угрозе жизни.

Примечание: следует различать серьезные и тяжелые АЕ. Термин серьезное используется для описания интенсивности события, и событие не обязательно должно считаться серьезным. Термин серьезное основан на исходе или действии пациента/события и служит в качестве руководства для определения регуляторных обязательств по отчетности.

Отношение к исследуемому лекарственному средству

Будет оцениваться отношение к исследуемому лекарственному средству. АЕ с оценкой причинно-следственной связи как Маловероятно связанное, Возможно связанное и Вероятно связанное будут считаться нежелательными явлениями.

Не связанные: эта категория применима к тем АЕ, которые после тщательного медицинского рассмотрения во время их оценки признаны явно и бесспорно вызванными посторонними причинами (заболевание, окружающая среда и т. д.) и не соответствуют критериям для отношения к исследовательскому лекарственному средству, перечисленным как отдаленные, возможные или вероятные.

Маловероятно связанные: временная взаимосвязь не существует или сомнительна и/или определено или вероятно причинными являются другие факторы.

Возможно связанные: существует временная связь. Могут существовать другие возможные причинные факторы (например, сопутствующее заболевание или сопутствующее лечение). Улучшение при пробной отмене препарата или снижении дозы могло наблюдаться, а могло и не наблюдаться.

Вероятно связанные: временная связь существует. Не может существовать никаких других возможных причинных факторов (которые не могут быть обоснованно объяснены известным клиническим состоянием пациента или сопутствующим лечением). Произошло улучшение при пробной отмене препарата или снижении дозы (если проводились). Повторение симптомов при повторном назначении препарата (если оно проводилось). Специфическое лабораторное исследование (если оно проводилось) подтвердило взаимосвязь.

Сообщение о нежелательных явлениях

Все нежелательные явления должны быть зарегистрированы в CRF с указанием связи с исследуемым лекарственным средством, интенсивностью, серьезностью,

действиями, предпринятыми с исследуемым лекарственным средством, и исходом. АЕ также должны быть зарегистрированы исследователем в карте пациента/примечаниях.

Сроки и отчетность о SAE

Все SAE должны быть зарегистрированы, независимо от того, считаются ли они связанными с исследуемым лекарственным средством, в отдельной форме отчета о SAE. О SAE будет сообщено после подписания информированного согласия.

Назначенный CRO будет нести ответственность за отчетность обо всех SAE в соответствии с ICH Good Clinical Practice (GCP) и местными правилами. Спонсор и CRO завершат и подпишут «Рабочее соглашение», охватывающее обязанности по отчетности по безопасности в исследовании. Это соглашение обеспечит прямое информирование спонсора о каждом SAE, о котором сообщают исследователи.

Чтобы соответствовать указанным требованиям к отчетности, исследователи должны придерживаться следующего процесса регистрации и сообщения о SAE.

Исследователь обязан, как только ему станет известно о потенциальном SAE, связаться с CRO по факсу или электронной почте и в любом случае не позднее, чем через 24 часа после того, как ему стало известно о таком случае.

Во время первоначального отчета исследователь должен предоставить, в качестве минимального требования, номер пациента, дату рождения, характер SAE и предварительную оценку причинно-следственной связи. Для отчетности следует использовать форму отчета о SAE. Если информация отсутствует во время первоначального отчета, следует как можно скорее отправить дополнительную информацию по форме SAE по факсу или электронной почте, желательно не позднее, чем в течение 5 дней после первоначального отчета. Номера телефонов/адрес электронной почты указаны в файле места проведения исследования и в форме отчета о SAE.

При необходимости должны быть доступны отчеты о госпитализации или вскрытии. Все SAE будут наблюдаться до разрешения (т. е. бессимптомного течения, стабилизации или смерти).

В обязанности CRO входит получение по электронной почте или факсу копий формы отчета о SAE и других соответствующих страниц CRF от исследователей. CRO рассмотрит информацию, представленную в форме, и внесет ее в базу данных SAE. Отчету о SAE будет присвоен уникальный номер, который будет введен в форму отчета о SAE и будет использоваться для идентификации отчета во всех будущих сообщениях. Уведомление о получении отчета будет отправлено направителю сообщения по факсу или электронной почте в течение 48 часов. CRO свяжется с исследователем напрямую, если есть какие-либо несоответствия или недостающая информация.

Спонсор несет ответственность за оценку того, классифицируется ли SAE как SUSAR. Если классифицируется как SUSAR, CRO несет ответственность за своевременное представление в компетентный орган и ИЕС в соответствии с надлежащими требованиями. В случае одобрения Компетентным органом, отчетность будет составляться в формах CIOMS, которые будут отправлены им по электронной почте.

Затем Компетентный орган отвечает за передачу информации в электронном виде в базу данных EudraVigilance.

CRO должен как можно скорее сообщить о смертельных и опасных для жизни SUSAR компетентным органам и комитетам по этике, и в любом случае не позднее семи (7) календарных дней после того, как спонсору/CRO стало известно о таком случае. Соответствующая дополнительная информация по делу будет впоследствии сообщена в течение дополнительных восьми (8) дней. Обо всех других SUSAR следует сообщать соответствующим компетентным органам и соответствующему Комитету по этике как можно скорее, но не позднее чем в течение пятнадцати (15) дней с момента получения первой информации CRO.

Неразрешенные события

Если AE/SAE присутствует, когда пациент завершил исследование, необходимо следить за ходом события до тех пор, пока не станет известен окончательный результат или состояние не станет стабильным.

Форма отчета о беременности

Женщины детородного возраста не будут включены в исследование.

Статистические методы

Оценка размера выборки

Основной вторичной конечной точкой, которая будет использоваться для оценки потенциальной эффективности, будет доля значений С-пептида из 2-часового ММТТ, которая демонстрирует улучшение по сравнению с исходным уровнем после лечения. Наш подход максимизирует количество точек данных, доступных для анализа, и основан на наблюдении, что каждые 120 минут ММТТ дают 6 измерений С-пептида (в моменты времени 0, 15, 30, 60, 90, 120 минут). Кроме того, каждое такое измерение С-пептида может быть отнесено к одной из 3 категорий: «**Менее 0,05 нмоль/л (неопределяемый)**», «**От 0,05 нмоль/л до 0,2 нмоль/л**» и «**Выше 0,2 нмоль/л**». Значение 0,2 было установлено DCST как минимальный биологически активный уровень С-пептида.

Таким образом, каждый результат С-пептида можно классифицировать, а изменение во времени можно затем суммировать в таблице перекрестной классификации «переходов» (таблица 9):

Таблица 1 Кросс-классификационная таблица переходов

	через 6 месяцев			
исходный уровень		Ниже 0,05 нмоль/л (неопределяемый)	От 0,05 нмоль/л до 0,2 нмоль/л	Выше 0,2 нмоль/л
	Ниже 0,05 (неопределяемый)	НС	<i>ПОЛЬЗА</i>	<i>ПОЛЬЗА</i>
	Между 0,05 и 0,2	ВРЕД	НС	<i>ПОЛЬЗА</i>

С 6 такими классификациями на субъекта и 10 субъектами на группу лечения,

каждая такая таблица для конкретного лечения будет основана на $n=60$ наблюдениях, всего 180 наблюдений в этом анализе. На фигуре 1 ниже показана вероятность того, что наше исследование успешно обнаружит пользу от лечения для ряда гипотетических уровней истинной пользы и с учетом различных размеров выборки для всего исследования. То есть каждый из приведенных ниже размеров выборки представляет количество субъектов, включенных в обе группы лечения в исследовании. Этот анализ предполагает независимость и одинаковую вероятность риска возникновения пользы внутри и между отдельными индивидуумами. Мы подозреваем, что существует, вероятно, положительная зависимость (таким образом, успех в одном наблюдении за индивидуумом увеличивает вероятность пользы для других наблюдений за этим индивидуумом), и в этом случае наши оценки консервативны. Также вероятно, что существуют индивидуальные различия в вероятности успеха. Тем не менее, наше использование смешанного обобщенного линейного моделирования будет учитывать эту возможность, а также даст оценку межиндивидуальных различий в вероятности терапевтического ответа.

Вероятность обнаружения является вероятностью того, что, по меньшей мере, у одного индивидуума в нашем исследовании будет наблюдаться положительное улучшение по крайней мере одного из 6 измерений С-пептида по результатам 2-часового ММТТ. Это было рассчитано как:

$$1 - \text{BIN}(0;180,\pi)$$

где «BIN» относится к биномиальной вероятности функции плотности со 180 испытаниями и вероятностью успеха « π ».

Мы наблюдаем, что наше исследование имеет высокую (80% или более) вероятность выявления пользы от лечения, когда фактическая степень пользы составляет всего лишь приблизительно 1,5%. Следовательно, мы заключаем, что наше исследование достаточно мощное, чтобы успешно выявить пользу от лечения, даже если эта польза может иметь место с довольно малой вероятностью.

Статистический анализ

Подробный план статистического анализа (SAP) будет написан и окончательно доработан задолго до блокировки базы данных. План будет следовать схеме статистического анализа, представленного ниже, но будут даны детали, необходимые для завершения статистического анализа. Мы оценим истинную степень пользы в смешанном обобщенном регрессионном анализе. В качестве консервативной оценки статистической точности, основанной на $n=10$ субъектах на лечение (т. е. 60 наблюдений С-пептида), если лечение дает 50% положительный эффект, результирующий 95% доверительный интервал будет иметь точность $\pm 13\%$ для оценки истинной степени пользы. Поскольку эффект 50% является наиболее консервативным выбором при определении точности в оценке пропорции, мы пришли к выводу, что этот размер выборки обеспечивает очень хороший уровень точности для целей выявления и сравнения эффективности лечения в этом протоколе лечения на ранней стадии. Конечно, наша оценка размера выборки предполагает независимость данных, поступающих от одного и того же индивидуума, что

маловероятно. Однако, как описано ниже, мы будем использовать статистическое моделирование для извлечения этого компонента вариации при статистическом выводе о доле пользы и, следовательно, ожидаем, что точность и эффективность будут значительно улучшены.

Мы будем оценивать степень пользы, используя обобщенные линейные модели со случайными эффектами, имеющие биномиальную связь и структуру дисперсии. Субъекты будут включены в модель как случайный эффект для учета внутрисубъектной корреляции. Оценки модели и соответствующий 95% доверительный интервал будут основаны на статистике Вальда. Модель будет включать все 180 наблюдений от всех 30 субъектов (по 60 на группу лечения) и будет содержать фиксированный эффект для уровня лечения. Потенциальная разница в положительных показателях между видами лечения будет проверена с помощью теста Вальда. Если эта модель не соответствует данным, мы попытаемся подобрать смешанные модели логистической регрессии, и в этом случае оцениваемым параметром будут шансы на пользу и лечение, сравниваемые с использованием отношения шансов.

Предыдущие анализы будут повторяться для каждого из возможных изменений между исходным уровнем и после 3 и 6 месяцев лечения, а также между исходным уровнем и контрольным посещением. Продольная тенденция пользы и зависимость от уровня лечения будут изучены с использованием моделей перехода состояний Маркова. Ложный коэффициент обнаружения будет учитываться при интерпретации результатов.

Другими конечными точками, подлежащими оценке с использованием описательных статистических методов, являются:

- Разница в С-пептиде (площадь под кривой [AUC] в среднем 0-120 мин) во время теста на переносимость смешанной пищи (ММТТ) между исходным уровнем и через 3 месяца лечения, через 6 месяцев лечения и контрольным посещением, соответственно, для всех типов лечения (ежедневное пероральное лечение низкими дозами GABA, ежедневное пероральное лечение высокими дозами GABA, пероральное лечение высокими дозами GABA в комбинации с лечением Алпразоломом).

- Разница в С-пептиде (площадь под кривой [AUC] в среднем 0-120 мин) во время ММТТ между исходным уровнем и через 3 месяца лечения, 6 месяцев лечения и контрольным посещением, соответственно, для всех видов лечения. Проанализировано с помощью сверхчувствительного ELISA.

- Разница в максимальном стимулированном С-пептиде во время ММТТ между исходным уровнем и через 3 месяца лечения, 6 месяцев лечения и контрольным посещением, соответственно, для всех типов лечения.

- Разница в максимальном стимулированном С-пептиде во время ММТТ между исходным уровнем и через 3 месяца лечения, 6 месяцев лечения и контрольным посещением, соответственно, для всех типов лечения. Проанализировано с помощью сверхчувствительного ELISA.

- Разница между видами лечения в различии С-пептида (площадь под кривой

[AUC] в среднем 0-120 мин) во время ММТТ между исходным уровнем и через 3 месяца лечения, 6 месяцев лечения и контрольным посещением.

- Разница в глюкагоне (площадь под кривой [AUC] в среднем 0-120 мин) во время гипогликемического клэмпа между исходным уровнем и 6 месяцами лечения для всех типов лечения.

- Разница между видами лечения в разнице глюкагона (площадь под кривой [AUC] в среднем 0-120 мин) во время гипогликемического клэмпа между исходным уровнем и 6 месяцами лечения.

- Переменные, которые указывают диабетический статус, такие как С-пептид плазмы, глюкагон, проинсулин, проинсулин/С-пептид, глюкагоноподобный пептид 1, жиры, гемоглобин A1c (HbA1c) и HbA1c с поправкой на инсулин (IDAAC). Ежедневное потребление экзогенного инсулина, вариабельность уровня сахара в крови и количество самоотчетов о гипогликемии.

- Переменные, указывающие на воздействие на иммунную систему, такие как сывороточные аутоантитела (и изотипы) к GAD65 и островковому антигену-2, а также общий профиль иммунных клеток в крови.

- Анализ уровня GABA в плазме через 3 и 6 месяцев лечения и при контрольном посещении.

- Измерение QoL пациентов с помощью опросника.

Формальные статистические тесты будут проводиться на основе наличия данных. Значения AUC будут логарифмически преобразованы, и различия оценены с использованием методов теории нормальных значений (например, t-критерия или ANOVA). Аналогично, диабетический статус и иммунные переменные будут суммированы с таблицами среднего, медианы, квартилей и доверительных интервалов. Проверка гипотез будет проводиться либо параметрическими (ANOVA), либо не параметрическими (Wilcoxon) методами. Категориальные данные (такие как QoL и безопасность) будут суммированы с таблицами частоты и, по возможности, лечением, сравненным с использованием точного критерия Фишера или точного хи-квадрата. Все статистические тесты будут проводиться на уровне значимости $p < 0,05$.

Наборы данных для анализа

- Популяция полного анализа (FAS) будет состоять из всех рандомизированных пациентов, которые получили, по меньшей мере, одну дозу исследуемого лекарственного средства и прошли, по меньшей мере, одну оценку после исходного уровня и соответствующее исходное измерение любой переменной эффективности.

- Выборка пациентов, завершивших исследование, будет состоять из всех пациентов в FAS, которые завершили соответствующий период исследования и у которых есть вторичные данные об эффективности.

Выборка пациентов, выполнивших требования по протоколу (PPS) будет состоять из всех пациентов в FAS, которые получали лечение GABA в соответствии с протоколом и не имеют каких-либо других серьезных нарушений протокола, которые могут повлиять

на оценку эффективности.

- Выборка для оценки безопасности будет состоять из всех рандомизированных пациентов, получивших хотя бы одну дозу GABA.

FAS считается набором данных для первичного анализа и будет использоваться для всех первичных и вторичных переменных эффективности. Первичные анализы эффективности будут повторяться с использованием PPS и выборки пациентов, завершивших исследование, и эти анализы будут рассматриваться как анализы чувствительности. Любое несоответствие между результатами FAS и PPS или выборкой пациентов, завершивших исследование, будет проанализировано и обсуждено.

Вторичные переменные будут анализироваться только на основе FAS.

Базовые презентации будут основаны на выборке для оценки безопасности и на FAS. Презентации по безопасности будут основаны на выборке для оценки безопасности.

Гипотезы и статистические способы

Анализ переменной первичной конечной точки

Неблагоприятные явления:

АЕ будут закодированы в соответствии с системой Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) и сведены в таблицы по System Organ Class (SOC) и по предпочтительному термину.

Будет представлена сводная таблица с общим количеством и номером пациентов с:

- АЕ
- серьезными АЕ
- связанными АЕ и серьезными АЕ
- АЕ, ведущими к прекращению

АЕ будет учитываться только один раз для каждого пациента на предпочтительном уровне срока.

Общее количество пациентов с, по меньшей мере, одним АЕ и число АЕ будут получены и суммированы по SOC и предпочтительному термину.

АЕ также будут сведены в таблицу в зависимости от интенсивности и связи с лечением (классифицируются как связанные для исходов «Маловероятно связанные», «Возможно связанные» и «Вероятно связанные» и не связанные для исхода «Не связанные». Если у пациента более одного классифицированного явления с тем же предпочтительным термином, тогда будут использоваться наихудшая интенсивность и наихудшее соотношение. В этой таблице пациенты с АЕ будут идентифицированы по их номеру пациента.

АЕ, возникающее во время лечения (TEAE), является событием, возникающим после начала лечения или ухудшающимся во время лечения. Таким образом, явления, начавшиеся в момент начала лечения или после него, являются возникающими при лечении. В сводные таблицы будут включены только TEAE. Будут перечислены SAE до лечения.

Возникающие при лечении серьезные нежелательные явления (TESAE) будут

перечислены отдельно.

В перечнях АЕ будет указан относительный день возникновения. Относительный день будет рассчитываться как (Дата первого введения IMP - дата начала АЕ) + 1 для АЕ, произошедших в дату первого введения IMP или позже, и как (Дата первого введения IMP - дата начала АЕ) в других случаях.

Другие конечные точки безопасности:

Все остальные конечные точки безопасности будут представлены с использованием сводной статистики. Для лабораторных измерений и показателей жизнедеятельности, изменения по сравнению с исходным уровнем также будут суммированы. В таблицах сдвигов будут представлены сдвиги для всех конечных точек, для которых существуют суждения о нормальном/не нормальном (NCS/CS) состоянии.

Уровень значимости, множественные сравнения и множественность

Уровень значимости в первичных анализах составит 5%. Корректировки для множественных анализов производиться не будут, и значения *p* из анализов, отличных от первичного анализа, будут считаться описательными.

Поправка на ковариаты

Изменение по сравнению с исходным анализом будет скорректировано с учетом исходного уровня, а все другие анализы будут скорректированы с учетом рандомизационных страт (уровень С-пептида).

Отклонение(я) от плана статистического анализа

Любое отклонение от окончательного SAP должно быть указано в окончательном клиническом отчете.

Результаты исследований гипогликемического клэмпа в части повышения дозы в протоколе исследования 1

В приведенные ниже данные включены только пациенты с неопределяемым уровнем с-пептида (в стандартном анализе, т.е. <0,01 нмоль/л) (5 из 6).

Уровни глюкагона, кортизола, эпинефрина, гормона роста и глюкозы в плазме измеряют на исходном уровне (повышение уровня глюкозы у субъектов с T1D). Глюкозу плазмы сначала снижают до нормогликемического уровня (5,5 ммоль/л) и контролируют уровень гормонов, и затем до гипогликемического уровня (2,5 ммоль/л) и контролируют уровень гормонов. Разницу рассчитывают как меру ответа на гипогликемию.

Были обнаружены следующие эффекты лечения GABA.

- Исходный уровень (без клэмпа) Уровни кортизола и норэпинефрина снижаются при лечении GABA.
- Нормогликемические (клэмпированные до 5,5 ммоль/л) уровни кортизола, глюкагона, гормона роста и норэпинефрина снижаются при лечении GABA.
- Контррегуляторный ответ (изменение уровней при клэмпировании до 2,5 ммоль/л с 5,5 ммоль/л) кортизола, эпинефрина, глюкагона и гормона роста увеличивается при лечении GABA.
- Время в нормальном диапазоне уровня глюкозы в крови увеличивается при

лечения GABA.

- Время ниже нормального уровня глюкозы в крови уменьшается при лечении GABA.

- Время выше нормального уровня глюкозы в крови уменьшается при лечении GABA.

Полная информация об измеренных уровнях гормонов представлена в таблицах 10-14 ниже. В приведенных ниже таблицах, посещение 3 было проведено в период перед дозированием, посещение 5 в период лечения 200 мг GABA в сутки, посещение 7 в период лечения 600 мг GABA в сутки и посещение 9 в период лечения с помощью 1200 мг GABA в сутки. Уровни глюкозы в плазме представлены в таблице 15.

Уровни глюкозы в крови у всех шести пациентов в части исследования, относящейся к увеличению дозы, измеряют в течение определенных интервалов времени, чтобы определить время, проведенное в пределах, выше и ниже нормального диапазона уровня глюкозы в крови (4-10 ммоль/л). Результаты представлены в Таблице 16 ниже. Эти результаты показывают, что контррегуляторный ответ был улучшен.

Таблица 10: Уровни глюкагона (пмоль /л)

			Наблюдаемое значение			Изменение по сравнению с исходным уровнем		
С-пептид на исходном уровне	Запланированный момент времени	Событие	n	Среднее (CO)	Медиана (Min, Max)	n	Среднее (CO)	Медиана (Min, Max)
Не обнаруживаемый	Посещение 3	Исходный уровень	5	3,46 (0,62)	3,80 (2,6, 4,0)	-	-	-
		5,5 ммоль/л	5	2,19 (1,10)	2,20 (0,8, 3,8)	-	-	-
		2,5 ммоль/л	5	2,76 (0,40)	2,80 (2,3, 3,2)	-	-	-
		Дифф. 2,5-5,5 ммоль/л	5	0,57 (1,29)	0,70 (-1,5, 2,1)	-	-	-
	Посещение 5	Исходный уровень	5	3,92 (1,03)	3,60 (2,8, 5,1)	5	0,46 (0,82)	0,60 (-0,8, 1,3)
		5,5 ммоль/л	5	2,08 (1,33)	2,20 (0,8, 3,7)	5	-0,11 (0,92)	0,00 (-1,1, 1,3)

			Наблюдаемое значение			Изменение по сравнению с исходным уровнем		
С-пептид на исходном уровне	Запланированный момент времени	Событие	n	Среднее (CO)	Медиана (Min, Max)	n	Среднее (CO)	Медиана (Min, Max)
		2,5 ммоль/л	5	4,88 (2,44)	4,80 (2,7, 8,9)	5	2,12 (2,15)	1,60 (0,4, 5,8)
		Дифф. 2,5-5,5 ммоль/л	5	2,80 (2,07)	2,60 (-0,3, 5,2)	5	2,23 (1,30)	1,85 (1,2, 4,5)
	Посещение 7	Исходный уровень	5	3,04 (0,66)	3,10 (2,0, 3,7)	5	-0,42 (1,23)	-0,70 (-2,0, 1,1)
		5,5 ммоль/л	5	1,53 (1,32)	0,75 (0,8, 3,8)	5	-0,66 (0,71)	-0,60 (-1,7, 0,0)
		2,5 ммоль/л	5	4,40 (1,26)	4,20 (3,2, 6,5)	5	1,64 (1,24)	1,40 (0,0, 3,4)
		Дифф 2,5-5,5 ммоль/л	5	2,87 (1,96)	2,95 (0,6, 5,8)	5	2,30 (1,68)	2,10 (0,6, 5,1)
	Посещение 9	Исходный уровень	5	4,42 (1,86)	3,90 (3,0, 7,6)	5	0,96 (1,71)	0,50 (-0,8, 3,8)
		5,5 ммоль/л	5	1,61 (1,18)	0,75 (0,8, 3,0)	5	-0,58 (1,09)	-0,80 (-1,7, 1,0)
		2,5 ммоль/л	5	5,92 (3,70)	5,60 (2,7, 12,0)	5	3,16 (3,58)	3,30 (0,0, 8,9)
		Дифф 2,5-5,5 ммоль/л	5	4,31 (4,33)	2,60 (-0,1, 11,3)	5	3,74 (4,23)	3,30 (-0,7, 10,6)

Таблица 11: уровни эpineфрина (нмоль/л)

	Наблюдаемое значение	Изменение по сравнению с исходным уровнем
--	----------------------	---

С-пептид на исходном уровне	Запланированный момент времени	Событие	n	Среднее (CO)	Медиана (Min, Max)	n	Среднее (CO)	Медиана (Min, Max)
Не обнаруживаемый	Посещение 3	Исходный уровень	5	0,150 (0,000)	0,150 (0,15, 0,15)	-	-	-
		5,5 ммоль/л	5	0,150 (0,000)	0,150 (0,15, 0,15)	-	-	-
		2,5 ммоль/л	5	0,840 (0,798)	0,900 (0,15, 2,10)	-	-	-
		Дифф 2,5-5,5 ммоль/л	5	0,690 (0,798)	0,750 (0,00, 1,95)	-	-	-
	Посещение 5	Исходный уровень	5	0,150 (0,000)	0,150 (0,15, 0,15)	5	0,000 (0,000)	0,000 (0,00, 0,00)
		5,5 ммоль/л	5	0,150 (0,000)	0,150 (0,15, 0,15)	5	0,000 (0,000)	0,000 (0,00, 0,00)
		2,5 ммоль/л	5	1,640 (1,014)	1,200 (0,50, 2,90)	5	0,800 (0,720)	0,400 (0,30, 2,00)
		Дифф 2,5-5,5 ммоль/л	5	1,490 (1,014)	1,050 (0,35, 2,75)	5	0,800 (0,720)	0,400 (0,30, 2,00)
	Посещение 7	Исходный уровень	5	0,150 (0,000)	0,150 (0,15, 0,15)	5	0,000 (0,000)	0,000 (0,00, 0,00)
		5,5 ммоль/л	5	0,200 (0,112)	0,150 (0,15, 0,40)	5	0,050 (0,112)	0,000 (0,00, 0,25)
		2,5 ммоль/л	5	1,400 (0,579)	1,700 (0,60, 2,00)	5	0,560 (0,585)	0,800 (-0,40, 1,10)

			Наблюдаемое значение			Изменение по сравнению с исходным уровнем		
С-пептид на исходном уровне	Запланированный момент времени	Событие	n	Среднее (CO)	Медиана (Min, Max)	n	Среднее (CO)	Медиана (Min, Max)
	Посещение 9	Дифф 2,5-5,5 ммоль/л	5	1,200 (0,630)	1,550 (0,45, 1,85)	5	0,510 (0,564)	0,600 (-0,40, 1,10)
		Исходный уровень	5	0,150 (0,000)	0,150 (0,15, 0,15)	5	0,000 (0,000)	0,000 (0,00, 0,00)
		5,5 ммоль/л	5	0,150 (0,000)	0,150 (0,15, 0,15)	5	0,000 (0,000)	0,000 (0,00, 0,00)
		2,5 ммоль/л	5	1,510 (1,070)	1,200 (0,15, 2,60)	5	0,670 (0,709)	0,500 (0,00, 1,70)
		Дифф 2,5-5,5 ммоль/л	5	1,360 (1,070)	1,050 (0,00, 2,45)	5	0,670 (0,709)	0,500 (0,00, 1,70)

Таблица 12: Уровни кортизола (нмоль/л)

			Наблюдаемое значение			Изменение по сравнению с исходным уровнем		
С-пептид на исходном уровне	Запланированный момент времени	Событие	n	Среднее (CO)	Медиана (Min, Max)	n	Среднее (CO)	Медиана (Min, Max)
Не обнаруживаемый	Посещение 3	Исходный уровень	5	413,8 (71,5)	409,0 (349, 522)	-	-	-
		5,5 ммоль/л	5	340,6 (96,8)	351,0 (210, 444)	-	-	-

			Наблюдаемое значение			Изменение по сравнению с исходным уровнем		
С-пептид на исходном уровне	Запланированный момент времени	Событие	n	Среднее (CO)	Медиана (Min, Max)	n	Среднее (CO)	Медиана (Min, Max)
		2,5 ммоль/л	5	306,6 (55,3)	292,0 (246, 392)	-	-	-
		Дифф 2,5-5,5 ммоль/л	5	-34,0 (134,4)	-105,0 (-139, 182)	-	-	-
	Посещение 5	Исходный уровень	5	215,0 (12,9)	213,0 (202, 236)	5	-198,8 (80,0)	-196,0 (-320, -115)
		5,5 ммоль/л	5	198,8 (49,7)	176,0 (152, 277)	5	-141,8 (117,2)	-179,0 (-266, -3)
		2,5 ммоль/л	5	356,2 (111,5)	334,0 (222, 502)	5	49,6 (119,6)	40,0 (-102, 223)
		Дифф 2,5-5,5 ммоль/л	5	157,4 (150,5)	162,0 (5, 350)	5	191,4 (192,6)	125,0 (2 489)
	Посещение 7	Исходный уровень	5	191,2 (36,5)	189,0 (157, 251)	5	-222,6 (87,4)	-217,0 (-333, -100)
		5,5 ммоль/л	5	183,6 (71,7)	166,0 (87, 275)	5	-157,0 (98,0)	-185,0 (-257, -5)
		2,5 ммоль/л	5	358,4 (85,6)	360,0 (250, 487)	5	51,8 (112,1)	36,0 (-74, 208)
		Дифф 2,5-5,5 ммоль/л	5	174,8 (134,9)	194,0 (21, 326)	5	208,8 (172,3)	141,0 (41, 465)
	Посещение 9	Исходный уровень	5	217,8 (23,2)	226,0 (178, 235)	5	-196,0 (60,4)	-191,0 (-290, -125)

			Наблюдаемое значение			Изменение по сравнению с исходным уровнем		
С-пептид на исходном уровне	Запланированный момент времени	Событие	n	Среднее (CO)	Медиана (Min, Max)	n	Среднее (CO)	Медиана (Min, Max)
		5,5 ммоль/л	5	223,4 (109,6)	193,0 (95, 363)	5	-117,2 (144,4)	-115,0 (-259, 83)
		2,5 ммоль/л	5	313,2 (163,1)	285,0 (183, 585)	5	6,6 (197,3)	29,0 (-200, 306)
		Дифф 2,5-5,5 ммоль/л	5	89,8 (195,5)	-10,0 (-42, 426)	5	123,8 (260,6)	83,0 (-85, 565)

Таблица 13: Уровни гормона роста (мкг/л)

			Наблюдаемое значение			Изменение по сравнению с исходным уровнем		
С-пептид на исходном уровне	Запланированный момент времени	Событие	n	Среднее (CO)	Медиана (Min, Max)	n	Среднее (CO)	Медиана (Min, Max)
Не обнаруживаемый	Посещение 3	Исходный уровень	5	0,155 (0,165)	0,100 (0,03, 0,44)	-	-	-
		5,5 ммоль/л	5	2,912 (3,554)	0,520 (0,06, 6,90)	-	-	-
		2,5 ммоль/л	5	7,072 (12,861)	1,330 (0,10, 30,00)	-	-	-
		Дифф 2,5-5,5 ммоль/л	5	4,160 (14,665)	-0,420 (-5,97, 29,94)	-	-	-

			Наблюдаемое значение			Изменение по сравнению с исходным уровнем		
С-пептид на исходном уровне	Запланированный момент времени	Событие	n	Среднее (CO)	Медиана (Min, Max)	n	Среднее (CO)	Медиана (Min, Max)
	Посещение 5	Исходный уровень	5	0,630 (0,926)	0,080 (0,06, 2,20)	5	0,475 (0,765)	0,035 (-0,02, 1,76)
		5,5 ммоль/л	5	2,110 (4,094)	0,070 (0,06, 9,40)	5	-0,802 (3,580)	0,000 (-6,83, 2,70)
		2,5 ммоль/л	5	11,632 (13,994)	4,000 (0,06, 34,00)	5	4,560 (5,395)	3,400 (-0,87, 13,60)
		Дифф 2,5-5,5 ммоль/л	5	9,522 (13,888)	3,440 (-0,01, 33,94)	5	5,362 (3,385)	4,000 (2,09, 10,90)
	Посещение 7	Исходный уровень	5	2,253 (4,779)	0,140 (0,03, 10,80)	5	2,098 (4,619)	0,090 (-0,08, 10,36)
		5,5 ммоль/л	5	1,100 (2,181)	0,160 (0,06, 5,00)	5	-1,812 (2,891)	-0,340 (-6,84, 0,04)
		2,5 ммоль/л	5	17,140 (12,989)	11,700 (5,80, 39,00)	5	10,068 (4,387)	9,000 (4,87, 16,87)
		Дифф 2,5-5,5 ммоль/л	5	16,040 (13,667)	10,820 (5,74, 38,90)	5	11,880 (3,094)	11,240 (8,96, 17,09)
	Посещение 9	Исходный уровень	5	0,461 (0,735)	0,170 (0,03, 1,77)	5	0,306 (0,754)	0,100 (-0,24, 1,63)
		5,5 ммоль/л	5	1,444 (2,296)	0,170 (0,06, 5,40)	5	-1,468 (3,112)	-0,210 (-6,84, 1,00)
		2,5 ммоль/л	5	14,460 (10,870)	14,000 (0,30, 27,00)	5	7,388 (9,868)	7,900 (-3,00, 21,67)

			Наблюдаемое значение			Изменение по сравнению с исходным уровнем		
С-пептид на исходном уровне	Запланированный момент времени	Событие	n	Среднее (CO)	Медиана (Min, Max)	n	Среднее (CO)	Медиана (Min, Max)
		Дифф 2,5-5,5 ммоль/л	5	13,016 (11,351)	8,600 (0,24, 26,93)	5	8,856 (9,126)	6,900 (-3,01, 21,88)

Таблица 14: Норэпинефрин (нмоль(л))

			Наблюдаемое значение			Изменение по сравнению с исходным уровнем		
С-пептид на исходном уровне	Запланированный момент времени	Событие	n	Среднее (CO)	Медиана (Min, Max)	n	Среднее (CO)	Медиана (Min, Max)
Не обнаруживаемый	Посещение 3	Исходный уровень	5	1,80 (0,84)	2,00 (0,7, 2,9)	-	-	-
		5,5 ммоль/л	5	1,94 (0,64)	2,10 (1,0, 2,5)	-	-	-
		2,5 ммоль/л	5	2,26 (0,82)	2,20 (1,2, 3,4)	-	-	-
		Дифф 2,5-5,5 ммоль/л	5	0,32 (0,33)	0,20 (0,1, 0,9)	-	-	-
	Посещение 5	Исходный уровень	5	1,46 (0,35)	1,50 (1,1, 2,0)	5	-0,34 (0,53)	-0,50 (-0,9, 0,5)
		5,5 ммоль/л	5	1,78 (0,52)	1,60 (1,2, 2,5)	5	-0,16 (0,52)	0,00 (-0,9, 0,5)
		2,5 ммоль/л	5	1,82 (0,41)	1,90 (1,4, 2,3)	5	-0,44 (0,61)	-0,30 (-1,3, 0,2)

			Наблюдаемое значение			Изменение по сравнению с исходным уровнем		
С-пептид на исходном уровне	Запланированный момент времени	Событие	n	Среднее (CO)	Медиана (Min, Max)	n	Среднее (CO)	Медиана (Min, Max)
		Дифф 2,5-5,5 ммоль/л	5	0,04 (0,29)	0,20 (-0,4, 0,3)	5	-0,28 (0,59)	0,00 (-1,3, 0,1)
	Посещение 7	Исходный уровень	5	1,48 (0,70)	1,20 (1,0, 2,7)	5	-0,32 (0,49)	-0,30 (-0,9, 0,4)
		5,5 ммоль/л	5	1,84 (0,34)	2,00 (1,3, 2,1)	5	-0,10 (0,31)	-0,10 (-0,4, 0,3)
		2,5 ммоль/л	5	1,70 (0,27)	1,70 (1,4, 2,1)	5	-0,56 (0,73)	-0,50 (-1,6, 0,3)
		Дифф 2,5-5,5 ммоль/л	5	-0,14 (0,27)	-0,30 (-0,4, 0,2)	5	-0,46 (0,50)	-0,50 (-1,2, 0,0)
	Посещение 9	Исходный уровень	5	1,22 (0,35)	1,00 (0,9, 1,6)	5	-0,58 (0,59)	-0,50 (-1,3, 0,2)
		5,5 ммоль/л	5	1,48 (0,50)	1,40 (0,8, 2,2)	5	-0,46 (0,84)	-0,20 (-1,7, 0,4)
		2,5 ммоль/л	5	1,60 (0,42)	1,60 (1,2, 2,2)	5	-0,66 (0,68)	-0,70 (-1,6, 0,0)
		Дифф 2,5-5,5 ммоль/л	5	0,12 (0,41)	0,00 (-0,2, 0,8)	5	-0,20 (0,55)	-0,40 (-0,7, 0,7)

Таблица 15: Уровни глюкозы (ммоль/л)

	Наблюдаемое значение	Изменение по сравнению с исходным уровнем
--	----------------------	---

С-пептид на исходно м уровне	Запланир о ванный момент времени	Событие	n	Среднее (CO)	Медиана (Min, Max)	n	Среднее (CO)	Медиана (Min, Max)
Не обнаруж иваемый	Посещени е 3	Исходный уровень	5	9,42 (4,92)	6,20 (5,9, 16,8)	-	-	-
		5,5 ммоль/л	5	5,54 (0,67)	5,80 (4,6, 6,1)	-	-	-
		2,5 ммоль/л	5	2,68 (0,08)	2,70 (2,6, 2,8)	-	-	-
		Дифф 2,5- 5,5 ммоль/л	5	-2,86 (0,68)	-3,20 (-3,5, - 1,9)	-	-	-
	Посещени е 5	Исходный уровень	5	9,14 (2,54)	10,20 (5,5, 11,7)	5	-0,28 (5,40)	-0,40 (-6,6, 5,5)
		5,5 ммоль/л	5	5,18 (0,48)	5,30 (4,4, 5,7)	5	-0,36 (0,91)	-0,10 (-1,7, 0,6)
		2,5 ммоль/л	5	2,52 (0,23)	2,60 (2,2, 2,8)	5	-0,16 (0,27)	-0,20 (-0,5, 0,2)
		Дифф 2,5- 5,5 ммоль/л	5	-2,66 (0,53)	-2,90 (-3,1, - 1,8)	5	0,20 (1,06)	0,10 (-1,1, 1,5)
	Посещени е 7	Исходный уровень	5	9,82 (3,05)	9,70 (5,9, 13,9)	5	0,40 (3,49)	1,70 (-5,4, 3,5)
		5,5 ммоль/л	5	5,76 (0,32)	5,80 (5,3, 6,1)	5	0,22 (0,69)	0,00 (-0,3, 1,4)
		2,5 ммоль/л	5	2,68 (0,08)	2,70 (2,6, 2,8)	5	0,00 (0,10)	0,00 (-0,1, 0,1)
		Дифф 2,5- 5,5 ммоль/л	5	-3,08 (0,28)	-3,20 (-3,4, - 2,7)	5	-0,22 (0,66)	-0,10 (-1,3, 0,3)
	Посещени е 9	Исходный уровень	5	9,42 (3,64)	7,90 (5,4, 13,8)	5	0,00 (5,08)	1,30 (-6,8, 6,5)

			Наблюдаемое значение			Изменение по сравнению с исходным уровнем		
С-пептид на исходном уровне	Запланированный момент времени	Событие	n	Среднее (CO)	Медиана (Min, Max)	n	Среднее (CO)	Медиана (Min, Max)
		5,5 ммоль/л	5	5,30 (0,27)	5,30 (5,0, 5,7)	5	-0,24 (0,76)	-0,40 (-1,1, 0,6)
		2,5 ммоль/л	5	2,70 (0,12)	2,70 (2,5, 2,8)	5	0,02 (0,18)	0,00 (-0,2, 0,2)
		Дифф 2,5-5,5 ммоль/л	5	-2,60 (0,28)	-2,60 (-3,0, -2,2)	5	0,26 (0,87)	0,60 (-0,7, 1,3)

Таблица 16: Время, проведенное ниже, в пределах и выше нормального диапазона уровня глюкозы в крови

Временной интервал	Статистика	Время ниже диапазона (%)	Время в пределах диапазона (%)	Время выше диапазона (%)
Включение за день до исходного посещения	n	6	6	6
	Среднее (CO)	10,4 (7,6)	39,2 (17,4)	50,4 (24,5)
	Медиана (Min, Max)	8,9 (2,3, 21,1)	33,9 (19,8, 63,0)	57,3 (15,9, 75,6)
День 3-4	n	6	6	6
	Среднее (CO)	14,8 (12,3)	56,6 (20,2)	28,7 (13,5)
	Медиана (Min, Max)	14,3 (0,0, 35,5)	62,0 (24,0, 76,0)	28,8 (5,0, 43,0)
День 6-7	n	6	6	6
	Среднее (CO)	4,8 (2,5)	57,6 (11,2)	37,7 (13,1)
	Медиана (Min, Max)	4,0 (2,5, 9,5)	59,5 (41,0, 67,5)	36,5 (23,0, 56,5)
День 9	n	6	6	6
	Среднее (CO)	5,5 (9,6)	55,0 (20,2)	39,5 (25,1)
	Медиана (Min, Max)	2,5 (0,0, 25,0)	47,0 (34,0, 90,0)	50,0 (8,0, 66,0)

Ссылки

Все ссылки, цитируемые в данном документе, включены в качестве ссылки во всей своей полноте.

Antony et al. (2010). Decreased GABA receptor binding in the cerebral cortex of insulin induced hypoglycemic and streptozotocin induced diabetic rats. *Neurochem Res.*, 35(10), 15-16-1521.

Chan et al. (May 2008). *Diabetes*, 57(5), 1363-1370.

Cryer, P. E. (2001). Hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab.*, 281(6), E1115- E1121.

Davis et al. (1992). Further defects in counterregulatory responses induced by recurrent hypoglycemia in IDDM. *Diabetes*, 41(10), 1335-1340.

Giordano et al. (2003). Alprazolam (a benzodiazepine activating GABA receptor) reduces the neuroendocrine responses to insulin-induced hypoglycemia in humans. *Clin Endocrinol (Oxf.)*, 59(3), 314-320.

Hedrington et al. (2010). Effects of Antecedent GABAA Activation With Alprazolam on Counterregulatory Responses to Hypoglycemia in Healthy Humans. *Diabetes*, 59(4), 1074-1081.

Heller, S., & Cryer, P. (1991). Reduced neuroendocrine and symptomatic responses to subsequent hypoglycemia after 1 episode of hypoglycemia in nondiabetic humans. *Diabetes*, 40(2), 223-226.

McCrimmon, R. J., & Sherwin, R. S. (2010). Hypoglycemia in Type 1 Diabetes. *Diabetes*, 59(10), 2333-2339.

Ryan, E. A. (2004). *Diabetes*, 53(4), 955-962.

White, J. R. (2007). The Contribution of Medications to Hypoglycemia Unawareness. *Diabetes Spectrum*, 20(2), 77-80.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Гамма-аминомасляная кислота (GABA) или агонист рецептора GABA для применения в способе профилактики или снижения риска гипогликемии у субъекта.

2. GABA или агонист рецептора GABA в комбинации, по меньшей мере, с одним соединением, выбранным из группы, состоящей из положительных аллостерических модуляторов GABA-рецептора (PAM), селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (SSRI) и дегидроэпиандростерона, для применения в способе профилактики или снижения риска гипогликемии у субъекта.

3. GABA или агонист рецептора GABA для применения по п. 1 или 2, отличающийся тем, что указанный субъект страдает диабетом 1 типа, диабетом 2 типа, инсулинозависимым сахарным диабетом и/или нарушением продуцирования эндогенного инсулина.

4. GABA или агонист рецептора GABA для применения по любому из предшествующих пп. для профилактики или снижения риска индуцированной инсулином гипогликемии у указанного субъекта.

5. GABA или агонист рецептора GABA для применения по любому из пп. 1-3 для профилактики или снижения риска не индуцированной инсулином гипогликемии у указанного субъекта.

6. GABA или агонист рецептора GABA для применения по п. 5, отличающийся тем, что указанная гипогликемия индуцируется сульфонилмочевинной, бета-блокаторами, селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (SSRI), физическими упражнениями, трансплантацией островковых клеток и/или бариатрической хирургией.

7. GABA или агонист рецептора GABA для применения по п. 5, отличающийся тем, что указанная гипогликемия вызвана сульфонилмочевинной.

8. Инсулин для применения в медицине в комбинации с GABA или агонистом рецептора GABA и, необязательно, по меньшей мере, одним соединением, выбранным из группы, состоящей из положительных аллостерических модуляторов GABA-рецептора (PAM), селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (SSRI) и дегидроэпиандростерона, для использования по п.4.

9. Сульфонилмочевина для применения в медицине в комбинации с GABA или агонистом рецептора GABA и, необязательно, по меньшей мере, одним соединением, выбранным из группы, состоящей из положительных аллостерических модуляторов рецептора GABA (PAM), селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (SSRI) и дегидроэпиандростерона, для использования по п.7.

10. Гамма-аминомасляная кислота (GABA) или агонист рецептора GABA для применения в способе лечения дефектов контррегуляции гипогликемии у субъекта.

11. Гамма-аминомасляная кислота (GABA) или агонист рецептора GABA в комбинации, по меньшей мере, с одним соединением, выбранным из группы, состоящей из положительных аллостерических модуляторов GABA-рецептора (PAM), селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (SSRI) и дегидроэпиандростерона, для

применения в способе лечения дефектов при контррегуляции гипогликемии у субъекта.

12. Гамма-аминомасляная кислота (GABA) или агонист рецептора GABA для использования в способе увеличения времени пребывания в нормальном диапазоне уровня глюкозы в крови (4-10 ммоль/л) или в целевом диапазоне уровня глюкозы в крови (4-8 ммоль/л) у субъекта.

13. GABA или агонист рецептора GABA для применения по любому из пп. 10-12, отличающийся тем, что указанный субъект страдает диабетом 1 типа, диабетом 2 типа, инсулинозависимым сахарным диабетом и/или нарушением продуцирования эндогенного инсулина.

14. GABA или агонист рецептора GABA для применения по любому из пп. 1-7 или 10-13, отличающийся тем, что GABA или агонист рецептора GABA вводят субъекту за час или менее до еды или отхода ко сну.

15. Фармацевтическая композиция, содержащая инсулин и GABA или агонист рецептора GABA, и, необязательно, по меньшей мере, одно соединение, выбранное из группы, состоящей из положительных аллостерических модуляторов рецептора GABA (PAM), селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (SSRI) и дегидроэпиандростерона, для применения по п.8.

16. Фармацевтическая композиция, содержащая сульфонилмочевину и GABA или агонист рецептора GABA, и, необязательно, по меньшей мере, одно соединение, выбранное из группы, состоящей из положительных аллостерических модуляторов GABA-рецептора (PAM), селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (SSRI) и дегидроэпиандростерона, для применения по пункту 9.