

# Министерство здравоохранения Украины

"Утверждаю"

директор по научной работе  
Национального медицинского  
университета им. О.О.Богомольца  
чл. - кор. НАМН Украины,  
проф. Ю.Б.Тайковский



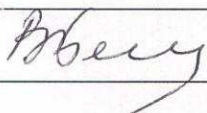
« 24 » 02 2015 г.

## ОТЧЕТ

### о проведенном клиническом исследовании

«Сравнительная оценка эффективности и переносимости препарата Протефлазид<sup>®</sup>, суппозитории производства ООО «Фармекс Групп» и препарата Протефлазид<sup>®</sup>, капли производства ПАО «Фитофарм» у пациенток с урогенитальной вирусно-бактериальной инфекцией»

### II фаза

Спонсор исследования	ООО «НПК «Экофарм»
Код исследования	EF/PFD/SP/NMU/03 - II
Клиническая база:	кафедра акушерства и гинекологии №3 Национального медицинского университета им.А.А.Богомольца на базе Киевского городского родильного дома №3
Ответственный исполнитель, зав.каф., д.мед.н. профессор	 Бенюк В.А.

Киев-2015

## РЕЗЮМЕ

*Ключевые слова: Протефлазид<sup>®</sup> (суппозитории); Протефлазид<sup>®</sup> (капли); урогенитальная вирусно-бактериальная инфекция, вирус простого герпеса, хламидиоз.*

В настоящем отчете представлены материалы II фазы клинического исследования «Сравнительная оценка эффективности и переносимости препарата Протефлазид<sup>®</sup>, суппозитории производства ООО «Фармекс Групп» и препарата Протефлазид<sup>®</sup>, капли производства ПАО «Фитофарм» у пациенток с урогенитальной вирусно-бактериальной инфекцией».

Исследуемый препарат Протефлазид<sup>®</sup> (суппозитории) в блистерах, серия 0010314 – активный противовирусный препарат с иммуотропными свойствами.

Клиническое исследование проведено сотрудниками кафедры акушерства и гинекологии №3 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца на базе дневного стационара Киевского городского клинического родильного дома №3. В исследовании приняли участие 70 женщин с верифицированным диагнозом урогенитальной вирусно-бактериальной инфекции (вирус простого герпеса и хламидиоз).

Исследование проведено с целью оценки терапевтической эффективности препарата Протефлазид<sup>®</sup> (суппозитории), производства ООО «Фармекс Групп» и её соответствия препарату Протефлазид<sup>®</sup> (капли), в виде вагинальных тампонов с раствором препарата, производства ПАО «Фитофарм».

Пациентки, на основе метода простой рандомизации в соотношении 1:1, были распределены в основную группу – 35 больных и контрольную – 35 больных. Пациентки обеих групп в качестве базисной терапии хламидиоза получали препарат Азимед, таблетки покрытые оболочкой по 500 мг, производства корпорации «Артериум». Кроме этого, пациенткам основной группы назначали исследуемый препарат Протефлазид<sup>®</sup> (суппозитории), производства ООО «Фармекс Групп», пациенткам контрольной группы назначали референтный препарат Протефлазид (капли), в виде вагинальных тампонов с раствором препарата, производства ПАО «Фитофарм».

Эффективность лечения оценивалась по результату исследования мазков-соскобов из эпителия слизистой влагалища/шейки матки методом ПЦР на наличие хламидийной ДНК и ДНК ВПГ-1, ВПГ-2 к моменту завершения курса лечения и периода наблюдения. Также оценивали уровень маркеров ВПГ-1, ВПГ-2 (Ig G, Ig M), динамику показателей местного иммунитета (секреторный IgA, лизоцим, C<sub>3</sub> компонент комплемента).

Безопасность препарата оценивали на основании данных мониторинга за состоянием пациенток, частоты и характера побочных реакций, данных лабораторного обследования, оценки субъективного состояния больных.

В ходе проведения исследования было показано, что препарат Протефлазид<sup>®</sup> (суппозитории), производства ООО «Фармекс Групп» обладает высокой эффективностью и по терапевтической эффективности не уступает препарату

сравнения Протефлазид<sup>®</sup> (капли), в виде вагинальных тампонов с раствором препарата, производства ПАО «Фитофарм». В процессе лечения серьезных или неожиданных побочных реакций не отмечалось, лабораторные показатели не претерпели негативных изменений, что позволило расценить переносимость лечения в обеих группах испытуемых как хорошую.

На основании представленных данных был сделан вывод, что препарат Протефлазид<sup>®</sup> (суппозитории), производства ООО «Фармекс Групп» можно рекомендовать для внедрения в практику здравоохранения как эффективное и безопасное средство для лечения больных со смешанной урогенитальной вирусно-бактериальной инфекцией.

Отчет о работе составлен на 71 стр,содержит 61 табл.,1 прил.,48 лит. ист.

## Оглавление

1. ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ .....	6
2. ЭТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	6
3. ИССЛЕДОВАТЕЛИ И АДМИНИСТРАТИВНАЯ СТРУКТУРА КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ .....	7
4. ВСТУПЛЕНИЕ .....	7
4.1. Информация об исследуемом препарате .....	8
4.2. Результаты I фазы клинического исследования препарата .....	11
4.3. Результаты доклинических исследований препарата .....	12
5.ЦЕЛЬ И ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	16
6. ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ МЕТОДЫ .....	17
7. ОПИСАНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	17
7.1. Дизайн исследования .....	17
7.2. Описание исследования.....	17
7.3. Схема исследования.....	18
7.4. Обоснование количества испытуемых.....	19
8. ВЫБОР ИСПЫТУЕМЫХ.....	21
8.1. Критерии включения в исследование .....	21
8.2. Критерии исключения .....	21
9. ЛЕЧЕНИЕ.....	22
9.1. Исследуемый препарат .....	22
9.2. Референтный препарат .....	22
9.3. Маркировка.....	22
9.4. Условия передачи, учета и возврата исследуемого и референтного препаратов.....	23
9.5. Условия хранения.....	23
9.6. Схема назначения исследуемого и референтного .....	23
9.7. Сопутствующее лечение.....	24
9.8. Рандомизация.....	24
9.9. Выбор доз в проводимом исследовании .....	25
10. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ .....	25
10.1. Главная и второстепенная переменные .....	25
10.2. Критерий эффективности.....	26
10.3. Оценка переносимости .....	26
11. РЕГИСТРАЦИЯ ПОБОЧНЫХ ЯВЛЕНИЙ/РЕАКЦИЙ (ПЯ/ПР) .....	26
11.1. Определение ПЯ/ПР.....	26
11.2. Регистрация ПР/ПЯ.....	27
11.3. Сообщение о ПР/ПЯ .....	28
11.4. Условия прекращения исследования .....	28
12. АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	29
12.2. План статистического анализа.....	29
12.2.1. Основные положения.....	29

12.2.2. Анализ исходной однородности групп .....	29
12.2.2. Анализ эффективности в группах .....	30
12.2.4. Анализ переносимости .....	32
12.2.5. Уровни значимости .....	33
12.3. Вывод об эффективности .....	33
12.4. Испытуемые, включаемые в анализ, и составление отчета.....	33
12.4.1. Работа с данными .....	33
12.4.2. Данные, включаемые в анализ.....	33
12.4.3. Составление отчета .....	33
13. ПОПРАВКИ К ПРОТОКОЛУ .....	34
14. ОБЯЗАННОСТИ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ .....	34
15. ВЕДЕНИЕ ДОКУМЕНТАЦИИ .....	35
16. КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ПРОВЕДЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	35
17. РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.....	36
17.1. Исходная характеристика испытуемых .....	36
17.1.1. Исходное распределение по возрасту и данным анамнеза.....	36
17.1.2. Исходные данные бактериологического исследования материала из цервикального канала, уретры и влагалища.....	38
17.1.3. Данные исходной оценки показателей местного иммунитета .....	39
17.1.4. Данные исходной оценки маркеров герпетической и хламидийной инфекции .....	40
17.1.5. Данные объективного обследования на этапе скрининга.....	41
17.1.6. Данные лабораторного обследования на этапе скрининга .....	42
17.2. Данные, полученные в ходе лечения исследуемыми препаратами .....	43
17.2.1. Оценка эффективности терапии по динамике уровня серологических маркеров ВПГ (Ig G, Ig M) и выявлению хламидийной ДНК и ДНК ВПГ в мазках-соскобах из эпителия слизистой влагалища/шейки матки. ....	44
17.2.2. Оценка эффективности терапии по динамике показателей местного иммунитета.....	46
17.2.3. Данные бактериологического исследования материала из цервикального канала, уретры и влагалища.....	49
17.2.4. Оценка эффективности по главной переменной .....	50
17.2.5. Заключение об эффективности .....	51
17.3. Сравнение эффективности между группами испытуемых .....	52
17.4. Анализ переносимости лечения.....	52
17.4.1. Анализ данных измерения ЧСС, АД, ЧД, температуры тела.....	53
17.4.2. Анализ данных лабораторного обследования пациенток.....	54
17.4.3. Побочные явления и побочные реакции.....	59
18. ВЫВОДЫ .....	60
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	62
Приложение А .....	66

## 1. ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ

ID50 – ингибирующая доза  
Ig – иммуноглобулин  
АД – артериальное давление  
АЛТ – аланинтрансфераза  
АСТ – аспартаттрансфераза  
ВНК – клетки почки хомяка.  
ВПЧ – вирус папилломы человека  
ДАД – диастолическое артериальное давление  
ЛПУ – лечебно-профилактическое учреждение  
MT-4 – суспензионная культура лимфобластоидных клеток человека  
ПЦР – полимеразная цепная реакция  
САД – систолическое артериальное давление  
ЧСС – частота сердечных сокращений  
ЭПР – электронный парамагнитный резонанс  
ДИ – доверительный интервал  
HSV – *Herpes simplex virus*  
ДА – дисперсионный анализ

## 2. ЭТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящее исследование проведено в соответствии с Законом Украины «О лекарственных средствах», правилами ICH-GCP и этическими принципами Хельсинкской Декларации, а также согласно требованиям, предъявляемым регуляторной инстанцией в Украине (государственный экспертный центр МЗ Украины) к клиническим исследованиям.

Исследование было начато после одобрения протокола клинического исследования Научно-экспертным советом ГЭЦ МЗ Украины, Комиссией по вопросам этики МЗ Украины и локальным комитетом по этике.

Все потенциальные участники исследования перед началом исследования были проинформированы о характере исследования, ознакомлены с его целью, задачами и информацией об исследуемом препарате, а также о возможном риске, связанном с использованием препарата. Каждой пациентке было предоставлена письменная и устная информация об исследуемом препарате и проводимом исследовании, содержащаяся в «Информации для пациента». Информация была предоставлена в максимально понятных терминах, для принятия решения был предоставлен достаточный срок. Во всех случаях, потенциальные испытуемые были осведомлены о риске, связанном с участием и о своих правах отказаться от участия в исследовании или выйти из исследования в любое время.

Все пациентки, которые были включены в исследование, дали письменное согласие на участие, собственноручно расписавшись в специально разработанной форме Информированного согласия. В клиническое исследование не включали пациенток, зависимых от участников или результатов исследования и пациенток, так называемых, «уязвимых

групп». В процессе исследования каждая пациентка проходила клинико-лабораторное обследование в соответствии с протоколом обследования. Все данные, касающиеся назначения, лечения и обследования пациенток вносились в Индивидуальную регистрационную форму больного и историю болезни/амбулаторную карту с учетом сохранения конфиденциальности.

Все пациентки, принявшие участие в обследовании, были застрахованы компанией-спонсором с целью возмещения ущерба в случае возникновения угрозы для жизни или здоровья пациентки, вследствие приема исследуемого или референтного препарата. Условия и порядок выплаты страховой суммы в случае нанесения ущерба здоровью пациентки при лечении исследуемыми препаратами, были изложены в договоре о страховании.

Вся информация о субъектах исследования хранилась и передавалась с учетом соблюдения строгой конфиденциальности.

### 3. ИССЛЕДОВАТЕЛИ И АДМИНИСТРАТИВНАЯ СТРУКТУРА КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 1 Административные роли членов исследовательской команды.

№ п/п	Роль в исследовании	Ф.И.О..
1.	Ответственный исследователь	Бенюк В.А.
2.	Исследователь координатор	Усевич И.А.
3.	Соисследователь / лицо, ответственное за учет препарата	Сикачева И.С.
4.	Соисследователь	Иванюта С.О.
5.	Соисследователь	Неймарк О.С.

### 4. ВСТУПЛЕНИЕ

Препарат Протефлазид® разработан в качестве активного иммуностропного средства, растительного происхождения, для борьбы с вирусно-бактериальной инфекцией.

Препарат представляет собой этаноловый экстракт смеси двух дикорастущих трав: Щучки дернистой (*Deschampsia caespitosa* L.) и Вейника наземного (*Calamagrostis epigeios* L.). В химическом аспекте активные вещества экстракта является многокомпонентной смесью природных соединений: хлорофилов, аминокислот, флавоноидных гликозидов, карбоновых кислот и примесных соединений. В аспекте биоактивности Протефлазид обладает целым рядом эффектов, в том числе противовирусной активностью в отношении ДНК- и РНК-вирусов. По литературным данным, спектр этой активности распространяется на вирус простого и полового герпеса, вирус гриппа, вирус Эпштейн-Барра, вирус иммунодефицита человека, цитомегаловирус, вирус лейкоза человека, вирус папилломы человека, аденовирусы прочие вирусы.

Поскольку имеются данные, что кроме прочего, препарат оказывает значительное местное действие в данном исследовании предпринята попытка применить препарат в новой лекарственной форме суппозитории, обеспечивающие терапевтическую концентрацию действующих веществ, непосредственно, в очаге поражения для лечения вирусно-бактериальных и вирусно-грибковых заболеваний органов малого таза. Препарат прошел всесторонние доклинические исследования и примененный в данном исследовании режим дозирования был выбран по результатам первой фазы клинических исследований.

#### 4.1. Информация об исследуемом препарате

**Состав: действующее вещество:** 1 суппозиторий содержит флавоноиды Протефлазида, полученные из смеси (1:1) травы Щучка дернистая (*Herba Deschampsia caespitosa* L.) и травы Вейник наземный (*Herba Calamagrostis epigeios* L.), не менее 1,8 мг;

**вспомогательные вещества:** бутилгидроксианизол (Е320), полиэтиленгликоль-400, полиэтиленгликоль-1500, полиэтиленгликоль-4000, до получения массы 3,0 г.

**„Лекарственная форма.** Суппозитории.

**Основные физико-химические свойства:** Суппозитории зеленого цвета торпедообразной формы.

**Фармакотерапевтическая группа.** Противовирусные средства прямого действия. Код АТС J05A X. Прочие гинекологические средства. Код АТС G02 C X.

**Фармакологические свойства. Фармакодинамика.** Действующее вещество препарата (флавоноиды) ингибирует синтез ДНК- и РНК- вирусов в инфицированных клетках благодаря угнетению активности вирусоспецифических ферментов РНК-, ДНК-полимераз, тимидинкиназы и обратной транскриптазы; обладает иммуностимулирующими свойствами.

Установлено, что действующее вещество способствует синтезу эндогенных альфа- и гамма- интерферонов до физиологически активного уровня (без возникновения явления рефрактерности), что повышает местную неспецифическую резистентность к вирусной и бактериальной инфекциям.

В клинических исследованиях доказано, что препарат ПРОТЕФЛАЗИД® (суппозитории), восстанавливает защитную функцию слизистой оболочки влагалища и шейки матки благодаря нормализации факторов местного иммунитета (sIgA, лизоцим и C<sub>3</sub> компонент комплемента).

Показано, что действующее вещество лекарственного средства обладает специфической антивирусной активностью и ингибирует репродукцию вируса папилломы человека (ВПЧ) на 2 lg ID<sub>50</sub> в опытах на экспериментальных моделях онкогенных вирусов папилломы человека *in vitro*. Цитологическими исследованиями установлено, что действующее вещество угнетает пролиферативное и деструктивное действие ВПЧ на клетки.

При генитальном герпесе препарат предотвращает возникновение новых элементов сыпи, снижает вероятность диссеминации и висцеральных ослож-



жнений, ускоряет заживление повреждений. При вагинозах, вагинитах и воспалительных заболеваниях шейки матки способствует восстановлению местного иммунитета и более быстрой и эффективной элиминации возбудителя.

Препарат обладает антиоксидантной активностью, ингибирует течение свободнорадикальных процессов, тем самым предотвращает накопление продуктов перекисного окисления липидов, усиливая антиоксидантный статус клеток.

Препарат является модулятором апоптоза, усиливая действие апоптозиндуцирующих факторов, а именно, активируя каспазу 9, способствует более быстрой элиминации пораженных вирусом клеток и первичной профилактике возникновения хронических заболеваний на фоне латентных вирусных инфекций.

**Фармакокинетика.** При местном применении действующее вещество практически не попадает в системный кровоток и не проявляет системного действия. В опытах установлено, что при вагинальном применении местно создается терапевтическая концентрация препарата.

**Клинические характеристики. Показания.** Лечение заболеваний женских половых органов, вызванных:

- вирусами простого герпеса (*Herpes simplex*) 1-го и 2-го типов, цитомегаловируса и вируса Эпштейна-Барр;
- вирусами папилломы человека (ВПЧ), включая онкогенные штаммы;
- возбудителями воспалительных заболеваний смешанной этиологии (вирусы, бактерии, патогенные грибки, хламидии, микоплазмы, уреаплазмы и др.).

**Противопоказания.** Индивидуальная повышенная чувствительность к компонентам препарата.

**Особые меры предосторожности.** Суппозитории не применяют перорально. Особых мер безопасности препарат не требует.

**Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.** ПРОТЕФЛАЗИД® (суппозитории), можно комбинировать с другими противовирусными препаратами и антибиотиками для лечения вирусно-бактериальных и вирусно-грибковых заболеваний органов малого таза. Негативных проявлений вследствие взаимодействия с другими лекарственными средствами не установлено.

В случае возникновения каких-либо реакций при комбинированном применении препаратов необходимо обратиться за консультацией к врачу.

**Особенности применения.**

В период лечения суппозиториями желательно избегать половых контактов. Для осуществления этиопатогенетической терапии заболеваний, указанных в разделе «Показания», кроме местной терапии препаратом ПРОТЕФЛАЗИД® (суппозитории), лечение необходимо дополнить системным влиянием путем совмещения с пероральным применением препарата ПРОТЕФЛАЗИД® (капли), по схеме и в дозах, согласно инструкции.

Для достижения желаемого терапевтического эффекта при лечении генитальных заболеваний, вызванных возбудителями вирусных, бактериальных, грибковых инфекций и их ассоциаций (хламидии, микоплазмы, уреаплазмы и др.), необходимо одновременное лечение половых партнеров. В этом случае для лечения партнера используют препарат ПРОТЕФЛАЗИД® (капли), по схеме и в дозах, согласно инструкции.

***Применение в период беременности или кормления грудью.***

При проведении доклинических исследований действующего вещества экстракта ПРОТЕФЛАЗИД® токсикологического, тератогенного, мутагенного, эмбриотоксического, фетотоксического и канцерогенного влияний не выявлено. Клинический опыт при применении препарата ПРОТЕФЛАЗИД® (капли), в I - III триместрах беременности и в период кормления грудью негативного влияния не выявил.

Необходимо придерживаться правил назначения лекарственных средств в период беременности или кормления грудью, оценивая соотношение польза/риск. Применение возможно только по назначению и под контролем врача.

***Дети.*** ПРОТЕФЛАЗИД®, в лекарственной форме «суппозитории» у детей не исследовался.

***Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с другими механизмами.*** Негативного влияния на выполнение потенциально опасных видов деятельности, требующих особого внимания и скорости реакции, не выявлено.

***Способ применения и дозы.*** Суппозитории применяют вагинально.

Суппозитории следует применять после гигиенических процедур. Перед использованием с суппозитория необходимо снять защитную пластиковую упаковку. Суппозиторий вводят глубоко во влагалище. После введения суппозитория желательно находиться в лежачем положении не менее трёх часов и не вступать в половой контакт на протяжении, не менее восьми часов. Рекомендовано начинать лечение сразу после менструации. На момент менструации следует сделать перерыв в лечении.

Для лечения генитальных заболеваний, вызванных вирусами герпеса 1-го и 2-го типов, применяют по 1 суппозиторию 1 раз в сутки в течении 7-10 дней и более до исчезновения симптомов заболевания.

Для лечения часторецидивирующей герпетической инфекции, в том числе при наличии цитомегаловирусной инфекции и инфекции Эпштейна-Барр, применяют по 1 суппозиторию 1 раз в сутки в течении 10 дней. Курс лечения проводят в течении трёх месяцев (ежемесячно по 10 дней).

При наличии папилломавирусной инфекции и/или герпетических инфекций в сочетании с бактериальными, грибковыми инфекциями применяют по 1 суппозиторию 2 раза в сутки в течении 14 дней. Курс лечения проводят в течении трёх месяцев (ежемесячно по 14 дней).

***Передозировка.*** Случаев передозировки не описано. В случае возникновения передозировки необходимо немедленно проконсультироваться с врачом относительно дальнейшего лечения.

**Побочные реакции.** Применение суппозиториев, как правило, не вызывает побочного действия.

В единичных случаях возможен незначительный местный зуд или жжение слизистой оболочки, которые исчезают самостоятельно и не требуют отмены препарата.

Возможны реакции гиперчувствительности, аллергические реакции.

В случае возникновения аллергических или каких-либо других нежелательных реакций использование суппозиториев необходимо приостановить и проконсультироваться с врачом относительно дальнейшей тактики лечения заболевания.

**Срок годности.** 2 года.

**Условия хранения.** В защищенном от света и недоступном для детей месте при температуре не выше + 25°C. Не замораживать!

#### **4.2. Результаты I фазы клинического исследования препарата**

Изучался препарат Протефлазид<sup>®</sup> (суппозитории), производства ООО «Фармекс Групп», серии 0010712.

В I-й фазе клинического изучения препарата Протефлазид<sup>®</sup> (суппозитории), участвовало 30 пациенток сверифицированным диагнозом «Генитальный герпес в фазе ремиссии».

Пациенткам I группы (n=10), препарат Протефлазид<sup>®</sup> (суппозитории) назначался интравагинально 1 раз в сутки на протяжении 7 дней. Пациенткам II группы (n=10), – 2 раза в сутки на протяжении 7 дней. Пациенткам III группы (n=10), – 2 раза в сутки на протяжении 14 дней. Диапазон суммарной дозы флавоноидов полученной пациентками составил 11,9-47,6 мг. Переносимость исследуемого препарата, оценивали по данным лабораторного и объективного обследований, характеру субъективных жалоб, наличию и выраженности побочных реакций.

В исследовании не было зафиксировано серьезных побочных реакций и побочных явлений. Из побочных реакций наблюдалось чувство жжения слизистой несколько случаев у одной пациентки из каждой группы испытуемых. Все побочные реакции имели незначительную выраженность, ни в одном из случаев не понадобилось предпринимать дополнительные меры для устранения возникших побочных реакций. Ни в одном из случаев не было зафиксировано значительных колебаний физикальных и лабораторных показателей. Частота побочных реакций не увеличивалась при увеличении суточной дозы исследуемого препарата.

Предварительная оценка эффективности, осуществлялась по уровню серологических маркеров ВПГ и состояние показателей местного иммунитета к окончанию курса лечения.

Под влиянием препарата Протефлазид<sup>®</sup> (суппозитории), на 14-й день лечения и 2-день последующего наблюдения отмечалось дозозависимое снижение уровня иммуноглобулина Ig G HSV в цервикальной слизи пациенток (с 14,02,0 до 6,2±1,6 МЕ для группы III). Уровень секреторного иммуноглобулина А в группе III снизился с 1,09±0,17 до 0,73±0,11 мкг/г

белка. За указанный период, также, наблюдалось повышение уровней лизоцима с  $0,13 \pm 0,015$  до  $0,17 \pm 0,018$  мкг/г белка и  $C_3$  компонента комплемента с  $0,12 \pm 0,022$  до  $0,26 \pm 0,016$  для группы III. Указанные изменения свидетельствует о повышении как общей, так и локальной иммунологической сопротивляемости. Сходные изменения иммунологических показателей отмечались у всех испытуемых трех групп. Достоверных различий между группами не было выявлено ни по одному из оцениваемых показателей.

Сделан вывод, о хорошей переносимости препарата Протефлазид<sup>®</sup>, суппозитории. Наиболее эффективная схема дозирования (2 раза в сутки на протяжении 14 дней) препарата Протефлазид<sup>®</sup>, суппозитории по результатам 1 фазы, рекомендована для дальнейшего клинического изучения.

#### **4.3. Результаты доклинических исследований препарата Протефлазид<sup>®</sup> (суппозитории), производства ООО «Фармекс Групп».**

Антигерпетическая активность препарата изучалась *in vitro* и *in vivo*. При профилактическом и лечебном воздействии различных концентраций Протефлазида (от 6.8 до 0.212 мкг/мл) в культуре клеток Vero отмечалась выраженная антигерпетические активность, ингибирование репродукции вируса герпеса на (3.0-6.0) Ig ТЦД50.

Антигерпетическую активность Протефлазида *in vivo* изучали на модели генитальной герпетической инфекции морских свинок. Установлено, что лекарственная форма суппозитории Протефлазида проявляла ингибирующее действие на модели генитального герпеса самок морских свинок по снижению специфической симптоматики заболевания при применении профилактической и лечебной схемы введения препарата. Также было установлено, что применение суппозитории по профилактической схеме привело к сокращению длительности заболевания у подопытных животных до 6 суток, тогда как при применении лечебной схемы этот показатель составлял 2 суток.

Изучение способности суппозитории Протефлазид стимулировать синтез интерферона проводилось в эксперименте *in vivo* на кроликах, которым интравагинально вводили суппозитории по профилактической и лечебной схемам с последующим определением уровня интерферона в сыворотке крови. В результате проведения исследования было установлено, что применение суппозитории Протефлазида как по лечебной, так и с профилактической схемам, сопровождается повышением продукции  $\alpha$ -интерферона.

При интравагинальном применении также происходит стимуляция иммуноглобулин продуцирующих лимфоцитов, находящихся в стенке влагалища, что приводит к усилению выработки секреторных IgA, защитное действие которых заключается в угнетении адгезии микроорганизмов, нейтрализации вирусов и бактериальных токсинов.

Антигерпетическая активность Протефлазида *in vivo* изучена на модели герпетического менингоэнцефалита мышей, полового герпеса морских

свинок и герпетического кератита кроликов. На модели герпетического менингоэнцефалита индекс эффективности (при дозе 68 мкг/кг) профилактического воздействия Протефлазида составил 50.0; лечебного – 33.3. Использование раствора Протефлазида в концентрации 1.36 мкг/мл на модели полового герпеса у морских свинок привело к снижению выраженности симптоматики, длительности заболевания до 9 дней, терапевтическому эффекту 60%. Увеличение концентрации препарата до 6.8 мкг/мл привело к увеличению терапевтической эффективности препарата до 95%.

Применение Протефлазида в дозе 0.68 мкг/мл полностью предотвращало развитие герпетического кератита у кролей.

В исследованиях тимидинкиназной активности в культуре мозговых клеток инфицированных вирусом герпеса 1 типа при воздействии различных концентраций Протефлазида было показано, что Протефлазид в дозе 10 мкг/мл ингибирует тимидинкиназную активность на 30%, в дозе 25-50 мкг/мл – на 50%, в дозе 75-100 мкг/мл на 70%.

Изучение интерферогенной активности препарата *in vitro* проводили на культуре клеток лейкоцитов человека, в результате было установлено, что Протефлазид дозозависимо стимулирует синтез интерферона в клетках. При типировании интерферона, индуцированного препаратом в лейкоцитах человека, было установлено, что Протефлазид выступает индуктором синтеза альфа- и гамма-интерферона.

Изучение способности препарата Протефлазид стимулировать синтез интерферона проводилось в эксперименте *in vivo* на мышах, которым препарат был введен внутривентрально (по 0.2 мл) в дозе 0.34 мг/кг веса животного.

В результате проведенных исследований установлено, что Протефлазид индуцирует синтез интерферона в высоких титрах через 3.0 ч после введения препарата. Изменение рН среды значительно снижало уровень синтезированного интерферона в первые сутки (3.0 и 24 часа), 48 часов продукция интерферона увеличилась. Ранний синтез интерферона (3.0), а также влияние изменения рН среды в первые сутки на уровень интерферона свидетельствует о том, что препарат Протефлазид является индуктором синтеза  $\alpha$ - и  $\gamma$ -интерферона.

Были проведены исследования Протефлазида *in vitro* на модели суспензионных культур клеток МТ-4 (суспензионная культура лимфобластоидных клеток человека) и перевиваемых клеток ВНК (клетки почки хомяка), инфицированных генотипами вируса папилломы человека высокого онкологического риска. В результате исследования было установлено, что при длительном культивировании вируса папилломы с препаратом в клетках ВНК наблюдалось ингибирование репродукции вируса папилломы человека 16 генотипа.

При изучении способности ингибировать репродукцию вируса папилломы человека было показано, что препарат Протефлазид ингибирует

репродукцию вируса папилломы человека генотипов 31, 35, 39 и 59 на 2 Ig ID50.

Результаты цитологических исследований показали, что препарат Протефлазид влиял на митотическую активность и уровень аномальных форм митозов, инфицированных вирусом папилломы человека клеток, подавлял пролиферативное и деструктивное воздействие вируса на уровне интактных клеток.

Способность препарата Протефлазид проявлять антиоксидатные свойства изучалась на культуре перевиваемых линий злокачественных лимфоидных клеток человека Namalwa и МТ-4, которые инкубировали с препаратом в течение 2, 4 или 24 часов до взятия образца. Доза препарата была подобрана на предыдущем этапе исследований и составляла в большинстве экспериментов 3,4 мкг/мл по гликозидам кверцетина (разведение исходного препарата 1:200). Для изучения влияния препарата на про-антиоксидантный статус исследуемых клеток использовали методы ЭПР-спектрометрии и хемилюминесценции. В результате проведения исследования было установлено, что при инкубации клеток МТ-4 в присутствии Протефлазида скорость генерации супероксидрадикала-аниона снижалась на 20-30% после 2-х часов инкубации, и более, чем на половину после 4-х часовой инкубации. Через 24 часа инкубации скорость генерирования этого радикала была близка к нулю.

Активность генерации этого радикала клетками линии Namalwa была несколько ниже, чем клетками МТ-4 (в среднем 0.33 нмоль/100 тыс. клеток в 1 мин). При этом в этих клетках отмечалось практически полное погашение генерации супероксидрадикала-аниона после инкубации с протефлазидом во все сроки наблюдения. Инкубация клеток с протефлазидом значительно меняла интенсивность хемилюминесценции клеток, атакованных  $H_2O_2$ .

Препарат выступает модулятором апоптоза, усиливая действие апоптозиндуцирующих веществ. Апоптозмодулирующая активность продемонстрирована в эксперименте на культурах перевиваемых линий злокачественных лимфоидных клеток человека Namalwa и МТ-4, которые инкубировали с препаратом Протефлазид с последующей обработкой цитотоксическими дозами (20-40 мкм) этопозида, препарата, который относится к группе ингибиторов топоизомеразы II.

При изучении апоптогенных и апоптозмодулирующей активности препарата установлено, что он в относительно высоких дозах (150 мкмоль/л) тормозит рост клеток Jurkat, индуцируя в них апоптоз. Этот эффект максимально проявляется через трое суток культивирования клеток в присутствии препарата.

Протефлазид в нетоксичных дозах 15 мкмоль/л (ниже значения МПК  $\approx$  250 мкмоль/л) проявляет аддитивное действие с цитологическим агентом везеида по индукции апоптоза в клетках. Исследование активации инициаторных каспазы в клетках Jurkat под влиянием Протефлазида показало, что процесс апоптоза, индуцированный препаратом, связан с активацией каспазы 9.

При проведении *токсикологических* исследований показано, что суппозитории Протефлазид, по клиническим проявлениям интоксикации и количественными параметрами острой токсичности, так же, как и Протефлазид (капли для внутреннего и наружного применения) при однократном введении в желудок крысам относится к практически нетоксичным веществам (V класс токсичности).

Исследование подострой токсичности суппозитория Протефлазид показало, что при многократном введении во влагалище крысам в дозе 1,0 мл/кг, так же, Протефлазид (капли для внутреннего и наружного применения), не оказывают токсического действия на организм подопытных животных.

Гистологическое исследование подтвердило, что суппозитории, как и референтный препарат, при введении во влагалище самок крыс не вызывает раздражения и патологических изменений слизистой оболочки и подлежащих тканей. Полученные данные свидетельствуют о том, что исследуемый препарат является практически нетоксичным веществом и соответствует препарату сравнения.

*Канцерогенность.* Проведенные исследования показали, что длительная инкубация клеток Namalwa с протефлазида в нетоксичной дозе исследуемого препарата (1.7 мкг/мл по кверцитину) не сопровождалась изменениями состояния гена с-тус, о чем свидетельствовало постоянство характера распределения и величины рестрикционных фрагментов при использовании рестриктазы MspI. Длительная инкубация клеток МТ-4 в присутствии таких же доз препарата Протефлазид сопровождалась лишь незначительными изменениями интенсивности низкомолекулярных фрагментов рестрикционного полиморфизма гена с-тус при использовании той же рестриктазы. Эти изменения регистрировались только на первом пассаже культивирования в присутствии препарата и могли свидетельствовать о появлении клона с перестроенным геном с-тус, который по крайней мере не сохранялся в последующих поколениях. В процессе дальнейшего культивирования в среде, не содержащей препарата Протефлазид, такие изменения уже не регистрировались, об этом свидетельствует характер распределения и интенсивность рестрикционных изменений исследуемого гена.

При применении препарата в концентрациях, которые, как нам известно, являются эффективными для проявления противовирусных свойств и рекомендованы для терапевтического применения, не выявлено изменений гена с-тус, по крайней мере в исследуемой системе с использованием двух перевиваемых линий злокачественных лимфоидных клеток человека различного генеза, хотя данная система чувствительна для выявления перестроек гена с-тус, индуцированных субтоксической дозами ингибитора ДНК-полимеразы II в этопозиде.

*Репродуктивная токсичность.* Для изучения влияния препарата Протефлазид на репродуктивную функцию использовали нелинейных крыс, в каждой группе было 15 самцов и 20 самок. Введение Протефлазида

осуществляли *per os* в дозах 0.34 мг/кг, 0.17мг/кг, 0.068 мг/кг. Терапевтическая доза Протефлазида составляла 0.068 мг/кг, доза 0.34 мг/кг превышала терапевтическую в 5 раз. Самцам Протефлазид вводили 60 дней, самкам - 15 дней, затем самок и самцов спаривались с интактными самками и самцами в соотношении 2:1, сроком на 2 эстрального цикла, формируя 3 группы для каждой дозы. Оплодотворение регистрировали с помощью вагинальных мазков. В результате проведения исследования не установлено эмбриотоксического действия препарата Протефлазид.

Изучение эмбрио- и фетотоксические свойств Протефлазида проводили на крысах. Каждая экспериментальная группа животных, как в опыте, так и в контроле состояла из 20 беременных самки крыс, которым Протефлазид вводили один раз в сутки в одно и то же время в дозах 0.34, 0.17, 0.068 мг/кг с 1-го по 19-е сутки *per os*. Крысам контрольной группы в те же сроки вводили растворитель. В результате исследования было установлено, что все беременности, как в основной группе животных, так и в контрольной, протекали и завершились без осложнений, то есть препарат Протефлазид не повлиял на генеративную функцию животных. Наблюдение в антенатальном и постнатальном периодах развития за экспериментальными животными не выявило никаких признаков эмбрио- и фетотоксического действия препарата Протефлазид.

*Генотоксичность.* Исследование влияния препарата Протефлазид на модели микроядерного теста в эритроцитах костного мозга мышей показало, что препарат не индуцировал повышенного количества микроядер, что свидетельствует об отсутствии его мутагенной активности.

Изучение мутагенного действия препарата Протефлазид проводили путем проведения теста Эймса, в результате чего установлено, что Протефлазид на исследуемых штаммах Эймса в дозах 1.7-6.8 мг/мл не проявлял мутагенной активности.

## 5.ЦЕЛЬ И ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

**Целью** данного исследования являлась сравнительная оценка эффективности и переносимости препарата Протефлазид<sup>®</sup> (суппозитории), производства ООО «Фармекс Групп» и препарата Протефлазид<sup>®</sup> (капли), в виде вагинальных тампонов с раствором препарата, производства ПАО «Фитофарм» у пациенток урогенитальной вирусно-бактериальной инфекцией

### **Задачи исследования:**

- изучить терапевтическую эффективность исследуемого препарата Протефлазид<sup>®</sup> (суппозитории), производства ООО «Фармекс Групп» у пациенток с урогенитальной вирусно-бактериальной инфекцией;
- изучить переносимость и возможные побочные явления/реакции исследуемого препарата;
- сравнить результаты лечения в основной и контрольной группах с целью оценки эффективности лечения в основной группе испытуемых, в сравнении с контрольной.



## 6. ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ МЕТОДЫ

Для обследования пациенток были использованы следующие методы:

- клиническое обследование (аускультация сердца и легких,осмотр кожи и видимых слизистых,измерение АД,ЧСС,температуры тела);
- общий анализ крови (эритроциты,гемоглобин,лейкоциты,лейкоцитарная формула тромбоциты,СОЭ);
- общий анализ мочи (удельный вес,белок,глюкоза,лейкоциты,эритроциты,цилиндры,эпителиальные клетки);
- биохимический анализ крови (АЛТ,АСТ,креатинин,общ. билирубин,глюкоза);
- определение маркеров ВПГ (Ig G,Ig M );
- бактериоскопическое исследование материала из цервикального канала,уретры и влагалища;
- выявление хламидийной ДНК и ДНК ВПГ в мазках-соскобах из эпителия слизистой влагалища/шейки матки методом ПЦР;
- оценка показателей местного иммунитета к окончанию курса лечения (секреторный IgA,лизоцим,C<sub>3</sub> компонент комплемента);
- кольпоскопия.

## 7. ОПИСАНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 7.1. Дизайн исследования

Данное клиническое исследование проводилось по полной программе (II фаза) как открытое,контролируемое,рандомизированное,параллельное.

### 7.2. Описание исследования

В исследование включались пациентки,давшие письменное Информированное Согласие на участие в исследовании и соответствующие критериям включения/исключения. Участники испытания были поинформированы о характере клинического испытания,исследуемом препарате.

Пациентки,согласно схемы рандомизации,были распределены на 2 группы – основную и контрольную в соотношении 1 : 1.

Все испытуемые в качестве базисной терапииполучали препарат Азимед,таблетки п/о по 500 мг,производства корпорации «Артериум».

I группа – основная. Пациенткам был назначен исследуемый препарат Протефлазид<sup>®</sup> (суппозитории),производства ООО «Фармекс Групп»,на фоне базисной терапии.

II группа – контрольная. Испытуемые,включенные в контрольную группу получалиреферентный препарат Протефлазид<sup>®</sup> (капли),в виде вагинальных тампонов с раствором препарата, производства ПАО «Фитофарм»,в виде вагинальных тампонов с раствором препарата. Для приготовления раствора следовало3,0 мл (72-75 капель) препарата развести в 20 мл физиологического раствора хлорида натрия. Время экспозиции вагинальных тампонов – 30-40 минут,проводить процедуры следовало 2 раза в день.

Планировалось включить в исследование 70 пациенток (35 – основная группа; 35 – контрольная), находящихся на стационарном лечении в клинике кафедры акушерства и гинекологии №3 Национального медицинского университета им.А.А.Богомольца на базе дневного стационара Киевского городского клинического родильного дома №3.

### 7.3. Схема исследования

Исследование состояло из отборочного периода (скрининга), который длился ориентировочно 1-2 дня, периода лечения, составляющего 14 дней и периода последующего наблюдения (4 недели). В **скрининговый период** производилась предварительная оценка соответствия пациентки критериям включения/исключения. Потенциальной испытуемой предоставлялась устная и письменная информация об исследуемом препарате и условиях проведения исследования. Свое согласие принять участие в исследовании потенциальная испытуемая подтверждала подписью в Форме информированного согласия. Предусмотренное настоящим протоколом предварительное обследование и распределение пациентки в одну из групп лечения производилось после подписания испытуемой Формы информированного согласия. В **период лечения** (14 дней) все испытуемые получали назначенную терапию и проходили обследование в соответствии со схемой (табл.2). В **период последующего наблюдения (4 недели)** всем испытуемым следовало сообщать исследователю о возможных побочных реакциях, а также случаях рецидива заболевания. Через 2 недели после завершения курса лечения, а также по окончании периода наблюдения повторно производилось объективное обследование. Схема исследования представлена в табл. 2

**Таблица 2 - Схема исследования**

Этап исследования	Скрининг	Лечение	Наблюдение
День исследования	-2-0	14 дней	+4 недели
Визит	1-2	3-6	7
Получение письменного информированного согласия	*		
Предварительная оценка соответствия пациентки критериям включения/исключения	*		
Рандомизированное распределение на группы	*		
Тест на беременность (для женщин репродуктивного возраста)	*		
<b>Объективное обследование:</b> -объективное обследование (ЧСС, АД, измерение температуры, аускультация сердца и легких, осмотр кожи и слизистых);	*	3-й, 7-й, 10-й, 14-й день лечения	По окончании периода наблюдения

Этап исследования	Скрининг	Лечение	Наблюдение
День исследования	-2-0	14 дней	+4 недели
Визит	1-2	3-6	7
- кольпоскопия	*	14-й день лечения	По окончании периода наблюдения
<b>Лабораторное обследование:</b> - общий анализ крови; - общий анализ мочи; - б/х исследование крови; - бактериоскопическое исследование материала из цервикального канала, уретры и влагалища	*	По окончании курса лечения	
-выявление хламидийной ДНК в мазках-соскобах из эпителия слизистой влагалища/шейки матки методом ПЦР	*	По окончании курса лечения	По окончании периода наблюдения <sup>1</sup>
- определение маркеров ВПГ-1, ВПГ-2 (Ig G, Ig M); -выявление ДНК ВПГ в мазках-соскобах из эпителия слизистой влагалища/шейки матки	*	По окончании курса лечения	По окончании периода наблюдения
-оценка показателей местного иммунитета (секреторный IgA, лизоцим, C <sub>3</sub> комплемент комплимента)	*	По окончании курса лечения	По окончании периода наблюдения
Выявление и регистрация возможных побочных реакций		На протяжении всего курса лечения и наблюдения	
Оценка эффективности и переносимости		По окончании периода наблюдения	

<sup>1</sup>Примечание – исследование не проводится в случае выявления ДНК *Chlamydia trachomatis* при лабораторном контроле непосредственно после завершения терапии

#### 7.4. Обоснование количества испытуемых

Количество пациенток в основной и контрольной группах при проведении клинических исследований зависит от цели исследования, его дизайна, типа главной переменной, посредством которой осуществляется оценка эффективности лечения, планируемой мощности и вероятности совершить ошибки первого и второго рода, допустимой величины клинически важных различий и некоторых других.

Согласно цели данного исследования, его можно классифицировать как исследование для доказательства эффективности исследуемого препарата по сравнению с референтным препаратом. Дизайн данного исследования – параллельный (две группы: основная группа и контрольная группа).

Данное исследование имеет одну главную переменную, описанную в разделе 9.1.

Согласно современным требованиям, для получения вывода об эффективности нового препарата по сравнению с референтным препаратом, необходимо оценить по выборочным данным разность долей испытуе-

мых с положительным эффектом, построить двусторонний 95% ДИ для этой разности и сравнить его нижнюю границу с нижней границей зоны допустимых клинически важных различий, которая определяется максимальной величиной клинически важных различий  $\delta$  и находится формально в диапазоне от  $-\delta$  до  $+\infty$ .

Количество испытуемых в каждой группе можно оценить при помощи следующего выражения<sup>1</sup>:

$$n_{\text{группы}} = \frac{2p(100 - p)(z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})^2}{\delta^2}, \quad (1)$$

где  $p$  – максимальный размер положительного эффекта препарата сравнения, оцененный по результатам предыдущих исследований в предположении, что у испытуемого препарата размер положительного эффекта будет такой же (в %);  $\alpha$  – граничная вероятность совершения ошибки 1-го рода (уровень значимости);  $\beta$  – граничная вероятность совершения ошибки 2-го рода;  $z_{1-\alpha/2}$  и  $z_{1-\beta}$  – соответствующие верхние процентные точки стандартного нормального распределения;  $\delta$  – максимально приемлемая величина клинически важных различий, при которой испытуемый препарат будет считаться не хуже референтного препарата, если его эффективность по сравнению с референтным препаратом не меньше более чем на эту величину.

Для исследований такого типа обычно принимают следующие значения параметров в вышеприведенной формуле:  $\alpha = 0,05$  ( $\alpha/2 = 0,025$ );  $\beta = 0,2$  (что позволяет получить статистическую мощность исследования равную 80%). Предполагается, что эффективность референтного препарата для главной переменной составит 91 %.

Согласно документу ЕМЕА<sup>1</sup> величина клинически важных различий  $\delta$  должна выбираться на основании мнения экспертов-клиницистов и статистических рассуждений.

По мнению экспертов-клиницистов для данного исследования, учитывая направленность действия испытуемого препарата, величину клинически важных различий  $\delta$  следует принять равной -20%.

Таким образом, основываясь на приведенных выше исходных для оценивания размера выборки данных, количество пациенток в каждой группе должно составлять:

$$n_{\text{группы}} = \frac{2 \cdot 91 \cdot (100 - 91) \cdot (1,96 + 0,84)^2}{-20^2} = 32 \text{ пациента.}$$

Таким образом в исследование необходимо включить не менее 32 пациенток в каждую группу.

Предполагается, что в процессе исследования из него могут выбыть до 3 человек из каждой группы. Поэтому, для обеспечения требуемой 80 % мощности данного исследования необходимо каждую группу увеличить на 3 испытуемых. Таким образом, окончательное количество испытуемых в каж-

<sup>1</sup>Chow S.C., Shao J., Wang H. Sample Size Calculations in Clinical Research. – London. - Taylor & Francis. - 2003. - 358 p.; Jones B. et al. Trials to assess equivalence: the importance of rigorous methods // *BMJ* 1996. - V. 313. - P. 36-39.

дой группе должно составлять 35 пациенток. Всего в исследование следует включить 70 пациенток.

## **8. ВЫБОР ИСПЫТУЕМЫХ**

### **8.1. Критерии включения в исследование**

- женщины от 18 до 65 лет;
- пациентки с урогенитальной вирусно-бактериальной инфекцией (вирус простого герпеса и хламидиоз);
- подтверждение диагноза методом ПЦР;
- для женщин репродуктивного возраста - отрицательный результат теста на наличие беременности;
- отказ от половых сношений в период проведения исследования;
- информированное письменное согласие пациентки на участие в исследовании.

### **8.2. Критерии исключения**

- беременность лактация;
- индивидуальная непереносимость компонентов исследуемого/референтного препарата;
- повышенная чувствительность к азитромицину;
- выявление сопутствующих ИППП;
- наличие осложнений герпетической инфекции (неврологические проявления,энцефалит,диссеминированная инфекция внутренних органов);
- герпес как проявление оппортунистической инфекции при ВИЧ – инфекции;
- лечение препаратами иммуноглобулина,интерферона,индукторов интерферона,препаратов,стимулирующих Т и В-звенья клеточного иммунитета и фагоцитоз в течение менее 30 суток от времени рандомизации;
- лечение препаратами азитромицина в период менее 12 месяцев до скринингового визита;
- злоупотребление алкоголем или наркотическими веществами;
- острая и хроническая почечная недостаточность;
- аллергические заболевания в анамнезе,эпизоды лекарственной аллергии в анамнезе;
- любые сопутствующие декомпенсированные заболевания или острые состояния,наличие которых,по мнению исследователя,способно существенно повлиять на результаты исследования;
- наличие клинически значимых отклонений лабораторных показателей,которые могут повлиять на результаты оценки безопасности и эффективности исследуемого препарата;
- необходимость в сопутствующем назначении нерекомендуемых лекарственных средств во время проведения исследования;
- участие в любом другом клиническом исследовании.

## 9. ЛЕЧЕНИЕ

### 9.1. Исследуемый препарат

**Название:** Протефлазид®

**Лекарственная форма:** суппозитории

**Состав:** 1 суппозиторий содержит флавоноиды Протефлазида, полученные из смеси (1:1) травы Щучка дернистая (*Herba Deschampsia caespitosa* L.) и травы Вейник наземный (*Herba Calamagrostis epigeios* L.), не менее 1,8 мг;  
**вспомогательные вещества:** бутилгидроксианизол (Е320), полиэтиленгликоль-400, полиэтиленгликоль-1500, полиэтиленгликоль-4000, до получения массы 3,0 г.

**Фармакотерапевтическая группа.**

Противовирусные средства прямого действия. Код АТС J05А Х.

Прочие гинекологические средства. Код АТС G02 С Х.

**Физико-химические свойства:** Суппозитории зеленого цвета, торпедоподобной формы.

**Производитель:** ООО «Фармекс Групп»

**Упаковка:** По 5 суппозитория в блистере, по 1,2 или 3 блистера вместе с инструкцией по медицинскому применению в пачке.

### 9.2. Референтный препарат

**Название:** Протефлазид®

**Лекарственная форма:** капли, в виде вагинальных тампонов с раствором препарата.

**Состав: действующие вещества:** 1 мл содержит жидкий экстракт (1:1) полученный из смеси травы Щучки дернистой (*Herba Calamagrostis epigeios* L.) и травы Вейника наземного (*Herba Deschampsia caespitosa* L.), который содержит не менее 0,32 мг флавоноидов в пересчете на рутин и не менее 0,3 мг суммы карбоновых кислот в пересчете на яблочную кислоту;  
**вспомогательные вещества:** этанол 96 %.

**Фармакотерапевтическая группа.**

Противовирусные средства прямого действия. Код АТС J05АХ

**Физико-химические свойства:** Жидкость темно-зеленого цвета со специфическим запахом.

**Производитель:** ПАО «Фитофарм»

**Упаковка:** Стеклянные или пластиковые флаконы темного цвета по 30 мл или 50 мл в картонной упаковке.

### 9.3. Маркировка

На этикетке исследуемого препарата были указаны: производитель (название, адрес);

- код исследования;
- название исследуемого препарата;
- состав, в т.ч. содержание действующих веществ;
- форма выпуска;

- номер серии;
- условия хранения;
- срок годности;
- дата выпуска, дата конечного срока использования (число, месяц, год);
- обозначение: «Хранить в недоступном для детей месте».
- обозначение: «Только для клинического исследования».

Серия препарата, указанная на этикетке совпадала с серией, указанной в заключении лаборатории фармацевтического анализа ГЭЦ МЗ Украины. Исследуемый препарат имел на этикетке отметку: «Для клинических исследований».

#### **9.4. Условия передачи, учета и возврата исследуемого и референтного препаратов**

Количество получаемых клинической базой препаратов подтверждалось актом передачи или распиской, выданной ответственным исполнителем заказчику.

Исследователь, непосредственно проводящий исследование, вел карту (журнал) учета исследуемого препарата. В карте указывалось количество выданного препарата, дата и время выдачи, а также, кому (номер пациентки) и кем выдан.

#### **9.5. Условия хранения**

Исследуемый и референтный препараты хранились при температуре до +25°C в защищенном от света месте, в закрытом помещении, доступ к которому имелся только у врача-исследователя. Срок годности не превышал указанный на упаковке.

#### **9.6. Схема назначения исследуемого и референтного**

Пациентки обеих групп в качестве базисной терапии получали препарат Азимед, таблетки п/о по 500 мг, производства корпорации «Артериум». Препарат принимали *per os* по схеме: 1 день лечения – 1,0 г, 2-5 день лечения – по 0,5 г в день.

Кроме этого, испытуемые, включенные в основную группу получали исследуемый препарат Протефлазид® (суппозитории), производства ООО «Фармекс Групп». Исследуемый препарат вводился глубоко во влагалище два раза в сутки на протяжении 14 дней. Препарат следовало использовать после гигиенических процедур. Рекомендовалось начинать терапию сразу после менструации.

Испытуемые, включенные в контрольную группу получали референтный препарат Протефлазид® (капли), в виде вагинальных тампонов с раствором препарата, производства ПАО «Фитофарм» в виде вагинальных тампонов с раствором препарата. Для приготовления раствора необходимо 3,0 мл (72-75 капель) препарата развести в 20 мл стерильного физиологического раствора хлорида натрия. Время экспозиции вагинальных тампонов – 30-40 минут, проводить процедуры следовало 2 раза в день на протяжении 14 суток.

### **9.7. Сопутствующее лечение**

Испытуемым было дано указание избегать половых контактов на весь период проведения исследования. Также испытуемых информировали о необходимости одновременного лечения половых партнеров.

Пациентки, участвующие в исследовании могли получать сопутствующую терапию, постоянно используемую для лечения сопутствующих заболеваний.

При проведении исследования не разрешалось применение:

- любых противовирусных средств;
- любых средств, обладающих потенциальным иммуностимулирующим или иммуносупрессивным действием;
- прочих средств, используемых для лечения хламидиоза;
- любых средств, которые, по мнению исследователя, могут значимо повлиять на результат исследования.

При выявлении инфекции, передаваемой половым путем назначалась соответствующая терапия (в этих случаях следовало учитывать возможное влияние терапии на эффективность и переносимость исследуемого препарата).

Все препараты, используемые для сопутствующей терапии, следовало записывать, включая название, дозу, способ приема, частоту приема, даты начала и окончания терапии в историю болезни и Индивидуальную регистрационную форму.

### **9.8. Рандомизация**

Распределение пациенток в группы лечения производилось на основании рандомизационной схемы, сформированной на основе таблицы случайных чисел, полученных при помощи генерации случайных чисел программы MS Excel. С целью сохранения конфиденциальности данной последовательности от лиц, осуществляющих включение пациенток в исследование, процедура распределения проводилась с использованием запечатанных конвертов, предоставленных Спонсором исследования. Для проведения процедуры распределения в группы лечения Спонсор готовил конверты в соответствии с рандомизационной схемой. На конвертах обозначался номер, под которым пациентка будет принимать участие в исследовании (от 1 до 70), в конверте – лист с указанием группы, в которую должна быть распределена пациентка.

Номер, под которым пациентка принимает участие в исследовании, является рандомизационным. После включения пациентки в исследование и присвоения ей рандомизационного номера, исследователь брал конверт с соответствующим номером, записывал на конверте Ф.И.О. участницу, затем вскрывал конверт и распределял испытуемую в группу, указанную в конверте. Исследователь также делал соответствующую запись в рандомизационном журнале, с указанием рандомизационного (порядкового) номера пациентки, Ф.И.О. и группы лечения, в которую пациентка была распределена.



Схема рандомизированного распределения пациенток по группам представлена в табл. А.1 приложения А.

### 9.9. Выбор доз в проводимом исследовании

Для II фазы клинического исследования «Сравнительная оценка эффективности и переносимости препарата Протефлазид<sup>®</sup>, суппозитории производства ООО «Фармекс Групп» и препарата Протефлазид<sup>®</sup>, капли производства ПАО «Фитофарм» у пациенток с обострением герпетической инфекции» доза препарата выбрана на основании исследования I-й фазы клинического изучения препарата Протефлазид<sup>®</sup> «Открытое исследование по изучению переносимости и предварительной оценке эффективности препарата Протефлазид<sup>®</sup>, суппозитории производства совместное Украина-Испанское предприятие «Сперко Украина», г.Винница, Украина у пациенток с генитальным герпесом в фазе ремиссии». Результаты отчета представлены в подразделе 4.2. данного отчета.

## 10. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ

### 10.1. Главная и второстепенная переменные

#### 1. Главная переменная:

- Результат исследования мазков-соскобов из эпителия слизистой влагалища/шейки матки методом ПЦР на наличие хламидийной ДНК и ДНК ВПГ-1, ВПГ-2 к моменту завершения курса лечения и периода наблюдения. Данная переменная является комбинированной, дихотомической и измерялась по шкале, приведенной в табл. 3.

Таблица 3 – Шкала главной переменной

Категория	Описание категории
<b>Препарат эффективен</b>	Отсутствие ДНК <i>Chlamydia trachomatis</i> в материале, взятом из очага поражения при двукратном лабораторном контроле методом ПЦР, снижение уровня ДНК ВПГ на один порядок и более
<b>Препарат не эффективен</b>	Выявление ДНК <i>Chlamydia trachomatis</i> в материале, взятом из очага поражения при первом или повторном лабораторном контроле методом ПЦР <b>и/или</b> отсутствие снижения уровня ДНК ВПГ

#### 2. Второстепенные переменные:

- уровень маркеров ВПГ-1, ВПГ-2 (Ig G, Ig M) после завершения курса лечения и периода наблюдения;

- выявление ДНК ВПГ в мазках-соскобах из эпителия слизистой влагалища/шейки матки после завершения курса лечения и периода наблюдения;

- уровень показателей местного иммунитета к окончанию курса лечения (секреторный IgA, лизоцим, C<sub>3</sub> комплемент комплимента)

## 10.2. Критерий эффективности

Критерием эффективности терапии в основной группе по сравнению с контрольной группой являлась статистически не отличающаяся доля пациентов в категории «препарат эффективен» в основной группе по сравнению с контрольной группой.

## 10.3. Оценка переносимости

Переносимость препарата оценивалась на основании:

1. Объективных данных, полученных исследователем в ходе проведения исследования (измерение ЧСС, АД, пальпация и перкуссия живота, осмотр кожи и слизистых).
2. Данных лабораторного обследования.
3. Субъективных ощущений, сообщаемых пациенткой.

Переносимость препарата оценивалась исследователем по следующей шкале:

**Таблица 4 – Шкала оценки переносимости**

<b>Хорошая</b>	При объективном осмотре не выявляются какие-либо патологические изменения или клинически значимые отклонения, не происходит усиление выраженности субъективных жалоб пациентки, данные лабораторного обследования достоверно не изменяются и не выходят за пределы нормы, пациентка не отмечает появления побочных явлений
<b>Удовлетворительная</b>	При объективном осмотре в динамике выявляются незначительные изменения, которые носят преходящий характер и не требуют изменения схемы лечения и проведения дополнительных медицинских мероприятий, и/или данные лабораторного обследования незначительно отклоняются от пределов нормы и/или наблюдаются незначительные побочные явления, не причиняющие серьезных проблем пациентке и не требующие отмены препарата
<b>Неудовлетворительная</b>	При объективном осмотре в динамике выявляются патологические изменения, требующие отмены препарата и проведения дополнительных медицинских мероприятий и/или данные лабораторного обследования претерпевают клинически значимые негативные изменения, что влечет за собой необходимость дополнительного обследования и интерпретации данных и/или имеет место нежелательное побочное явление, оказывающее значительное отрицательное влияние на состояние больного, требующее отмены препарата и применения дополнительных медицинских мероприятий

## 11. РЕГИСТРАЦИЯ ПОБОЧНЫХ ЯВЛЕНИЙ/РЕАКЦИЙ (ПЯ/ПР)

### 11.1. Определение ПЯ/ПР

**Побочная реакция** – в рамках предрегистрационного клинического исследования нового лекарственного средства или при его изучении по новым

показаниям,особенно,если терапевтические дозы препарата точно не установлены,к побочным реакциям следует отнести всенегативные или непредвиденные реакции,связанные с введением любой дозы лекарственного средства. Термин «связанные с введением лекарственного средства» означает,что существует хотя бы минимальная вероятность причинно-следственной связи между лекарственным средством и побочной реакцией т.е. взаимосвязь нельзя исключить. В отношении зарегистрированных лекарственных средств этот термин означает всенегативные или непредвиденные реакции,связанные с использованием лекарственного средства в обычных дозах с целью профилактики,диагностики или лечения заболеваний,восстановления,коррекции или влияния на физиологические функции.

**Непредвиденная побочная реакция**– побочная реакция,характер или тяжесть которой не согласуется с имеющейся информацией о лекарственном средстве (например,с брошюрой исследователя для незарегистрированного лекарственного средства или листом-вкладышем/краткой аннотацией для зарегистрированного препарата).

**Побочное явление (ПЯ)** – любое неблагоприятное медицинское проявление у испытуемого субъекта,которое не обязательно имеет причинную связь с применением изучаемого лекарственного средства (изменение лабораторных данных,симптом или заболевание,которые совпадают по времени с применением исследуемого препарата и т.д.).

**Серьезная побочная реакция или серьезное побочное явление**–любое неблагоприятное медицинское проявление при использовании лекарственного средства (независимо от дозировки),которое приводит к смерти,представляет угрозу жизни,требует госпитализации или увеличения срока госпитализации; приводит к длительной или значительной потере трудоспособности или инвалидности; или проявляется врожденными аномалиями или пороками развития.

## 11.2. Регистрация ПР/ПЯ

Все случаи побочных реакций,наблюдаемые пациенткой и/или врачом,в процессе исследования,включая также явления,не имеющие прямой связи с исследуемым препаратом,должны быть проанализированы и зарегистрированы в истории болезни и Индивидуальной регистрационной форме больного с указанием характера,степени тяжести,описания мероприятий,которые потребовались для ликвидации побочной реакции.

При применении исследуемого или референтного препарата в составе комплексной терапии,необходимо установить причинно-следственную связь наблюдаемых побочных реакций с исследуемым или референтным препаратом:

- «не поддается оценке» – невозможно дать оценку в связи с недостаточностью или противоречивостью имеющихся данных,а также в тех случаях,когда их нельзя верифицировать или дополнить;
- «отсутствует»;

- «возможна» – имеется определенная временная взаимосвязь с приемом ЛС, однако развитие ПЯ/ПР может быть объяснено также и сопутствующим заболеванием и/или приемом другого ЛС;
- «вероятна» – имеется определенная временная взаимосвязь с приемом ЛС, однако вероятность того, что развитие ПЯ/ПР обусловлено сопутствующим заболеванием и/или приемом другого ЛС низка;
- «несомненна».

Чтобы установить причину побочного явления/реакции, необходимо изучить такие факторы, как: время возникновения; развитие; скорость исчезновения, после прекращения приема исследуемого ЛС; возможность того, что побочное явление вызвано одновременным приемом другого ЛС. Прекращение или возобновление приема исследуемого ЛС служит определяющей пробой для установления причинно-следственной связи между развитием ПЯ/ПР и приемом ЛС.

### **11.3. Сообщение о ПР/ПЯ**

При возникновении непредвиденной и/или серьезной ПР/ПЯ, исследователь должен в течение 24 часов сообщить об этом Спонсору исследования (тел.+38044-5940595, e-mail:office@escopharm.ua). Полный отчет, в котором изложены все подробности ПР/ПЯ согласно требованиям к составлению отчета про подозреваемую непредвиденную серьезную побочную реакцию (приказ МЗ Украины № 523 от 12.07.2012), должен быть предоставлен в течение 5 дней Спонсору и в течение 15 дней в Комиссию по вопросам этики при ЛПУ.

Исследователь должен также в течение 5 календарных дней сообщать Спонсору обо всех других ПЯ/ПР и/или отклонениях от нормы лабораторных показателей, возникших в процессе исследования.

В случае смерти испытуемого или возникновения угрозы для жизни, вследствие приема исследуемого препарата, исследователь должен в течение 7 календарных дней предоставить информацию в Комиссию по вопросам этики при ЛПУ. Дополнительная информация относительно этих случаев должна быть предоставлена в Комиссию по вопросам этики в течение следующих 8 календарных дней.

### **11.4. Условия прекращения исследования**

Исследование следовало прекратить в случае возникновения выраженных побочных реакций у большинства пациенток в первые дни или часы проведения исследования, а также при невозможности выполнения условий протокола или по решению Спонсора. О приостановке исследования исследователь должен известить Спонсора и ГЭЦ МЗ Украины.

В случае грубых нарушений требований протокола или этических норм проведения клинических исследований, выявленных в результате инспекционных проверок, исследование может быть прервано по решению ГЭЦ МЗ Украины и/или Комиссии по вопросам этики при ЛПУ.

Пациентка могла в любой момент прекратить свое участие в исследовании без ущерба для своего дальнейшего лечения. Исследователь мог также

по своему усмотрению в любой момент исключить испытуемую из исследования. Причинами для прекращения исследования являются:

- индивидуальная непереносимость исследуемого препарата;
- возникновение у пациентки в ходе исследования тяжелых и/или неожиданных побочных реакций;
- ухудшение общего состояния в период исследования;
- несоблюдение пациенткой режима лечения;
- несоблюдение пациенткой процедур, предусмотренных протоколом;
- необходимость назначения пациентке препаратов, недопустимых к применению в рамках данного исследования;
- нежелание пациентки принимать участие в исследовании.

Причины преждевременного выхода из исследования следовало указывать в истории болезни и Индивидуальной регистрационной форме. Пациентки, преждевременно выбывшие из исследования, включались исследователем в анализ переносимости исследуемого препарата. Замена выбывшей пациентки на другую не производилась.

## **12. АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **12.2. План статистического анализа**

#### **12.2.1. Основные положения**

Статистический анализ будет проводиться статистиком, назначенным Спонсором. Он должен включать:

- Описание пациенток, включенных в исследование;
- Число испытуемых, выбывших из исследования;
- Число нежелательных/побочных явлений;
- Анализ исходной однородности основной и контрольной групп;
- Анализ эффективности в каждой группе;
- Сравнение эффективности между основной и контрольной группами;
- Оценку переносимости в каждой группе;
- Оценку превышающей эффективности терапии с применением испытуемого препарата по сравнению с базовой терапией.
- Статистические выводы.

#### **12.2.2. Анализ исходной однородности групп**

Выполнить анализ однородности групп по клинико-демографическим показателям, показателям эффективности и переносимости. Для этого следует:

а) Использовать методы описательной статистики для описания исходного состояния основной и контрольной групп (для количественных показателей –  $n$ , среднее арифметическое, медиана, стандартное отклонение, минимальное и максимальное значения; для качественных показателей – частота и доля в %).

б) Для количественных показателей проверить нормальность распределения данных в группах посредством критерия Шапиро – Уилка. Если данные

в группах по определенным показателям распределены нормально, то сравнить группы по этим показателям посредством критерия Стьюдента для независимых выборок (предварительно проверив однородность дисперсий в группах критерием Левеню с целью выбора варианта критерия Стьюдента). В противном случае (данные распределены не нормально) выполнить сравнение групп при помощи критерия Манна – Уитни.

в) Для категориальных показателей сравнить группы посредством критерия хи-квадрат Пирсона. Если предпосылки применения данного критерия не выполняются, то для сравнения применить точный критерий Фишера.

г) Сделать статистические выводы касательно исходной однородности групп по указанным переменным.

### 12.2.2. Анализ эффективности в группах

*а) Клинические параметры, выражаемые в балльной шкале (0 – 3 балла).*

Показатели описательной статистики для моментов времени  $T_{\text{визит 1}}$ ,  $T_{\text{визит 3}}$ ,  $T_{\text{визит 4}}$ ,  $T_{\text{визит 5}}$  и  $T_{\text{визит 6}}$ , а также разности  $(T_{\text{визит 3}} - T_{\text{визит 1}})$ ,  $(T_{\text{визит 4}} - T_{\text{визит 1}})$ ,  $(T_{\text{визит 5}} - T_{\text{визит 1}})$  и  $(T_{\text{визит 6}} - T_{\text{визит 1}})$  каждой группе (n, среднее, медиана, стандартное отклонение, минимальное и максимальное значения).

Оценить относительное изменение выраженности данных параметров в процентах по сравнению с исходным состоянием по формуле:

$$X(\%) = \frac{T_i - T_{\text{визит 1}}}{T_{\text{визит 1}}} \times 100\% \quad (4)$$

где  $T_i = T_{\text{визит 3}}$ ,  $T_{\text{визит 4}}$ ,  $T_{\text{визит 5}}$  и  $T_{\text{визит 6}}$ .

Представить динамику графически.

С целью оценки значимости динамики каждого параметра в группах выполнить двухфакторный дисперсионный анализ данных в каждой группе, основанный на смешанной модели (зависимая переменная – соответствующий параметр, факторы: «визит» – фиксированный (уровни:  $T_{\text{визит 1}}$ ,  $T_{\text{визит 3}}$ ,  $T_{\text{визит 4}}$ ,  $T_{\text{визит 5}}$  и  $T_{\text{визит 6}}$ ) и субъекты – случайный). Выполнить контрастный анализ, используя простые контрасты уровней фактора визит ( $T_{\text{визит 3}}$ ,  $T_{\text{визит 4}}$ ,  $T_{\text{визит 5}}$  и  $T_{\text{визит 6}}$ ) по сравнению с уровнем  $T_{\text{визит 1}}$ . Проверить нормальность распределения остатков посредством критерия Шапиро-Уилка. Если остатки не распределены нормально, то провести соответствующий анализ в рангах [10].

Для каждого клинического показателя создать дихотомическую переменную с категориями: «1 балл и менее» / «более 1 балла». Привести для этой переменной показатели описательной статистики (частота и доля в % для каждого визита).

*б) Уровень маркеров ВПГ-1, ВПГ-2 и ДНК ВПГ.*

Показатели описательной статистики для моментов времени  $T_{\text{визит 1}}$ ,  $T_{\text{визит 7}}$  и  $T_{\text{визит 8}}$ , а также разности  $(T_{\text{визит 7}} - T_{\text{визит 1}})$ ,  $(T_{\text{визит 8}} - T_{\text{визит 1}})$  и  $(T_{\text{визит 8}} - T_{\text{визит 7}})$  каждой группе (n, среднее, медиана, стандартное отклонение, минимальное и максимальное значения).

Оценить относительное изменение выраженности данных параметров в процентах по сравнению с исходным состоянием по формуле:

$$X(\%) = \frac{T_i - T_{\text{визит } 1}}{T_{\text{визит } 1}} \times 100\% \quad (5)$$

где  $T_i = T_{\text{визит } 7}$  и  $T_{\text{визит } 8}$ .

Представить динамику графически.

С целью оценки значимости динамики каждого параметра в группах выполнить двухфакторный дисперсионный анализ данных в каждой группе, основанный на смешанной модели (зависимая переменная – соответствующий параметр, факторы: «визит» – фиксированный (уровни:  $T_{\text{визит } 1}$ ,  $T_{\text{визит } 7}$  и  $T_{\text{визит } 8}$ ) и субъекты – случайный). Выполнить сравнение между визитами при помощи критерия множественных сравнений Тьюки. Проверить нормальность распределения остатков посредством критерия Шапиро-Уилка. Если остатки не распределены нормально, то провести соответствующий анализ в рангах [10].

Преобразовать численные значения исследуемых параметров в категориальные с категориями: «в норме» и «вне нормы». Привести для данных параметров показатели описательной статистики (частота и доля в %).

*в) Количество рецидивов, их длительность и тяжесть.*

Привести показатели описательной статистики: (частота и доля в % для категориальных параметров;  $n$ , среднее, медиана, стандартное отклонение, минимальное и максимальное значения для количественных параметров).

*г) Главная переменная эффективности.*

Показатели описательной статистики (частота и доля в %) в группах для момента времени  $T_{\text{визит } 6}$ .

### 12.2.3. Сравнение эффективности между группами

*а) Клинические параметры, выражаемые в балльной шкале (0 – 3 балла)*

Выполнить сравнение по разностям:  $(T_{\text{визит } 3} - T_{\text{визит } 1})$ ,  $(T_{\text{визит } 4} - T_{\text{визит } 1})$ ,  $(T_{\text{визит } 5} - T_{\text{визит } 1})$  и  $(T_{\text{визит } 6} - T_{\text{визит } 1})$ .

Если группы статистически значимо не различались по анализируемому показателю до лечения ( $T_{\text{визит } 1}$ ), то выполнить сравнение групп по указанным разностям, при помощи критерия Стьюдента для независимых выборок или критерия Манна – Уитни в зависимости от нормальности распределения этих разностей в группах (проверить критерием Шапиро – Уилка).

Если группы статистически значимо различались по анализируемому показателю до лечения ( $T_{\text{визит } 1}$ ), то выполнить сравнение при помощи ковариационного анализа по модели: зависимая переменная – разности анализируемого показателя для соответствующего визита, фактор «группа» – фиксированный (уровни: «основная» и «контрольная»), ковариата – значения соответствующего показателя на визите 1. Проверить нормальность распределения остатков КА. Если остатки не распределены нормально, то выполнить анализ в рангах.

*б) Уровень маркеров ВПГ-1, ВПГ-2 и ДНК ВПГ.*

Выполнить сравнение по разностям:  $(T_{\text{визит 7}} - T_{\text{визит 1}})$ ,  $(T_{\text{визит 8}} - T_{\text{визит 1}})$  и  $(T_{\text{визит 8}} - T_{\text{визит 7}})$ .

Если группы статистически значимо не различались по анализируемому показателю до лечения ( $T_{\text{визит 1}}$ ), то выполнить сравнение групп по указанным разностям, при помощи критерия Стьюдента для независимых выборок или критерия Манна – Уитни в зависимости от нормальности распределения этих разностей в группах (проверить критерием Шапиро – Уилка).

Если группы статистически значимо различались по анализируемому показателю до лечения ( $T_{\text{визит 1}}$ ), то выполнить сравнение при помощи ковариационного анализа по модели: зависимая переменная – разности анализируемого показателя для соответствующего визита, фактор «группа» – фиксированный (уровни: «основная» и «контрольная», ковариата – значения соответствующего показателя на визите 1. Проверить нормальность распределения остатков КА. Если остатки не распределены нормально, то выполнить анализ в рангах.

*в) Количество рецидивов, их длительность и тяжесть.*

Количественные параметры сравнить при помощи критерия Стьюдента для независимых выборок или критерия Манна – Уитни в зависимости от нормальности распределения их значений в группах (проверить критерием Шапиро – Уилка).

Категориальные параметры сравнить при помощи критерия хи-квадрат Пирсона или точного критерия Фишера.

*г) Главная переменная эффективности.*

Выполнить сравнение между группами по этой переменной при помощи критерия хи-квадрат Пирсона с поправкой Йетса или точного критерия Фишера в зависимости от выполнения предпосылок анализа. Построить 95% ДИ для разности долей положительных результатов (препарат эффективен) в группах.

#### **12.2.4. Анализ переносимости**

*а) Результаты лабораторных исследований (показатели общего анализа крови, биохимического анализа крови, анализа мочи).*

Привести показатели описательной статистики для каждого лабораторного показателя в моменты времени  $T_{\text{до лечения}}$  и  $T_{\text{после лечения}}$ , а также для разности  $T_{\text{после}} - T_{\text{до}}$ . Проверить нормальность распределения разностей  $T_{\text{после}} - T_{\text{до}}$  в каждой группе. Если данные распределены нормально, то для оценки значимости различий «до» и «после» применить парный критерий Стьюдента. В противном случае применить критерий знаковых рангов Уилкоксона.

Преобразовать переменные, измеряемые в непрерывной шкале, в категориальные с двумя категориями: «в норме», «вне нормы». Выполнить анализ преобразованных переменных методами описательной статистики (привести частоту и долю в % каждой категории в каждой группе).

Сделать статистические выводы.

*б) Результаты измерения ЧСС и АД, температуры тела.*

Показатели описательной статистики (n, среднее арифметическое, медиана, стандартное отклонение, минимальное и максимальное значе-



ния) для каждой группы и визита в соответствии со схемой обследования пациенток.

в) Данные о ПЯ/ПР.

Показатели описательной статистики (частота и доля в процентах для каждой группы).

г) Переменная общей переносимости.

Показатели описательной статистики (частота и доля в процентах для каждой группы).

#### **12.2.5. Уровни значимости**

Уровень значимости для критерия Шапиро-Уилка взять равным 0,01, а для остальных критериев – 0,05. В случае множественных сравнений применить метод Бонферрони.

### **12.3. Вывод об эффективности**

Вывод об эффективности испытываемого препарата следует делать с учетом доверительных интервалов. Для этого полученные в подразделе 12.1.2 (а и в), границы 95% доверительного интервала для разности долей положительных результатов в основной и контрольной группах необходимо сравнить с границей зоны эффективности (-20%). Если нижняя граница доверительного интервала будет больше нижней границы зоны эффективности, то будет считаться, что испытываемый препарат (Протефлазид<sup>®</sup> (суппозитории), производства ООО «Фармекс Групп») не уступает по эффективности референтному препарату (Протефлазид<sup>®</sup> (капли), в виде вагинальных тампонов с раствором препарата, производства ПАО «Фитофарм») при лечении пациенток с урогенитальной вирусно-бактериальной инфекцией.

## **12.4. Испытуемые, включаемые в анализ, и составление отчета**

### **12.4.1. Работа с данными**

Работа с данными должна осуществляться согласно базовым принципам управления данными с целью обеспечения их целостности и валидности. Для этого ввод данных должен быть осуществлен в предварительно спроектированные электронные таблицы EXCEL используя принцип «двойного ввода» и последующей перекрестной валидации.

### **12.4.2. Данные, включаемые в анализ**

В анализ эффективности включаются пациентки, принявшие полный курс лечения исследуемым препаратом. Пациентки, у которых были допущены какие-либо нарушения требований данного протокола (критерии включения/исключения, схема лечения, назначение не рекомендованной сопутствующей терапии и др.) также не включаются в анализ эффективности исследуемого препарата. В отчете указывается причина выбывания пациентки из исследования.

### **12.4.3. Составление отчета**

По результатам клинического исследования исследователем составляется отчет. Отчет должен содержать полную информацию о проведенном исследовании, включающую: описание исследования, описание рандомиза-

ции, обоснование размера выборки, количество и характеристику пациентов, описание используемых методов, схему лечения, результаты наблюдения, оценку эффективности, результаты статистического анализа данных, оценку терапевтической эквивалентности; выводы и рекомендации. Данные клинических и лабораторных исследований должны быть обработаны в соответствии с планом статистического анализа, изложенном в разделе 11, и представлены в отчете в форме таблиц или статистических графиков (диаграмм), если они уместны. Отчет должен содержать информацию о побочных реакциях (характер, степень выраженности, продолжительность), описании мероприятий, которые потребовались для их ликвидации и порядка сообщения о нежелательных реакциях.

### **13. ПОПРАВКИ К ПРОТОКОЛУ**

Любые изменения плана исследования оформляются в виде поправок или дополнений к протоколу и в письменном виде предоставляются в ГЭЦ МЗ Украины и Комиссию по вопросам этики при лечебном учреждении. Дополнения или поправки подписываются заказчиком и исполнителем, датируются и прилагаются к протоколу. Поправок и дополнений к протоколу не было.

### **14. ОБЯЗАННОСТИ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ**

Исследователь, проводивший данное исследование, ознакомился с действующим законодательством, Хельсинской декларацией, принципами GCP и работать в соответствии с ними. Исследователь, проводивший данное исследование строго соблюдал условия протокола клинического исследования. Исследователь отвечает за правильность и своевременность их внесения в Индивидуальные регистрационные формы пациенток. Исследователь отвечает за качество полученных в процессе исследования данных.

До начала исследования исследователь должен сформировать файл документов, включающий:

1. Протокол клинического исследования.
2. Брошюра исследователя.
3. Индивидуальные регистрационные формы.
4. Информацию для пациента.
5. Формы информированного согласия.
6. Заключение ГЭЦ МЗ Украины относительно возможности проведения клинического исследования.
7. Договор между сторонами (исследователем и Спонсором).
8. Заключение Комиссии по вопросам этики при ЛПУ о возможности проведения клинического исследования.
9. Копия приказа о создании Комиссии по вопросам этики при ЛПУ с указанием состава комиссии.
10. Автобиографии исследователей (CV) и/или другие документы, подтверждающие их квалификацию.

11. Нормальные значения / границы норм для клинических/лабораторных/инструментальных тестов/исследований, предусмотренных протоколом клинического исследования.
12. Документы, подтверждающие сертификацию, или аккредитацию, или внутренний и/или внешний методологический контроль лабораторного оборудования, другие методы верификации.
13. Акт передачи исследуемых препаратов.
14. Рандомизационные конверты.
15. Инструкцию по медицинскому применению препарата.
16. Копию договора о страховании.
17. Журнал учета исследуемых препаратов.
18. Отчет монитора о стартовом визите.

Исследователь обязан известить Спонсора о включении первого испытуемого в исследование и завершении набора пациентов в течение 10 дней.

## **15. ВЕДЕНИЕ ДОКУМЕНТАЦИИ**

Вся документация, связанная с исследованием, а также информация, касающаяся пациенток, принимающих в нем участие, является строго конфиденциальной.

В отчете и документах исследования использованы только инициалы и идентификационные номера пациенток, принимающих участие в исследовании.

Все данные обследования пациенток вносились в Индивидуальную регистрационную форму больного и историю болезни. Исправления, вносимые в Индивидуальную регистрационную форму больного не должны закрывать первоначальную запись.

Исследователь, непосредственно проводящий исследование, вел карту (журнал) учета исследуемого препарата.

Все записи и документация, касающаяся клинического исследования, в том числе Индивидуальные регистрационные формы, информированные согласия больных на участие в исследованиях, списки пациенток и истории болезни сохраняются в архиве клинического учреждения, в котором проводится исследование в течение 15 лет.

Публикации о результатах данного исследования возможны только с письменного разрешения Спонсора.

## **16. КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ПРОВЕДЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ**

В процессе исследования возможен контроль качества проведения данного исследования со стороны уполномоченных государственных инстанций – клинический аудит.

Во время клинического аудита проводится проверка наличия комплекта документов в файле Исследователя, выполнения исследования в соответст-

вии с протоколом, правильность заполнения Индивидуальных регистрационных форм и соответствие записей первичным документам, условий хранения исследуемого препарата и др.

При проведении клинического аудита со стороны уполномоченных инстанций, исследователь должен обеспечить проверяющим лицам прямой доступ к материалам клинического исследования (первичной документации, Индивидуальным регистрационным формам и др. материалам).

В случае нарушений условий протокола, этических норм проведения клинического исследования или выяснения фактов, которые ставят под сомнение достоверность полученных данных, ГЭЦ МЗ Украины может временно или полностью остановить исследование. О своем решении и причине его принятия, ГЭЦ МЗ Украины ставит в известность Спонсора, Комиссию по вопросам этики при ЛПУ и Ответственного исследователя.

## **17. РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

### **17.1. Исходная характеристика испытуемых**

#### **17.1.1. Исходное распределение по возрасту и данным анамнеза**

В исследовании приняли участие 70 женщин, которые дали письменное согласие на участие в исследовании и соответствовали критериям отбора. Все испытуемые находились на стационарном лечении в клинике кафедры акушерства и гинекологии №3 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца на базе дневного стационара Киевского городского клинического родильного дома №3. Все испытуемые прошли обследование, предусмотренное на скрининговом визите и были включены в исходный анализ.

В клиническое исследование были включены женщины в возрасте от 18 до 51 года. Средний возраст испытуемых составил 27,6 года в основной группе, и 27,7 года в контрольной группе. Анализ групп по возрасту методами описательной статистики приведен в **таблице 5**. Для оценки однородности групп по возрасту была выполнена проверка гипотезы о нормальности распределения соответствующих данных в каждой группе при помощи критерия Шапиро-Уилка (см. **табл. А.2 приложения А**). В соответствии с результатами этой проверки, данные для показателя «Возраст» не распределены нормально в обеих группах, поэтому для сравнения групп по возрасту применен критерий Манна - Уитни при уровне значимости 0,05. Результаты сравнения приведены в **таблице 6**.

**Таблица 5 – Анализ групп по возрасту методами описательной статистики**

Параметр	Группа	N	Среднее арифм.	Медиана	Стд. отклонение	Мин.	Макс.
----------	--------	---	----------------	---------	-----------------	------	-------

Возраст	Основная	35	27,6	26	7,085	19	47
	Контрольная	35	27,7	26	7,789	18	51

**Таблица 6 –Результаты сравнения групп по возрасту с использованием критерия Манна – Уитни**

Показатель	U Манна-Уитни	Wilcoxon W	Z-статистика	р-значение (двустороннее)	Однородность групп*
Возраст	609,000	1239,000	-0,041	0,967	Однородны
*Вывод сделан при уровне значимости 0,05					

**Вывод.** Основываясь на результатах сравнения групп по возрасту (табл. 6) можно сделать вывод о том, что исследуемые группы были сформированы статистически однородными по этому показателю.

Также на этапе скрининга оценивали данные гинекологического анамнеза. Распределение испытуемых по показателям гинекологического анамнеза представлено в табл.7.

**Таблица 7–Распределение испытуемых по показателям гинекологического анамнеза**

Показатель	Основная группа n=35		Контрольная группа n=35		Значимость различий*
	абс.	%	абс.	%	
Роды	10	28,6	14	40,0	0,4500
Аборты	15	42,9	12	34,3	0,6234
Невынашивание беременности	9	25,7	7	20,0	0,7759
Нарушение менструального цикла	2	5,7	1	2,9	1,000
* Оценка выполнена при помощи критерия хи-квадрат с поправкой на непрерывность Йетса в комбинации с точным критерием Фишера					

Как видно из данных таблицы в гинекологическом анамнезе преобладали аборты, невынашивание беременности, нарушения менструального цикла. Статистически значимых различий в выявленной патологии среди обследованных групп не выявлено.

Среди сопутствующих заболеваний преобладали заболевания дыхательной и пищеварительной системы. Данные распределения больных по частоте встречаемости сопутствующих заболеваний представлены в табл.8.

**Таблица 8–Распределение пациенток по частоте встречаемости сопутствующих заболеваний**

Сопутствующие заболевания в анамнезе	Основная группа n=35		Контрольная группа n=35		Значимость различий
	абс.	%	абс.	%	
Хронический гастрит, Гастродуоденит	-	-	2	5,7	0,7524
Хронический бронхит, трахеобронхит, синусит	1	2,9	1	2,9	0,6733

Из анамнеза установлено, что пациентки обеих групп страдают хроническим гастритом, гастродуоденитом, хроническим бронхитом, трахеобронхитом, синуситом. Значимых различий в частоте выявленной патологии не выявлено.

**Вывод:** группы были сформированы статистически однородными по показателям гинекологического анамнеза и частоте встречаемости сопутствующих заболеваний.

### 17.1.2. Исходные данные бактериологического исследования материала из цервикального канала, уретры и влагалища

На этапе скрининга производили лабораторное исследование – культуральное и микроскопическое исследование материала, взятого из уретры, влагалища, цервикального канала. Производилось микроскопическое изучение нативного препарата; микроскопическое изучение препарата, окрашенного по Граму; бактериологическое изучение посевов в питательных средах. Результаты микробиологического исследования представлены в табл. 9. Распределение женщин по степени чистоты влагалища представлено в табл. 10.

**Таблица 9–Результаты микробиологического исследования на этапе скрининга**

Выявленная микрофлора	Основная группа n=35		Контрольная группа n=35	
	абс.	%	абс.	%
Грибковая микрофлора	0	0,0	0	0,0
<i>N. gonorrhoeae</i>	0	0,0	0	0,0
<i>Trichomonas vaginalis</i>	0	0,0	0	0,0
<i>Ureaplasma urealiticum</i>	0	0,0	0	0,0
<i>Chlamydia trachomatis</i>	35	100,0	35	100,0

**Таблица 10– Исходное распределение испытуемых по степени чистоты влагалища**

Степень чистоты влагалища	Основная группа n=35		Контрольная группа n=35	
	абс.	%	абс.	%
I	0	0,0	0	0,0
II	0	0,0	0	0,0
III	35	100,0	35	100,0
IV	0	0,0	0	0,0

Данные приведенные в таблице свидетельствуют о том, что у всех включенных в исследование женщин была выявлена *Chlamydia trachomatis* при микробиологическом исследовании, степень чистоты влагалища у испытуемых обеих групп соответствовала III.

### 17.1.3. Данные исходной оценки показателей местного иммунитета

Согласно протоколу исследования на этапе скрининга производили оценку показателей местного иммунитета (секреторный Ig A, лизоцим, C<sub>3</sub> компонент комплемента). Результаты анализа исходной однородности групп по данным оценки показателей местного иммунитета методами описательной статистики приведены в табл. 11.

**Таблица 11– Исходные данные иммунологического обследования**

Показатель	Группа	N	Среднее арифм.	Медиана	Станд. откл.	Мин	Макс
Секреторный Ig A	Основная	35	1641,9	1402,68	1034,820	165,02	5547,32
	Контрольная	35	1661,6	1466,96	1257,978	313,43	7341,69
Лизоцим	Основная	35	26,7	16,84	21,228	8,88	98,36
	Контрольная	35	25,1	19,51	15,115	4,83	63,19
C <sub>3</sub> компонент комплемента	Основная	35	24,7	14,76	21,426	8,42	99,03
	Контрольная	35	23,5	15,91	20,379	4,58	98,11

Для оценки однородности групп по показателям иммунологического обследования была выполнена проверка гипотезы о нормальности распределения соответствующих данных в каждой группе при помощи критерия Шапиро-Уилка (см. табл. А.3 приложения А).

В соответствии с результатами этой проверки, данные для показателей иммунологического обследования не распределены нормально в обеих группах, поэтому для сравнения групп по этим показателям применен критерий Манна - Уитни при уровне значимости 0,05. Результаты сравнения приведены в таблице 12.

**Таблица 12– Сравнение групп по показателям местного иммунитета при помощи критерия Манна - Уитни**

Показатель	U Манна-Уитни	Wilcoxon W	Z-статистика	p-значение (двустороннее)	Однородность групп*
Секреторный Ig A	604,000	1234,000	-0,100	0,920	Однородны
Лизоцим	566,500	1196,500	-0,541	0,589	Однородны
C <sub>3</sub> компонент комплемента	558,500	1188,500	-0,634	0,526	Однородны
*Вывод сделан при уровне значимости 0,05					

**Вывод:** исследуемые группы были сформированы статистически однородными по показателям местного иммунитета.

#### 17.1.4. Данные исходной оценки маркеров герпетической и хламидийной инфекции

В соответствии с протоколом на этапе скрининга производили оценку уровня серологических маркеров ВПГ (Ig G, Ig M) с использованием иммуноферментного анализа, а также выявление хламидийной ДНК и ДНК ВПГ в мазках-соскобах из эпителия слизистой влагалища/шейки матки методом ПЦР. Результаты анализа исходной однородности групп по данным оценки маркеров герпетической и хламидийной инфекции методами описательной статистики приведены в табл. 13.

**Таблица 13– Исходные данные оценки маркеров герпетической и хламидийной инфекции**

Показатель	Группа	N	Среднее арифм.	Медиана	Станд. откл.	Мин	Макс
Уровень Ig G ВПГ	Основная	35	7,73	9,83	3,789	1,70	11,39
	Контрольная	35	7,93	9,07	3,433	1,42	11,52
Уровень Ig M ВПГ	Основная	35	3,56	3,1	1,393	1,3	7,5
	Контрольная	35	4,01	3,4	2,247	1,2	9,8
Хламидийная ДНК	Основная	35	35 (100,0%)				
	Контрольная	35	35 (100,0%)				
ДНК ВПГ	Основная	35	I – тип 35 (100,0%)				
	Контрольная	35	I – тип 35 (100,0%)				

Для оценки однородности групп по оценке маркеров герпетической и хламидийной инфекции была выполнена проверка гипотезы о нормальности распределения соответствующих данных в каждой группе при помощи критерия Шапиро-Уилка (см. табл. А.4 приложения А).

В соответствии с результатами этой проверки, данные оценки маркеров герпетической и хламидийной инфекции не распределены нормально в обеих группах, поэтому для сравнения групп по этим показателям применен критерий Манна - Уитни при уровне значимости 0,05. Результаты сравнения приведены в таблице 14.

**Таблица 14– Сравнение групп по оценке маркеров герпетической и хламидийной инфекции при помощи критерия Манна - Уитни**

Показатель	U Манна-Уитни	Wilcoxon W	Z-статистика	p-значение (двустороннее)	Однородность групп*
Уровень Ig G ВПГ	608,500	1238,500	-0,047	0,963	Однородны
Уровень Ig M ВПГ	577,500	1207,500	-0,412	0,680	Однородны

\*Вывод сделан при уровне значимости 0,05

**Вывод:** исследуемые группы были сформированы статистически однородными по оценке маркеров герпетической и хламидийной инфекции.



### 17.1.5. Данные объективного обследования на этапе скрининга

До начала клинического исследования производили объективное обследование с оценкой ЧСС, АД и температуры тела. Анализ исходного состояния пациенток по данным физикального обследования (ЧСС, АД, температура тела) с использованием методов описательной статистики приведен в табл.15.

**Таблица 15–Анализ исходной однородности групп по данным объективного осмотра**

Показатель	Группа	N	Среднее арифм.	Медиана	Станд. откл.	Мин	Макс
ЧСС	Основная	35	76,29	76	3,699	72	82
	Контрольная	35	75,20	76	3,402	72	82
САД	Основная	35	112,29	115	5,194	100	120
	Контрольная	35	111,43	110	2,593	110	120
ДАД	Основная	35	69,29	70	6,658	60	80
	Контрольная	35	70,86	70	6,472	60	80
t тела	Основная	35	36,68	36,6	0,112	36,6	36,9
	Контрольная	35	36,67	36,7	0,080	36,6	36,9

С целью выбора критерия для сравнения групп по результатам измерения гемодинамических показателей была выполнена проверка нормальности распределения данных в каждой группе посредством критерия Шапиро-Уилка при уровне значимости 0,01. Результаты данной проверки приведены в табл. А.5 Приложения А. Согласно результатам, представленным в табл. А.5 Приложения А, для сравнения групп по результатам измерения гемодинамических показателей необходимо применить критерий Манна – Уитни т.к. данные в группах не распределены нормально. Результаты применения критерия Манна – Уитни приведены в табл.16.

**Таблица 16–Результаты сравнения групп по результатам измерения гемодинамических показателей до лечения**

Показатель	U Манна-Уитни	Wilcoxon W	Z-статистика	p-значение (двустороннее)	Однородность групп*
ЧСС	508,500	1138,500	-1,284	0,199	Однородны
t тела	609,500	1239,500	-0,039	0,969	Однородны
САД	439,000	1169,000	-1,263	0,124	Однородны
ДАД	558,500	1188,500	-0,674	0,500	Однородны

\*Вывод сделан при уровне значимости 0,05

**Вывод.** Согласно данным, приведенным в табл. 16, группы были статистически неразличимы по результатам измерения гемодинамических показателей.

Во время исходного обследования у пациенток основной и контрольной групп не было выявлено патологических изменений при аускультации сердца и легких, пальпации и перкуссии живота. Изменение аускультативной

картины при выслушивании сердца и легких также было выявлено. Живот при пальпации был мягкий, безболезненный у всех испытуемых. Данные объективного осмотра свидетельствовали об отсутствии обострения хронических заболеваний, препятствующих участию испытуемых в исследовании. Кожные покровы и видимые слизистые чистые, обычной окраски. Периферические отеки не определялись ни в одном из случаев.

#### 17.1.6. Данные лабораторного исследования на этапе скрининга

На этапе скрининга был проведен лабораторный анализ крови и мочи. Все лабораторные показатели в обеих группах находились в пределах нормы. Результаты общего анализа крови приведены в табл.17, биохимического анализа крови в табл.18, общего анализа мочи – в табл.19.

**Таблица 17–Показатели описательной статистики для параметров общего анализа крови на этапе скрининга**

Показатель	Группа	Статистические показатели					
		N	Среднее арифм.	Медиана	Станд отклон.	Мин.	Макс.
Эритроциты, $\times 10^{12}$ /л	Основная	35	4,50	4,5	0,267	3,7	4,9
	Контрольная	35	4,44	4,5	0,422	2,8	5,1
Гемоглобин, г/л	Основная	35	136,77	137	9,114	110	157
	Контрольная	35	135,89	137	10,541	90	151
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	Основная	35	6,37	6,2	1,230	4,1	9,1
	Контрольная	35	6,30	6,2	1,301	3,5	8,4
Нейтрофилы, %	Основная	35	64,20	64	4,227	54	76
	Контрольная	35	66,14	66	5,018	58	75
Эозинофилы, %	Основная	35	1,66	2	0,684	1	3
	Контрольная	35	1,77	2	1,003	0	4
Базофилы, %	Основная	35	0,26	0	0,443	0	1
	Контрольная	35	0,29	0	0,519	0	2
Лимфоциты, %	Основная	35	27,17	27	3,877	19	34
	Контрольная	35	26,34	27	5,006	19	34
Моноциты, %	Основная	35	6,71	7	1,775	2	10
	Контрольная	35	6,51	7	2,254	3	10
СОЭ, мм/ч	Основная	35	7,89	8	1,323	2	10
	Контрольная	35	7,74	8	2,571	1	10

**Таблица 18–Показатели описательной статистики для параметров биохимического анализа крови на этапе скрининга**

Показатель	Группа	Статистические показатели					
		N	Среднее арифм.	Медиана	Станд отклон.	Мин.	Макс.
АлАТ, мкмоль/л'ч	Основная	35	25,97	28	7,180	16	38

	Контрольная	35	25,46	30	5,209	16	30
АсАТ, мкмоль/л'ч	Основная	35	20,09	20	4,591	14	29
	Контрольная	35	17,57	17	2,736	14	25
Креатинин, ммоль/л	Основная	35	0,046	0,052	0,012	0,021	0,085
	Контрольная	35	0,053	0,050	0,013	0,025	0,100
Глюкоза, ммоль/л	Основная	35	4,43	4,2	0,854	2,2	7,0
	Контрольная	35	5,05	4,8	1,024	3,3	8,0
Билирубин общий, мкмоль/л	Основная	35	11,82	12	2,526	4	16
	Контрольная	35	11,93	12	3,038	8	21

**Таблица 19–Показатели описательной статистики для параметров анализа мочи на этапе скрининга**

Показатель	Группа	Статистические показатели					
		N	Среднее арифм.	Медиана	Станд отклон.	Мин.	Макс.
Уд. вес, г/л	Основная	35	1014,43	1015	3,475	1010	1020
	Контрольная	35	1014,26	1015	3,830	1010	1023
рН, ед	Основная	35	5,60	5,6	0,429	5,0	7,0
	Контрольная	35	5,69	5,7	0,381	5,0	6,4
Белок	Основная	35	-				
	Контрольная	35	-				
Лейкоциты	Основная	35	1-3				
	Контрольная	35	1-3				
Эритроциты	Основная	35	-				
	Контрольная	35	-				
Цилиндры	Основная	35	-				
	Контрольная	35	-				
Эпителиальные клетки	Основная	35	0-1				
	Контрольная	35	0-1				
Глюкоза	Основная	35	-				
	Контрольная	35	-				
Соли	Основная	35	-				
	Контрольная	35	-				

Таким образом, в клиническое исследование были включены две группы испытуемых по 35 женщин урогенитальной вирусно-бактериальной инфекцией (вирус простого герпеса и хламидиоз), отвечающих критериям отбора в соответствии с протоколом. Группы испытуемых были сопоставимы по основным изучаемым показателям.

### **17.2. Данные, полученные в ходе лечения исследуемыми препаратами**

Из включенных в исследование 70 испытуемых полный курс терапии в течение 10 дней получили все испытуемые. Из исследования не было исклю-

чено ни одной пациентки. Пропущенных визитов не было ни у одной из пациенток ни в одной из групп. Таким образом, в анализ эффективности были включены 70 пациенток, в анализ переносимости – 70 пациенток.

### 17.2.1. Оценка эффективности терапии по динамике уровня серологических маркеров ВПГ (Ig G, Ig M) и выявлению хламидийной ДНК и ДНК ВПГ в мазках-соскобах из эпителия слизистой влагалища/шейки матки.

По окончании курса лечения и через 4 недели после завершения курса лечения повторно производилось выявление хламидийной ДНК и ДНК ВПГ в мазках-соскобах из эпителия слизистой влагалища/шейки матки, а также определение маркеров ВПГ (Ig G, Ig M). Данные оценки Ig G, Ig M ВПГ в динамике в группах методами описательной статистики (n, среднее арифметическое, медиана, стандартное отклонение, минимум и максимум) приведены в табл. 20-21.

**Таблица 20–Данные оценки уровня Ig G ВПГ в динамике методами описательной статистики**

Этап исследования	Группа	Статистические показатели					
		N	Среднее арифм.	Медиана	Станд. отклон.	Мин.	Макс.
Т визит 2	Основная	35	7,73	9,83	3,789	1,70	11,39
	Контрольная	35	7,93	9,07	3,433	1,42	11,52
Т визит 6	Основная	35	9,20	11,24	3,700	3,11	12,80
	Контрольная	35	9,36	10,48	3,430	2,83	12,93
Т визит 7	Основная	35	9,84	11,48	3,592	3,83	13,52
	Контрольная	35	9,44	10,01	3,605	1,83	13,55

**Таблица 21–Данные оценки уровня Ig M ВПГ в динамике методами описательной статистики**

Этап исследования	Группа	Статистические показатели					
		N	Среднее арифм.	Медиана	Станд. отклон.	Мин.	Макс.
Т визит 2	Основная	35	3,56	3,1	1,393	1,3	7,5
	Контрольная	35	4,01	3,4	2,247	1,2	9,8
Т визит 6	Основная	35	0,00	0	0,000	0	0
	Контрольная	35	0,11	0	0,463	0	2,2
Т визит 7	Основная	35	0,04	0	0,254	0	1,5
	Контрольная	35	0,13	0	0,443	0	1,8

Для анализа динамики показателей уровня серологических маркеров ВПГ в каждой группе выполнялся двухфакторный дисперсионный анализ (ДА) по смешанной модели: фактор «Визит» – фиксированный (уровни: Визит 2, Визит 6, Визит 7); фактор «Субъекты» – случайный. Результаты ДА приведены в табл. 22-23.

Проверка нормальности распределения остатков ДА выполнена при помощи критерия Шапиро-Уилка (табл.А.6 Приложения А). Поскольку остатки ДА распределены нормально, то анализ в рангах не требуется.

Для оценки величины и значимости различий между визитами, выполнен контрастный анализ с использованием уровней фактора *время* (уровень Визит 2 –референтный). Результаты контрастного анализа представлены в табл.24-25.

**Таблица 22– Основные результаты дисперсионного анализа показателей серологических маркеров ВПГ в основной группе**

Зависимая переменная	Фактор	Сумма квадратов	Число ст. своб.	Средний квадрат	F	Знач.
Ig GBПГ	Визит	81,773	2	40,887	150,936	0,000
	Пациенты	1373,682	34	40,402	149,148	0,000
Ig MBПГ	Визит	291,729	2	145,864	209,737	0,000
	Пациенты	20,860	34	0,614	0,882	0,649

**Таблица 23– Основные результаты дисперсионного анализа показателей серологических маркеров ВПГ в контрольной группе**

Зависимая переменная	Фактор	Сумма квадратов	Число ст. своб.	Средний квадрат	F	Знач.
Ig GBПГ	Визит	50,690	2	25,345	22,249	0,000
	Пациенты	1164,940	34	34,263	30,077	0,000
Ig MBПГ	Визит	352,442	2	176,221	98,881	0,000
	Пациенты	64,422	34	1,895	1,063	0,406

**Таблица 24– Результаты контрастного анализа показателей серологических маркеров ВПГ в основной группе**

Показатель	Контрасты	Оцененный контраст	Станд. ошибка	p-знач.*
Ig GBПГ	Визит 6 – Визит 2	1,472	0,124	0,000
	Визит 7 – Визит 2	2,107		0,000
Ig MBПГ	Визит 6 – Визит 2	-3,557	0,199	0,000
	Визит 7 – Визит 2	-3,514		0,000

**Таблица 25– Результаты контрастного анализа показателей серологических маркеров ВПГ в контрольной группе**

Показатель	Контрасты	Оцененный контраст	Станд. ошибка	p-знач.*
Ig GBПГ	Визит 6 – Визит 2	1,432	0,255	0,000
	Визит 7 – Визит 2	1,512		0,000
Ig MBПГ	Визит 6 – Визит 2	-3,897	0,319	0,000
	Визит 7 – Визит 2	-3,876		0,000

**Вывод:** на основании проведенного анализа можно сделать вывод о значимом снижении уровня серологических маркеров Ig МВПГ и повышения уровня Ig GBПГ в обеих группах.

Также оценивали долю испытуемых в каждой из групп, у которых при двукратном лабораторном контроле в материале, взятом из очага поражения не определялась ДНК *Chlamydia trachomatis* (табл.26).

**Таблица 26 – Распределение испытуемых по данным выявления хламидийной ДНК в мазках-соскобах из эпителия слизистой влагалища/шейки матки**

ДНК <i>Chlamydia trachomatis</i>	Основная группа n=35		Контрольная группа n=35	
	абс.	%	абс.	%
Не выявлена	34	97,1	33	94,3
Выявлена	1	2,9	2	5,7

Вновь выявленные хламидийные ДНК при последнем обследовании пациенток, после четырех недельного наблюдения (1 в основной группе, 2 в контрольной) может свидетельствовать о повторном их инфицировании.

Кроме этого, оценивали количество испытуемых, у которых при двукратном лабораторном контроле в материале, взятом из очага поражения не определялась ДНК ВПГ (табл.27).

**Таблица 27 – Распределение испытуемых по данным выявления ДНК ВПГ в мазках-соскобах из эпителия слизистой влагалища/шейки матки**

ДНК ВПГ	Основная группа n=35		Контрольная группа n=35	
	абс.	%	абс.	%
Есть	35	100,0	35	100,0
Нет	0	0,0	0	0,0

Данные приведенные в таблице свидетельствуют о том, что у всех обследованных женщин обеих групп до лечения в мазках-соскобах из эпителия шейки матки выявлены ДНК ВПГ (что соответствует критериям отбора).

**Вывод:** к моменту окончания курса лечения не было выявлено ДНК ВПГ ни в одном из случаев, по окончании 4-х недельного периода наблюдения хламидийная ДНК определялась у трех испытуемых.

### 17.2.2. Оценка эффективности терапии по динамике показателей местного иммунитета

По окончании курса лечения и через 4 недели после завершения курса лечения повторно производилось определение показателей местного иммунитета (секреторный Ig А, лизоцим, С<sub>3</sub> компонент комплемента). Данные оценки показателей местного иммунитета в динамике методами описательной

статистики (n, среднее арифметическое, медиана, стандартное отклонение, минимум и максимум) приведены в табл.28-30.

**Таблица 28–Данные оценки уровня секреторного Ig A в динамике методами описательной статистики**

Этап исследования	Группа	Статистические показатели					
		N	Среднее арифм.	Медиана	Станд. отклон.	Мин.	Макс.
Т визит 2	Основная	35	1641,9	1402,68	1034,820	165,02	5547,32
	Контрольная	35	1661,6	1466,96	1257,978	313,43	7341,69
Т визит 6	Основная	35	2154,2	2083,42	560,259	1106,58	3909,78
	Контрольная	35	2058,9	2106,17	418,937	1050,13	2843,45
Т визит 7	Основная	35	2859,3	2305,6	3585,504	1792,85	23436,63
	Контрольная	35	2837,0	2321,16	3302,297	1587,89	21769,80

**Таблица 29–Данные оценки уровня лизоцима в динамике методами описательной статистики**

Этап исследования	Группа	Статистические показатели					
		N	Среднее арифм.	Медиана	Станд. отклон.	Мин.	Макс.
Т визит 2	Основная	35	26,7	16,84	21,228	8,88	98,36
	Контрольная	35	25,1	19,51	15,115	4,83	63,19
Т визит 6	Основная	35	48,2	40,26	27,300	18,63	158,12
	Контрольная	35	42,9	45,93	21,146	13,86	96,81
Т визит 7	Основная	35	39,0	38,29	17,331	12,74	86,92
	Контрольная	35	36,2	35,36	13,086	12,92	70,78

**Таблица 30–Данные оценки уровня  $C_3$  компонента комплемента в динамике методами описательной статистики**

Этап исследования	Группа	Статистические показатели					
		N	Среднее арифм.	Медиана	Станд. отклон.	Мин.	Макс.
Т визит 2	Основная	35	24,7	14,76	21,426	8,42	99,03
	Контрольная	35	23,5	15,91	20,379	4,58	98,11
Т визит 6	Основная	35	33,0	24,73	21,517	13,02	94,30
	Контрольная	35	27,8	21,29	12,795	12,41	69,80
Т визит 7	Основная	35	24,5	21,39	8,525	11,73	50,64
	Контрольная	35	22,4	20,39	9,248	12,57	62,43

Для анализа динамики показателей местного иммунитета в каждой группе выполнялся двухфакторный дисперсионный анализ (ДА) по смешанной модели: фактор «Визит» – фиксированный (уровни: Визит 2, Визит 6, Визит 7); фактор «Субъекты» – случайный. Результаты ДА приведены в табл.31-32.

Проверка нормальности распределения остатков ДА выполнена при помощи критерия Шапиро-Уилка (**табл.А.7 Приложения А**). Поскольку остатки ДА распределены нормально, то анализ в рангах не требуется.

Для оценки величины и значимости различий между визитами, выполнен контрастный анализ с использованием уровней фактора *время* (уровень Визит 2 –референтный). Результаты контрастного анализа представлены в **табл.33-34**.

**Таблица 31– Основные результаты дисперсионного анализа показателей местного иммунитета в основной группе**

Зависимая переменная	Фактор	Сумма квадратов	Число ст. своб.	Средний квадрат	F	Знач.
Ig A	Визит	26149645,4 48	2	13074822, 724	3,730	0,000
	Пациенты	158472987, 799	34	4660970,2 29	0,973	0,523
Лизоцим	Визит	8136,626	2	4068,313	7,057	0,002
	Пациенты	11673,770	34	343,346	0,596	0,950
С <sub>3</sub> компонент-комплемента	Визит	1641,936	2	820,968	2,710	0,074
	Пациенты	13218,406	34	388,777	1,283	0,190

**Таблица 32– Основные результаты дисперсионного анализа показателей местного иммунитета в контрольной группе**

Зависимая переменная	Фактор	Сумма квадратов	Число ст. своб.	Средний квадрат	F	Знач.
Ig A	Визит	25022426,63 9	2	12511213,32 0	3,975	0,00 0
	Пациенты	144555149,9 14	34	4251622,056	1,011	0,47 2
Лизоцим	Визит	5621,965	2	2810,982	10,75 1	0,00 0
	Пациенты	11015,606	34	323,988	1,239	0,22 4
С <sub>3</sub> компонентком-племент	Визит	578,497	2	289,249	1,180	0,31 4
	Пациенты	5919,634	34	174,107	0,710	0,86 2

**Таблица 33– Результаты контрастного анализа показателей местного иммунитета в основной группе**

Показатель	Контрасты	Оцененный контраст	Станд. ошибка	p-знач.*
Ig A	Визит 6 – Визит 2	512,296	523,167	0,023



	Визит 7 – Визит 2	1217,326		0,000
Лизоцим	Визит 6 – Визит 2	21,490	5,739	0,000
	Визит 7 – Визит 2	12,274		0,036
С <sub>3</sub> компоненткомплек- мента	Визит 6 – Визит 2	8,317	4,161	0,043
	Визит 7 – Визит 2	-0,141		0,973

**Таблица 34– Результаты контрастного анализа показателей местного иммунитета в контрольной группе**

Показатель	Контрасты	Оцененный контраст	Станд. ошибка	р-знач.*
Ig A	Визит 6 – Визит 2	397,307	490,235	0,019
	Визит 7 – Визит 2	1175,383		0,000
Лизоцим	Визит 6 – Визит 2	17,751	3,865	0,000
	Визит 7 – Визит 2	11,027		0,006
С <sub>3</sub> компоненткомплек- мента	Визит 6 – Визит 2	4,298	3,743	0,255
	Визит 7 – Визит 2	-1,158		0,758

Проведенные исследования динамики показателей местного иммунитета в обследованных группах показали положительные изменения показателей секреторного Ig A, лизоцима, С<sub>3</sub> компонента комплемента, что свидетельствует о полученном положительном влиянии проведенного лечения на местный иммунитет женщин. В то же время в контрольной группе отмеченная динамика была менее выраженной. Этот факт повидимому свидетельствует о более выраженном влиянии на состояние местного иммунитета Протефлазида в форме выпуска – свечи по сравнению с капельной формой.

**Вывод:** в обеих группах наблюдается значимое повышение уровня секреторного Ig A и уровня лизоцима на визитах 6 и 7 по сравнению с визитом 2. Уровень С<sub>3</sub> компонента комплемента значимо увеличился к 6-му визиту в основной группе и вернулся к исходному уровню к 7-му визиту. В контрольной группе значимых изменений уровня С<sub>3</sub> компонента комплемента не было.

### **17.2.3. Данные бактериологического исследования материала из цервикального канала, уретры и влагалища**

По окончании курса лечения повторно производили бактериологическое исследование материала из цервикального канала, уретры и влагалища, а также производили оценку степени чистоты влагалища. Распределение женщин в зависимости от выявленной микрофлоры представлено в табл.35, распределение по степени чистоты влагалища представлено в табл.36.

**Таблица 35–Результаты микробиологического исследования в динамике**

Выявленная микрофлора	Основная группа n=35		Контрольная группа n=35	
	скрининг	визит 6	скрининг	визит 6
Грибковая микрофлора	0	0	0	0
<i>N. gonorrhoeae</i>	0	0	0	0
<i>Trichomonas vaginalis</i>	0	0	0	0
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	0	0	0	0
<i>Chlamydia trachomatis</i>	35	0	35	0

**Таблица 36–Распределение испытуемых по степени чистоты  
влагалища в динамике**

Степень чистоты вла- галища	Основная группа n=35		Контрольная группа n=35	
	скрининг	визит 6	скрининг	визит 6
I	0	0	0	0
II	0	35	0	35
III	35	0	35	0
IV	0	0	0	0

Таким образом, по окончании курса лечения исследуемыми препаратами не была выявлена *Chlamydia trachomatis* ни в одном из случаев при микробиологическом исследовании. Степень чистоты влагалища во всех случаях соответствовала II.

#### 17.2.4. Оценка эффективности по главной переменной

Главная переменная исследования - результат исследования мазков-соскобов из эпителия слизистой влагалища/шейки матки методом ПЦР на наличие хламидийной ДНК и ДНК ВПГ-1, ВПГ-2 к моменту завершения курса лечения и периода наблюдения. Препарат считали эффективным, если отсутствовала ДНК *Chlamydia trachomatis* в материале, взятом из очага поражения при двукратном лабораторном контроле методом ПЦР, а также происходило снижение уровня ДНК ВПГ на один порядок и более. На основании представленных выше данных лечение было признано эффективным у 34 (97,1%) пациенток основной группы и у 33 (94,3%) пациенток контрольной группы. Распределение пациенток по категориям переменной эффективности представлено в табл.37.

**Таблица 37–Распределение пациенток по категориям переменной  
эффективности**

Эффективность	Основная группа n=35		Контрольная группа n=35	
	Частота	%	Частота	%
Препарат эффективен	34	97,1	33	94,3
Препарат не эффективен	1	2,9	2	5,7

Для сравнения групп по переменной эффективности был применен точный критерий Фишера при уровне значимости 0,05. Результаты применения этого критерия приведены в табл. 38.

**Таблица 38–Результаты сравнения групп по эффективности лечения**

Статистический показатель	Значение
Число степеней свободы	1
Заданный уровень значимости (альфа)	0,05
Достигнутый уровень значимости (p)	0,6139

**Вывод:** на основании результатов приведенных в табл. 38, можно сделать вывод, что группы статистически значимо не отличались по эффективности лечения.

#### 17.2.5. Заключение об эффективности

Заключение об эффективности препарата Протефлазид<sup>®</sup> (суппозитории), производства ООО «Фармекс Групп» по сравнению с препаратом Протефлазид<sup>®</sup> (капли), в виде вагинальных тампонов с раствором препарата, производства ПАО «Фитофарм» у пациенток с урогенитальной вирусно-бактериальной инфекцией сделанов соответствии с подходом, основанном на доверительных интервалах.

Так как главная переменная эффективности дихотомическая, то была вычислена разность долей положительных результатов в группах, оценены границы 95% ДИ для этой разности и выполнено сравнение нижней границы 95% ДИ с границей зоны клинически приемлемых различий (-16%). Результаты вычислений приведены в табл. 39.

**Таблица 39–Границы 95% доверительного интервала для разности долей положительных результатов**

Статистический показатель	Значение
Вероятность ошибки первого рода ( $\alpha$ )	0,025
Процентная точка стандартного нормального распределения для $\alpha$	1,96
Зона эффективности ( $\delta$ ), %	-20%
Доля положительных исходов для основной группы (%)	97,1
Размер основной группы	35
Доля положительных исходов для контрольной группы (%)	94,3
Размер контрольной группы	35
Разность долей, %	2,8
Стандартная ошибка разности	5,523
<b>Нижняя граница 95% ДИ</b>	-16,53
<b>Верхняя граница 95% ДИ</b>	5,13

**Вывод:** в связи с тем, что нижняя граница 95% ДИ больше нижней границы зоны эффективности (-20%), то можно сделать вывод, что исследуемый препарат Протефлазид<sup>®</sup> (суппозитории), производства ООО «Фармекс Групп», не уступает по эффективности препарату Протефлазид<sup>®</sup> (капли), в ви-

де вагинальных тампонов с раствором препарата, производства ПАО «Фитофарм».

### 17.3. Сравнение эффективности между группами испытуемых

Поскольку изначально группы не различались по состоянию пациентов по основным показателям эффективности, были вычислены для каждого испытуемого по каждому параметру индивидуальные разности  $dT_i = (T_{i-визит} - T_{2-визит})$ . Нормальность распределения индивидуальных разностей проверена при помощи критерия Шапиро – Уилка (см. табл. А.8 – А.9 приложения А).

Т.к. индивидуальные разности не распределены нормально в обеих группах, для показателей местного иммунитета и показателей серологических маркеров ВПГ то сравнение между группами по этим показателям ( $dT_i$ ) выполнялось при помощи критерия Манна - Уитни (см. табл.40).

**Таблица 40– Сравнение групп по показателям серологических маркеров ВПГ и показателей местного иммунитета при помощи критерия Манна - Уитни**

Показатель	dT	U Манна-Уитни	Wilcoxon W	Z-статистика	p-значение (двустороннее)	Значимые отличия*
Ig GBПГ	dT <sub>6</sub>	595,000	1225,000	-0,460	0,645	Нет
	dT <sub>7</sub>	499,000	1129,000	-1,858	0,063	Нет
Ig MBПГ	dT <sub>6</sub>	610,000	1240,000	-0,029	0,977	Нет
	dT <sub>7</sub>	610,500	1240,500	-0,024	0,981	Нет
Секреторный Ig А	dT <sub>6</sub>	596,500	1226,500	-0,188	0,851	Нет
	dT <sub>7</sub>	600,000	1230,000	-0,147	0,883	Нет
Лизоцим	dT <sub>6</sub>	596,000	1226,000	-0,194	0,846	Нет
	dT <sub>7</sub>	576,000	1206,000	-0,429	0,668	Нет
С <sub>3</sub> компонент комплемента	dT <sub>6</sub>	574,000	1204,000	-0,452	0,651	Нет
	dT <sub>7</sub>	537,000	1167,000	-0,887	0,375	Нет

\* Вывод сделан при уровне значимости 0,05

Сравнение групп по показателям серологических маркеров ВПГ и показателей местного иммунитета при помощи критерия Манна – Уитни еще раз свидетельствует о достаточной эффективности лечения различными формами испытуемого препарата.

**Вывод:** отсутствовали значимые отличия в точках оценки по динамике уровня показателей местного иммунитета и серологических маркеров ВПГ между группами на протяжении всего времени исследования.

### 17.4. Анализ переносимости лечения

Во время проведения клинического исследования одновременно с определением эффективности препаратов изучали их переносимость. С этой целью были детально проанализированы данные объективного и лабораторного обследования пациенток в динамике, принято во внимание появление субъективных жалоб у больных при лечении. При применении препарата Протефлазид (независимо от его фармакологической формы) не было выявлено побочных реакций.

### 17.4.1. Анализ данных измерения ЧСС, АД, ЧД, температуры тела

В процессе проведения исследования не отмечалось клинически значимых колебаний ЧСС и/или АД в обеих группах испытуемых. Регистрация данных производилась при проведении каждого, следующего за скрининговым визита в моменты времени:  $T_{\text{визит 3}}, T_{\text{визит 4}}, T_{\text{визит 5}}, T_{\text{визит 6}}, T_{\text{визит 7}}$ .

Следует отметить, что ни в одном из случаев за период лечения не отмечалось резких колебания ЧСС или АД. Также не отмечалось реакций гипертермии. Анализ данных измерения гемодинамических показателей и температуры тела методами описательной статистики приведен в **таблицах 41 и 42**.

**Таблица 41–Данные оценки гемодинамических показателей и температуры тела у пациенток основной группы в динамике**

Параметр	Время	n	Среднее	Медиана	Станд. отклон.	Мин	Макс
ЧСС, уд. в 1 мин	$T_{\text{визит 2}}$	35	76,29	76	3,699	72	82
	$T_{\text{визит 3}}$	35	77,23	78	3,790	70	90
	$T_{\text{визит 4}}$	35	78,15	78	3,945	70	88
	$T_{\text{визит 5}}$	35	76,93	76	3,667	70	90
	$T_{\text{визит 6}}$	35	75,85	75	4,014	70	90
	$T_{\text{визит 7}}$	35	74,82	76	4,229	70	90
Систолическое АД, мм рт.ст	$T_{\text{визит 2}}$	35	112,29	115	5,194	100	120
	$T_{\text{визит 3}}$	35	114,54	116	5,275	100	120
	$T_{\text{визит 4}}$	35	114,17	114	5,331	100	120
	$T_{\text{визит 5}}$	35	113,94	115	5,401	100	120
	$T_{\text{визит 6}}$	35	112,56	115	5,346	100	120
	$T_{\text{визит 7}}$	35	114,60	115	5,209	100	120
Диастолическое АД, мм рт.ст	$T_{\text{визит 2}}$	35	69,29	70	6,658	60	80
	$T_{\text{визит 3}}$	35	70,11	70	6,883	60	80
	$T_{\text{визит 4}}$	35	71,34	70	6,644	60	80
	$T_{\text{визит 5}}$	35	72,15	70	6,843	60	80
	$T_{\text{визит 6}}$	35	70,73	70	6,550	60	80
	$T_{\text{визит 7}}$	35	72,38	70	6,391	60	80
Температура тела, °С	$T_{\text{визит 2}}$	35	36,68	36,6	0,112	36,6	36,9
	$T_{\text{визит 3}}$	35	36,69	36,6	0,114	36,6	36,9
	$T_{\text{визит 4}}$	35	36,69	36,6	0,102	36,6	36,8
	$T_{\text{визит 5}}$	35	36,69	36,6	0,118	36,6	36,9
	$T_{\text{визит 6}}$	35	36,68	36,6	0,120	36,6	36,9
	$T_{\text{визит 7}}$	35	36,67	36,6	0,097	36,6	36,8

**Таблица 42–Данные оценки гемодинамических показателей и температуры тела у пациенток контрольной группы в динамике**

Параметр	Время	n	Среднее	Медиана	Станд. отклон.	Мин.	Макс.
ЧСС, уд. в 1 мин	$T_{\text{визит 2}}$	35	75,20	76	3,402	72	82
	$T_{\text{визит 3}}$	35	77,53	76	3,774	72	82
	$T_{\text{визит 4}}$	35	78,12	76	3,816	72	82

Параметр	Время	n	Среднее	Медиана	Станд. отклон.	Мин.	Макс.
	T <sub>визит 5</sub>	35	76,34	76	3,761	70	82
	T <sub>визит 6</sub>	35	74,80	76	4,192	70	85
	T <sub>визит 7</sub>	35	74,92	76	4,123	70	84
Систолическое АД, мм рт.ст	T <sub>визит 2</sub>	35	111,43	110	2,593	110	120
	T <sub>визит 3</sub>	35	113,31	112	3,126	105	120
	T <sub>визит 4</sub>	35	114,37	112	3,337	100	120
	T <sub>визит 5</sub>	35	112,70	112	2,990	110	120
	T <sub>визит 6</sub>	35	112,52	110	3,125	100	120
	T <sub>визит 7</sub>	35	111,72	110	3,512	100	120
	Диастолическое АД, мм рт.ст	T <sub>визит 2</sub>	35	70,86	70	6,472	60
T <sub>визит 3</sub>		35	72,35	72	5,965	60	80
T <sub>визит 4</sub>		35	71,19	70	5,812	60	80
T <sub>визит 5</sub>		35	73,62	74	5,717	60	82
T <sub>визит 6</sub>		35	74,17	75	6,338	60	85
T <sub>визит 7</sub>		35	72,82	72	5,340	60	80
Температура тела, °С		T <sub>визит 2</sub>	35	36,67	36,7	0,080	36,6
	T <sub>визит 3</sub>	35	36,70	36,6	0,101	36,6	36,9
	T <sub>визит 4</sub>	35	36,71	36,8	0,112	36,6	36,9
	T <sub>визит 5</sub>	35	36,69	36,8	0,105	36,6	36,9
	T <sub>визит 6</sub>	35	36,69	36,7	0,104	36,6	36,9
	T <sub>визит 7</sub>	35	36,69	36,6	0,094	36,6	36,9

**Выводы.** Можно сделать вывод, что гемодинамические показатели в обеих группах значимо не изменялись на протяжении всего исследования.

#### 17.4.2. Анализ данных лабораторного обследования пациенток

По завершении курса лечения было произведено повторное лабораторное исследование. Результаты анализа показателей лабораторного исследования крови методами описательной статистики приведены в табл. 43-44.

**Таблица 43–Данные описательной статистики для показателей общего анализа крови в основной группе**

Показатель	Этап	Статистические показатели					
		N	Среднее арифм.	Медиана	Станд. отклон	Мин.	Макс.
Эритроциты, $\times 10^{12}$ /л	Визит 2	35	4,50	4,5	0,267	3,7	4,9
	Визит 6	35	4,61	4,6	0,213	3,5	5,2
Гемоглобин, г/л	Визит 2	35	136,77	137	9,114	110	157
	Визит 6	35	135,10	135	9,147	110	155
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	Визит 2	35	6,37	6,2	1,230	4,1	9,1
	Визит 6	35	7,10	7,0	1,598	4,2	9,5
Нейтрофилы, %	Визит 2	35	64,20	64	4,227	54	76
	Визит 6	35	66,70	68	4,864	55	80
Эозинофилы, %	Визит 2	35	1,66	2	0,684	1	3

Показатель	Этап	Статистические показатели					
		N	Среднее арифм.	Медиана	Станд. отклон	Мин.	Макс.
	Визит 6	35	1,55	2	0,609	1	3
Базофилы, %	Визит 2	35	0,26	0	0,443	0	1
	Визит 6	35	0,24	0	0,316	0	1
Лимфоциты, %	Визит 2	35	27,17	27	3,877	19	34
	Визит 6	35	25,97	26	3,811	18	36
Моноциты, %	Визит 2	35	6,71	7	1,775	2	10
	Визит 6	35	6,43	7	1,856	2	10
СОЭ, мм/ч	Визит 2	35	7,89	8	1,323	2	10
	Визит 6	35	8,12	7	1,445	2	12

**Таблица 44–Данные описательной статистики для показателей общего анализа крови в контрольной группе**

Показатель	Этап	Статистические показатели					
		N	Среднее арифм.	Медиана	Станд. отклон	Мин.	Макс.
Эритроциты, $\times 10^{12}$ /л	Визит 2	35	4,44	4,5	0,422	2,8	5,1
	Визит 6	35	4,62	4,7	0,512	3,0	5,4
Гемоглобин, г/л	Визит 2	35	135,89	137	10,541	90	151
	Визит 6	35	137,15	138	11,224	100	160
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	Визит 2	35	6,30	6,2	1,301	3,5	8,4
	Визит 6	35	6,40	6,5	1,458	3,3	8,8
Нейтрофилы, %	Визит 2	35	66,14	66	5,018	58	75
	Визит 6	35	64,72	65	4,894	60	72
Эозинофилы, %	Визит 2	35	1,77	2	1,003	0	4
	Визит 6	35	1,71	2	0,857	0	3
Базофилы, %	Визит 2	35	0,29	0	0,519	0	2
	Визит 6	35	0,23	0	0,412	0	2
Лимфоциты, %	Визит 2	35	26,34	27	5,006	19	34
	Визит 6	35	25,12	24	4,679	20	30
Моноциты, %	Визит 2	35	6,51	7	2,254	3	10
	Визит 6	35	6,45	6	2,127	3	9
СОЭ, мм/ч	Визит 2	35	7,74	8	2,571	1	10
	Визит 6	35	7,58	7	2,310	1	10

Группы были проанализированы по параметрам общего анализа крови на предмет наличия значимых различий в группах по анализируемым показателям. С целью выбора требуемого критерия были вычислены индивидуальные разности dT по каждому параметру и выполнена проверка нормальности распределения этих разностей в группах (см. табл. А.10 приложения А).

Основываясь на результатах из табл.А.10 приложения А, для анализа изменений в группах по всем параметрам был применен критерий Стьюдента для парных данных при уровне значимости 0,05 (см. табл. 45).

**Таблица 45—Результаты сравнения при помощи парного критерия Стьюдента результатов лабораторных показателей для каждой группы**

Параметр	Группа	t-статистика	df	p значение (двустор.)	Статистически значимые отличия*
Эритроциты	Основная	0,768	34	0,447	Не значимые
	Контрольная	1,184	34	0,244	Не значимые
Гемоглобин	Основная	1,474	34	0,149	Не значимые
	Контрольная	1,398	34	0,170	Не значимые
Лейкоциты	Основная	1,819	34	0,077	Не значимые
	Контрольная	0,885	34	0,382	Не значимые
Нейтрофилы	Основная	1,538	34	0,133	Не значимые
	Контрольная	1,280	34	0,208	Не значимые
Базофилы	Основная	0,386	34	0,701	Не значимые
	Контрольная	0,570	34	0,572	Не значимые
Эозинофилы	Основная	1,221	34	0,230	Не значимые
	Контрольная	1,033	34	0,308	Не значимые
Моноциты	Основная	1,357	34	0,183	Не значимые
	Контрольная	0,287	34	0,775	Не значимые
Лимфоциты	Основная	1,376	34	0,177	Не значимые
	Контрольная	1,111	34	0,273	Не значимые
СОЭ	Основная	1,725	34	0,093	Не значимые
	Контрольная	1,098	34	0,279	Не значимые
*Вывод сделан при уровне значимости 0,05 t <sub>критич</sub> =2,032 при df =34					

Отсутствие значимых изменений в показателях общего анализа крови в обеих группах испытуемых свидетельствует о хорошей переносимости, как исследуемого так и референтного препаратов, и отсутствии побочных эффектов со стороны системы крови.

**Вывод.** Основываясь на результатах статистического анализа можно сделать вывод, что в обеих группах отсутствуют статистически значимые различия по параметрам общего анализа крови до и после курса лечения.

Результаты анализа методами описательной статистики показателей биохимического анализа крови приведены в табл. 46 для основной группы и в табл. 47 для контрольной.

**Таблица 46—Данные описательной статистики для показателей биохимического анализа крови в основной группе**

Показатель	Этап	Статистические показатели
------------	------	---------------------------



		N	Среднее арифм.	Медиана	Станд. отклон	Мин.	Макс.
АлАТ, мкмоль/л'ч	Визит 2	35	25,97	28	7,180	16	38
	Визит 6	35	24,64	26	7,221	16	40
АсАТ, мкмоль/л'ч	Визит 2	35	20,09	20	4,591	14	29
	Визит 6	35	21,65	22	5,013	14	32

Креатинин, ммоль/л	Визит 2	35	0,046	0,052	0,012	0,021	0,085
	Визит 6	35	0,050	0,050	0,018	0,024	0,088
Глюкоза, ммоль/л	Визит 2	35	4,43	4,2	0,854	2,2	7,0
	Визит 6	35	4,53	4,5	0,916	2,8	6,5
Билирубин общий, мкмоль/л	Визит 2	35	11,82	12	2,526	4	16
	Визит 6	35	12,15	12	2,668	5	18

**Таблица 47—Данные описательной статистики для показателей биохимического анализа крови в контрольной группе**

Показатель	Этап	Статистические показатели					
		N	Среднее арифм.	Медиана	Станд. отклон	Мин.	Макс.
АлАТ, мкмоль/л'ч	Визит 2	35	25,46	30	5,209	16	30
	Визит 6	35	27,02	28	5,678	15	34
АсАТ, мкмоль/л'ч	Визит 2	35	17,57	17	2,736	14	25
	Визит 6	35	16,89	18	2,559	14	26
Креатинин, ммоль/л	Визит 2	35	0,053	0,050	0,013	0,025	0,100
	Визит 6	35	0,057	0,052	0,020	0,026	0,096
Глюкоза, ммоль/л	Визит 2	35	5,05	4,8	1,024	3,3	8,0
	Визит 6	35	4,86	4,7	1,221	3,6	7,4
Билирубин общий, мкмоль/л	Визит 2	35	11,93	12	3,038	8	21
	Визит 6	35	12,86	14	3,202	8	22

Группы были проанализированы по параметрам биохимического анализа крови на предмет наличия значимых различий в группах по анализируемым показателям. С целью выбора требуемого критерия были вычислены индивидуальные разности dT по каждому параметру и выполнена проверка нормальности распределения этих разностей в группах (см. табл. А.10 приложения А).

Основываясь на результатах из табл. А.10 приложения А для анализа изменений в группах по всем параметрам был применен критерий Стьюдента для парных данных при уровне значимости 0,05 (см. табл. 48).

**Таблица 48–Результаты сравнения при помощи парного критерия  
Стьюдента результатов показателей биохимического анализа крови  
для каждой группы**

Параметр	Группа	t-статистика	df	p значение (двустор.)	Статистически значимые отличия*
АлАТ, мкмоль /л'ч	Основная	1,284	34	0,207	Не значимые
	Контрольная	1,994	34	0,054	Не значимые
АсАТ, мкмоль /л'ч	Основная	1,544	34	0,131	Не значимые
	Контрольная	1,143	34	0,260	Не значимые
Креатинин, ммоль/л	Основная	1,535	34	0,133	Не значимые
	Контрольная	1,905	34	0,065	Не значимые
Глюкоза, ммоль/л	Основная	1,102	34	0,278	Не значимые
	Контрольная	1,651	34	0,107	Не значимые
Билирубин общий, мкмоль /л	Основная	1,275	34	0,210	Не значимые
	Контрольная	0,900	34	0,373	Не значимые

\*Вывод сделан при уровне значимости 0,05  
t<sub>критич</sub> = 2,032 при df = 34

**Вывод.** Основываясь на результатах статистического анализа можно сделать вывод о том, что в обеих группах отсутствуют статистически значимые различия по анализируемым параметрам биохимического анализа крови до и после курса лечения.

Результаты анализа методами описательной статистики показателей общего анализа мочи приведены в **табл. 49** для основной группы и в **табл. 50** для контрольной.

**Таблица 49–Показатели описательной статистики для параметров  
анализа мочи в динамике в основной группе**

Показатель	Этап	Статистические показатели					
		n	Среднее	Медиана	Станд. отклон.	Мин.	Макс.
Уд. вес, г/л	Визит 2	35	1014,43	1015	3,475	1010	1020
	Визит 6	35	1014,89	1015	3,501	1011	1022
pH, ед	Визит 2	35	5,60	5,6	0,429	5,0	7,0
	Визит 6	35	5,65	5,6	0,441	5,0	7,1
Белок	Визит 2	35	-				
	Визит 6	35	-				
Лейкоциты	Визит 2	35	1-3				
	Визит 6	35	1-3				
Эритроциты	Визит 2	35	-				
	Визит 6	35	-				
Цилиндры	Визит 2	35	-				
	Визит 6	35	-				
Эпителиальные	Визит 2	35	0-1				

клетки	Визит 6	35	0-2
Глюкоза	Визит 2	35	-
	Визит 6	35	-

**Таблица 50–Показатели описательной статистики для параметров анализа мочи в контрольной группе**

Показатель	Этап	Статистические показатели					
		n	Среднее	Медиана	Станд. отклон.	Мин	Макс
Уд. вес,г/л	Визит 2	35	1014,26	1015	3,830	1010	1023
	Визит 6	35	1015,10	1015	3,401	1012	1022
рН,ед	Визит 2	35	5,69	5,7	0,381	5,0	6,4
	Визит 6	35	5,66	5,6	0,390	5,0	6,5
Белок	Визит 2	35	-				
	Визит 6	35	-				
Лейкоциты	Визит 2	35	1-3				
	Визит 6	35	1-3				
Эритроциты	Визит 2	35	-				
	Визит 6	35	-				
Цилиндры	Визит 2	35	-				
	Визит 6	35	-				
Эпителиальные клетки	Визит 2	35	0-1				
	Визит 6	35	0-1				
Глюкоза	Визит 2	35	-				
	Визит 6	35	-				

**Вывод.** Основываясь на результатах статистического анализа можно сделать вывод о том, что в обеих группах отсутствуют статистически значимые различия по анализируемым параметрам общего анализа мочи до и после курса лечения.

### **17.4.3. Побочные явления и побочные реакции**

На протяжении исследования не было зарегистрировано серьезных побочных реакций или побочных явлений. Не отмечалось ни одного случая, когда из-за нежелательного явления больной досрочно прекратил участие в исследовании.

Сравниваемые препараты не оказали отрицательного влияния на артериальное давление (АД), частоту сердечных сокращений (ЧСС) и температуру тела: по завершении клинического исследования у больных обеих групп не отмечено негативных изменений этих показателей сравнительно с исходным уровнем до лечения. Лабораторные показатели не претерпели негативных изменений ни в одном из случаев. Не было отмечено ни одного случая обострения имеющихся хронических заболеваний.

Ни в одном из случаев не было зафиксировано анафилактических реакций, реакций замедленного типа, критических колебаний гемодинамических показателей. Кожные покровы оставались чистыми, при аускультации сердца не отмечалось негативной симптоматики, частота дыхания не изменялась.

На основании представленных данных произведена оценка переносимости исследуемых препаратов (табл.51).

**Таблица 51–Результаты оценки переносимости исследуемых препаратов**

Переносимость	Основная группа n =35		Контрольная группа n =35	
	Частота	Доля, %	Частота	Доля, %
Хорошая	35	100,0	35	100,0
Удовлетворительная	0	0	0	0
Неудовлетворительная	0	0	0	0

## 18. ВЫВОДЫ

1. Исследуемый препарат Протефлазид<sup>®</sup> (суппозитории), производства ООО «Фармекс Групп», высоко эффективен у пациенток с урогенитальной вирусно-бактериальной инфекцией смешанной этиологии (вирусы простого герпеса и хламидиоз). В соответствии с критериями, принятыми в протоколе исследования, эффективность лечения составила 97,1%.
2. На основании полученных, в ходе исследования, данных сделан вывод, что испытываемый препарат Протефлазид<sup>®</sup> (суппозитории), производства ООО «Фармекс Групп», не уступает по эффективности препарату Протефлазид<sup>®</sup> (капли), в виде вагинальных тампонов с раствором препарата, производства ПАО «Фитофарм» в условиях местного применения.
3. Свидетельством эффективности проводимой терапии в обеих испытываемых группах являлось достоверное, увеличение показателей местного иммунитета. В частности, уровень секреторного Ig A и уровень лизоцима – повысились уже к 14-му дню лечения, оставаясь достоверно высокими на протяжении всего периода наблюдения (для секреторного Ig A: 1641,9 мкг/л– на скрининге; 2154,2 мкг/л– на 14-й день; 2859,3 мкг/л– к окончанию 4-х недельного наблюдения, для лизоцима: 26,7 мкг/л– на скрининге; 48,2 мкг/л– на 14-й день; 39,0 мкг/л – к окончанию 4-х недельного наблюдения); уровень С<sub>3</sub> компонента комплемента – увеличился в основной группе к 14-му дню лечения и вернулся к исходному уровню к окончанию 4-х недельного периода наблюдения (24,7 мкг/г белка–на скрининге; 33,0 мкг/г белка– на 14-й день; 24,5 мкг/г белка – к окончанию 4-х недельного наблюдения для С<sub>3</sub> компонента комплемента).
4. В обеих испытываемых группах произошло значимое, по сравнению с исходным, уменьшение вирусной нагрузки ДНК ВПГ (выявлено у всех испытываемых на этапе скрининга). После завершения 14-дневного курса лечения, а также после завершения 4-недельного периода наблюдения, ДНК ВПГ в маз-

ках-соскобах из эпителия слизистой влагалища/шейки матки, не было выявлено ни в одном из случаев.

5. В обеих испытуемых группах произошло значимое, по сравнению с исходным, уменьшение частоты выявляемости хламидийной ДНК. По окончании 14-дневного курса лечения хламидийная ДНК не определялась ни в одном из случаев, по окончании 4-х недельного периода наблюдения, хламидийная ДНК определялась у одной испытуемой основной группы и у двух испытуемых группы контроля.

6. В обеих группах испытуемых после завершения 14-дневного курса лечения, а также после завершения 4-недельного периода наблюдения, произошло значимое по сравнению с исходным, уменьшение уровня серологических маркеров Ig M ВПГ и повышение уровня Ig G ВПГ.

7. Исследуемый препарат Протефлазид<sup>®</sup> (суппозитории), производства ООО «Фармекс Групп», хорошо переносился пациентками. Не было отмечено случаев возникновения побочных реакций или побочных явлений. Не было отмечено случаев негативных изменений данных объективного и лабораторного обследования. Переносимость лечения во всех случаях трактовалась как хорошая.

8. Оценка взаимодействия препаратов Протефлазид<sup>®</sup> (суппозитории) и Протефлазид<sup>®</sup> (капли) с препаратом базисной терапии Азимед, таблетки, по данным эффективности (отсутствие взаимного ослабления эффектов) и безопасности (отсутствие увеличения числа побочных явлений) проведенного исследования свидетельствуют о возможности их совместного применения.

9. На основании представленных данных можно рекомендовать препарат Протефлазид<sup>®</sup> (суппозитории), производства ООО «Фармекс Групп», в качестве эффективного и безопасного противовирусного средства для лечения пациенток с урогенитальной смешанной вирусно-бактериальной инфекцией. Среди преимуществ следует отметить простоту использования и постоянство дозировки препарата в форме суппозиторий.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Коляденко В.Г., Чернишов П.В. Показники якості життя у дерматологічних хворих // Укр. журн. дерматології, венерології, косметології.-2005.-№ 2.-С.11-14.
2. Глазкова Л.К., Полканов В.С., Герасимова Н.И. Генитальная хламидийная инфекция. Этиология, диагностика, клиника и терапия // Руководство для врачей.-1994.-189 с.
3. Глазкова Л.К., Герасимова Н.М. Состояние факторов неспецифической защиты организма женщин при хламидиозе. // Вестник дерматологии и венерологии.-1998.-№ 1.-С.7.
4. Гомберг М.А., Соловьев А.М., Черноусов А.Д. Обоснование иммунотерапии при лечении рецидивирующего урогенитального хламидиоза // ИППП 2000.-№2.-С.30-35.
5. Иванец Т.А., Коршукова О.А., Дьяков И.А., Дидова Т.Н. Эффективность терапии больных хроническими хламидиозами с применением иммунокорректоров // Тез. докл.111 Российский национальный конгресс «Человек и лекарство» 16-20 апр. 1996.-М.-1996.-С.125.
6. Маврова Д.И., Кутовая В.В. Новый подход к лабораторной диагностике хламидийной инфекции у женщин детородного возраста // Дерматология та венерологія.-2002.-№3(17).-С.32-36.
7. Мавров И.И. Современные сочетания проблемы венерических болезней // Информационный бюллетень.-1996.- №1.-С.6-7.
8. Мавров И.И. Хламидийные инфекции урогенитального тракта. В книге Венерические болезни.-М.-Медицина.- 1996.-С.390-412.
9. Мавров И.И., Савоськина В.А., Кондакова А.К. Закономерности в нарушении кальциевого обмена при урогенитальных хламидийных инфекциях и их роль в патогенезе осложнений // Журнал дерматологии и венерологии.- Харьков.-1998.-№1(5).-С.13-17.
10. Мартынова В.Р., Машкилейсон А.С., Гомберг М.А., Еременко С.Н. Эпидемиология, клиника, диагностика и лечение хламидийных инфекций, токсоплазмоза и ЦМВ // Методические рекомендации.-М.-1996.-61 с.
11. Матвеева Н.К., Файзулин Л.З., Алварес М.В., Лапик Т.Н., Жданов А.В., Ванко Л.В., Сухих Г.Т. Иммунная система у женщин с хламидийными и вирусными инфекциями гениталий // Акушерство и гинекология.-1995.-№ 1.-С.45-48.
12. Захаров И.Я. Материалы к вопросу о реактивности организма больных хроническим рецидивирующим герпесом: Автореф. дисс. канд. мед наук. Донецк.-1965.-16 с.
13. Баринский И.Ф., Шубладзе А.К., Капларов А.А. и др. Герпес. - М.: Медицина, 1986.-232 с.

14. Джумига П.А., Семенова Т.Б. Применение реаферона и антиоксидантов как комплексный метод лечения простого рецидивирующего герпеса // Современные аспекты применения интерферонов и других иммуномодуляторов: Сб. науч. тр.-М.-1990.-С.29-30.
15. Сухих Г.Т., Ванько Л.В., Кулаков В.И. Иммуитет и генитальный герпес.-Н. Новгород: Изд-во НГМА.-1997.-224 с.
16. Козлова В.И., Пухнер А.Ф. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий. М.-1995.-314с.
17. Джумига П.А. Интерферонообразование и продукция специфических антител в процессе комбинированной терапии реафероном и антиоксидантами у больных простым рецидивирующим герпесом. Автореф. дисс. ...канд. мед. наук. М.-1990.-24 с.
18. Халдин А.А. Изучение эффективности различных методов терапии больных рецидивирующим герпесом с использованием индуктора интерферона – ридостина и рекомбинантного альфа-2-интерферона. Автореф. дисс. ...канд. мед. наук. М.,1995.-18 с.
19. Григорян С.С. Индукторы интерферона: действие на интерфероновый статус в норме и патологии. Автореф. дисс. ...д-ра мед. наук. М.,1992.-18 с.
20. Анджaparидзе О.Г., Богомолова Н.Н., Борискин Ю.С. Персистенция вирусов. М.: Медицина.-1984.-С.28-31.
21. Ершов Ф.И. Антивирусные препараты. М.: Медицина,1998.
22. Оспельникова Т.П. Системы интерферона и иммунитета при воспалительных гинекологических заболеваниях. Коррекция нарушений индукторами интерферона. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М.,1998
23. Мельников В.Р., Кобринский Г.Д., Лидак М.Ю., Баринский И.Ф. Вопр. вирусол.-1993.-№2.-С.69-71.
24. Эффективность гроприносина в комплексном лечении вирусных инфекционных заболеваний и иммунодефицитных состояний: Сб. науч.-практ. и клин.-эксперим. работ КМАПО им. П.Л. Шупика.-Киев, 2002.
25. Самгин М.А., Халдин А.А. Простой герпес.-М., 2002.-С. 122-127
26. Гнатко О.П. Ефективність застосування препарату Валавір у жінок репродуктивного віку за наявності генітального герпесу // Здоровье женщины.-2009.-№ 10.-С.1-3.
27. Исаков В.А., Сельков С.А., Мошетова Л.К. и др. Современная терапия герпесвирусных инфекций:Руководство для врачей.– СПб; М.,2004.-168 с.
28. Казмирчук В.Е., Мальцев Д.В. Клиника, диагностика и лечение герпес-вирусных инфекций человека.-К.: Феникс,2009.-248 с.
29. Козлова В.И., Пухнер А.Ф. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий: Рук-во для врачей. Изд. 5е, обн. и доп.– СПб: Ольга.-2000.-572 с.
30. Рекомендации по лечению герпеса половых органов (адаптировано из Guidelines for the Management of Genital Herpes in New Zealand. 7th Ed.– 2004) // Здоровье женщины.-2006.-№ 3(27).-С.167-172.

31. Козырева О. В., Матушевская Е. В., Ковальчук Л. В. Иммуномодулирующая терапия в комплексном лечении рецидивирующего генитального герпеса. // Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. - 2007. - №1 - с. 45-51
32. Козырева О. В. Комплексное лечение генитального герпеса на основании исследования цитокинов на системном и локальном уровнях. // Вестник Российского государственного медицинского университета. - 2007. - №2 - с. 41
33. Товстановская В. А., Мозговая Е. М. Опыт применения иммуномодуляторов в комплексном лечении генитального герпеса // Здоровье женщины. - 2005. - № 4(24). - С. 134-137.
34. Ходак Л. А., Мушенко Л. В., Ржевская О. А. Современные подходы к диагностике и лечению больных герпесвирусными инфекциями // Международный медицинский журнал. - 2005. - № 2. - С. 124-127.
35. Adler M. W. Sexually transmitted diseases control in developing countries. // Genitourin. Med. - 1996. - V. 72(2). - P. 83-88.
36. Alexander L. L., Ireiman K., Clarc P. A national survey of nurse practitioner chlamydia knowledge and treatment practices of female patients. // Nurse Practitioner. - 1996. - V. 21(5), №48. - P. 51-54.
37. Andersen B., Ostergaard Z., Nygard B. et al. Urogenital Chlamydia trachomatis infections in general practice : diagnosis, treatment, follow-up and contract tracing. // Fam. Pract. - 1998. - V. 15(3). - P. 223-228.
38. Looker K. J., Garnett G. P. A systematic review of the epidemiology and interaction of herpes simplex virus types 1 and 2 // Sexually Transmitted Infections. - 2005. - V. 81. - P. 103-107.
39. Bacon T. H., Levin M. J., Leary J. J. et al. Herpes simplex virus resistance to acyclovir and penciclovir after two decades of antiviral therapy. // Clinical Microbiology Reviews. - 2003. - V. 16, № 1. - P. 114-128.
40. Leung D. T., Sacks S. L. Current Recommendations for the treatment of genital herpes // Drugs. - 2000. - V. 60 (6). - P. 1329-1352
41. Рыбалко С. Л. Отчет о научно-исследовательской работе «Изучение механизмов биологически-активных веществ лечебной субстанции Протефлазида» Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л. В. Громашевского. - Киев. - 2010. - 83 с.
42. Рыбалко С. Л. Отчет о научно-исследовательской работе «Доклиническое изучение новых форм суппозиторий Протефлазида при герпетической инфекции» Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л. В. Громашевского. - Киев. - 2008. - 18 с.
43. Рыбалко С. Л. «Отчет о доклиническом изучении препарата Протефлазид на модели папилломавирусов». - Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л. В. Громашевского. - Киев. - 2010. - 31 с.
44. Кокшарева Н. В. Звіт про доклінічне дослідження нешкідливості (за показниками гострої та підгострої токсичності) лікарського засобу СВІЧКИ ПРОТЕФЛАЗІДУ (ВАГІНАЛЬНІ) виробництва ТОВ «Науково-виробнича компанія «Екофарм». - Киев. - 2008.



45. Смирнова И.А. «Отчет о влиянии препарата «протефлазид» на состояние гена С-МҮС в культурах злокачественных лимфоидных клеток человека». Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого.-Киев 2002.-12 с.
46. Чекман И.С. Изучение безопасности препарата протефлазид по показателям местно-раздражающего, аллергического, эмбриотоксического и мутагенного действий.-Национальный медицинский университет.- г. Киев.-1997.-35 с.
47. Чекман И.С. Изучение репродуктивной токсичности препарата протефлазид Национального медицинского университета.-г.Киев.-2002.-7 с.
48. Рыбалко С.Л. Изучение мутагенных свойств препарата протефлазид.- Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В.Громашевского.-Киев.-2002.-9 с.

## Приложение А

Дополнительные и промежуточные результаты статистического анализа

Схема рандомизации для клинического исследования:

Таблица А.1 – Схема рандомизации для клинического исследования:

№ испытуемого	Случайные числа	Группа
001	0,119787	Основная
002	0,663815	Контрольная
003	0,131522	Основная
004	0,616523	Основная
005	0,934652	Контрольная
006	0,348369	Контрольная
007	0,940408	Основная
008	0,852219	Контрольная
009	0,490503	Контрольная
010	0,141997	Контрольная
011	0,425979	Контрольная
012	0,046141	Основная
013	0,206835	Контрольная
014	0,348715	Основная
015	0,988687	Основная
016	0,059432	Контрольная
017	0,312712	Контрольная
018	0,843828	Основная
019	0,315117	Основная
020	0,894841	Контрольная
021	0,612395	Контрольная
022	0,777054	Основная
023	0,26861	Основная
024	0,024839	Основная
025	0,500964	Основная
026	0,525654	Основная
027	0,029892	Контрольная
028	0,969752	Основная
029	0,229945	Контрольная
030	0,897548	Основная
031	0,487696	Основная
032	0,125881	Контрольная
033	0,422935	Основная
034	0,584448	Контрольная
035	0,879388	Контрольная
036	0,843629	Контрольная
037	0,841224	Основная
038	0,86498	Основная
039	0,68159	Основная
040	0,755626	Основная
041	0,399425	Основная
042	0,557809	Основная

№ испытуемого	Случайные числа	Группа
043	0,75081	Контрольная
044	0,354851	Контрольная
045	0,431095	Основная
046	0,224762	Основная
047	0,714061	Основная
048	0,822763	Контрольная
049	0,204361	Основная
050	0,623958	Контрольная
051	0,609491	Основная
052	0,107421	Контрольная
053	0,687546	Контрольная
054	0,412928	Контрольная
055	0,777004	Контрольная
056	0,25161	Основная
057	0,564793	Контрольная
058	0,101744	Основная
059	0,998888	Контрольная
060	0,970967	Контрольная
061	0,501691	Контрольная
062	0,256139	Контрольная
063	0,890439	Основная
064	0,482107	Контрольная
065	0,660897	Основная
066	0,950638	Контрольная
067	0,540583	Контрольная
068	0,580745	Основная
069	0,467767	Контрольная
070	0,471679	Основная

**Таблица А.2 – Результаты проверки нормальности распределения данных для показателя «Возраст» в группах**

Группа	Показатель	Статистика	Число ст. своб.	р-значение	Вывод*
Основная	Возраст	0,895	35	0,003	Не нормальный
Контрольная		0,909	35	0,007	Не нормальный
*При уровне значимости 0,01					

**Таблица А.3 – Результаты проверки нормальности распределения данных для оценки показателей местного иммунитета в группах**

Группа	Показатель	Статистика	Число ст. своб.	р-значение	Вывод*
Основная	Секреторный Ig A	0,829	35	0,000	Не нормальный
Контрольная		0,788	35	0,000	Не нормальный
Основная	Лизоцим	0,724	35	0,000	Не нормальный
Контрольная		0,723	35	0,000	Не нормальный
Основная	C <sub>3</sub> компонент компонента	0,898	35	0,003	Не нормальный
Контрольная		0,663	35	0,000	Не нормальный
*При уровне значимости 0,01					

**Таблица А.4 – Результаты проверки нормальности распределения данных для количественной оценки маркеров герпетической и хламидийной инфекции в группах**

Группа	Показатель	Статистика	Число ст. своб.	р-значение	Вывод*
Основная	Уровень Ig G ВПГ	0,803	35	0,000	Не нормальный
Контрольная		0,911	35	0,008	Не нормальный
Основная	Уровень Ig G ВПГ	0,860	35	0,000	Не нормальный
Контрольная		0,857	35	0,000	Не нормальный
*При уровне значимости 0,01					

**Таблица А.5 – Результаты проверки нормальности распределения данных для показателей гемодинамики в группах на этапе скрининга**

Группа	Показатель	Статистика	Число ст. своб.	р-значение	Вывод*
Основная	ЧСС	0,838	35	0,000	Нормальный
Контрольная		0,713	35	0,000	Нормальный
Основная	САД	0,743	35	0,000	Нормальный
Контрольная		0,844	35	0,000	Нормальный
Основная	ДАД	0,798	35	0,000	Нормальный
Контрольная		0,724	35	0,000	Нормальный
Основная	Температура тела	0,582	35	0,000	Нормальный
Контрольная		0,817	35	0,000	Нормальный
*При уровне значимости 0,01					

**Таблица А.6 - Результаты проверки нормальности распределения остатков ДА показателей серологических маркеров ВПГ**

Остатки ДА для показателя:	Статистика Шапиро-Уилка	Число степеней свободы	р-значение	Вывод о нормальности*
<b>Основная группа</b>				
Ig GBПГ	0,975	105	0,043	Нормальный
Ig MBПГ	0,991	105	0,703	Нормальный
<b>Контрольная группа</b>				
Ig GBПГ	0,989	105	0,548	Нормальный
Ig MBПГ	0,987	105	0,411	Нормальный

\* Вывод сделан при уровне значимости 0,01

**Таблица А.7 - Результаты проверки нормальности распределения остатков ДА показателей местного иммунитета**

Остатки ДА для показателя:	Статистика Шапиро-Уилка	Число степеней свободы	р-значение	Вывод о нормальности*
<b>Основная группа</b>				
Ig А	0,986	105	0,340	Нормальный
Лизоцим	0,990	105	0,600	Нормальный
С <sub>3</sub> компонент комплемента	0,989	105	0,512	Нормальный
<b>Контрольная группа</b>				
Ig А	0,991	105	0,738	Нормальный
Лизоцим	0,991	105	0,722	Нормальный
С <sub>3</sub> компонент комплемента	0,973	105	0,028	Нормальный

\* Вывод сделан при уровне значимости 0,01

**Таблица А.8 - Результаты проверки нормальности распределения индивидуальных разностей показателей местного иммунитета и серологических маркеров ВПГ при помощи критерия Шапиро-Уилка в основной группе**

Параметр	dT	Значение статистики	Число ст. св.	Уровень значимости	Вывод о нормальности*
Ig GBПГ	dT6	0,235	35	0,000	Не нормальный
	dT7	0,518	35	0,000	Не нормальный
Ig MBПГ	dT6	0,212	35	0,000	Не нормальный
	dT7	0,392	35	0,000	Не нормальный
Секреторный Ig А	dT6	0,911	35	0,008	Не нормальный
	dT7	0,835	35	0,000	Не нормальный
Лизоцим	dT6	0,865	35	0,001	Не нормальный
	dT7	0,849	35	0,000	Не нормальный
С <sub>3</sub> компонент комплемента	dT6	0,771	35	0,000	Не нормальный
	dT7	0,393	35	0,000	Не нормальный

\* Вывод сделан при уровне значимости 0,01

**Таблица А.9 - Результаты проверки нормальности распределения индивидуальных разностей показателей местного иммунитета и серологических маркеров ВПГ при помощи критерия Шапиро-Уилка в контрольной группе**

Параметр	dT	Значение статистики	Число ст. св.	Уровень значимости	Вывод о нормальности*
Ig GBПГ	dT6	0,764	35	0,000	Не нормальный
	dT7	0,443	35	0,000	Не нормальный
Ig MBПГ	dT6	0,732	35	0,000	Не нормальный
	dT7	0,861	35	0,000	Не нормальный
Секреторный Ig A	dT6	0,887	35	0,000	Не нормальный
	dT7	0,856	35	0,000	Не нормальный
Лизоцим	dT6	0,904	35	0,005	Не нормальный
	dT7	0,849	35	0,000	Не нормальный
C <sub>3</sub> компонент комплимента	dT6	0,896	35	0,003	Не нормальный
	dT7	0,830	35	0,000	Не нормальный

\* Вывод сделан при уровне значимости 0,01

**Таблица А.10 - Результаты проверки нормальности распределения индивидуальных разностей для лабораторных показателей**

Параметр	Группа	Значение статистики	Число ст. св.	Уровень значимости	Вывод о нормальности*
Эритроциты	Основная	0,974	35	0,561	Нормальный
	Контрольная	0,952	35	0,132	Нормальный
Гемоглобин	Основная	0,962	35	0,260	Нормальный
	Контрольная	0,988	35	0,966	Нормальный
Лейкоциты	Основная	0,965	35	0,325	Нормальный
	Контрольная	0,976	35	0,631	Нормальный
Нейтрофилы,%	Основная	0,983	35	0,860	Нормальный
	Контрольная	0,975	35	0,606	Нормальный
Эозинофилы,%	Основная	0,975	35	0,606	Нормальный
	Контрольная	0,972	35	0,531	Нормальный
Базофилы,%	Основная	0,985	35	0,893	Нормальный
	Контрольная	0,990	35	0,980	Нормальный
Лимфоциты,%	Основная	0,967	35	0,365	Нормальный
	Контрольная	0,981	35	0,788	Нормальный
Моноциты,%	Основная	0,964	35	0,302	Нормальный
	Контрольная	0,963	35	0,278	Нормальный
СОЭ,мм/ч	Основная	0,974	35	0,563	Нормальный
	Контрольная	0,977	35	0,663	Нормальный
АлАТ	Основная	0,977	35	0,654	Нормальный
	Контрольная	0,984	35	0,882	Нормальный
АсАТ	Основная	0,986	35	0,920	Нормальный
	Контрольная	0,973	35	0,544	Нормальный

<b>Параметр</b>	<b>Группа</b>	<b>Значение статистики</b>	<b>Число ст. св.</b>	<b>Уровень значимости</b>	<b>Вывод о нормальности*</b>
Креатинин	Основная	0,968	35	0,401	Нормальный
	Контрольная	0,974	35	0,553	Нормальный
Глюкоза крови	Основная	0,986	35	0,935	Нормальный
	Контрольная	0,969	35	0,428	Нормальный
Общ. билирубин	Основная	0,983	35	0,853	Нормальный
	Контрольная	0,963	35	0,281	Нормальный
Уд. вес	Основная	0,975	35	0,600	Нормальный
	Контрольная	0,980	35	0,771	Нормальный
рН	Основная	0,978	35	0,678	Нормальный
	Контрольная	0,978	35	0,700	Нормальный
*Вывод сделан при уровне значимости 0,01					