

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика

«УТВЕРЖДАЮ»

проректор Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика,
д. мед. наук, профессор




« 8 » *Февраль* 2015 г

ОТЧЕТ

о проведенном клиническом исследовании

«Сравнительная оценка эффективности и переносимости препарата Протефлазид[®], суппозитории производства ООО «Фармекс Групп» и препарата Протефлазид[®], капли производства ПАО «Фитофарм» у пациенток с дисплазией эпителия шейки матки, обусловленной папилломавирусной инфекцией»

II фаза

Спонсор исследования	ООО «НПК «Экофарм»
Код исследования	EF/PFD/SP/NMAPO/02 - II
Клиническая база:	кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии Национальной медицинской академии последипломного образования им.П.Л.Шупика на базе Киевского городского центра репродуктивной и перинатальной медицины
Руководитель исследования, чл.-корр. НАМН Украины, д.мед.н., профессор	 Каминский В.В.

Киев-2015

РЕЗЮМЕ

Ключевые слова: Протефлазид[®] (суппозитории), Протефлазид[®] (капли), папилломавирусная инфекция, дисплазия эпителия шейки матки.

В настоящем отчете представлены материалы II фазы клинического исследования «Сравнительная оценка эффективности и переносимости препарата Протефлазид[®], суппозитории производства ООО «Фармекс Групп» и препарата Протефлазид[®], капли, производства ПАО «Фитофарм» у пациенток с дисплазией эпителия шейки матки, обусловленной папилломавирусной инфекцией».

Исследуемый препарат Протефлазид[®], суппозитории в блистерах, серия 0010314 – активный противовирусный препарат с иммуностропными свойствами. Клиническое исследование проведено сотрудниками кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л.Шупика на базе Киевского городского центра репродуктивной и перинатальной медицины. Исследование проведено с целью оценки терапевтической эффективности препарата Протефлазид[®] (суппозитории), производства ООО «Фармекс Групп» и её соответствия препарату Протефлазид[®] (капли), производства ПАО «Фитофарм» в виде вагинальных тампонов с раствором препарата.

В исследовании приняли участие 76 женщин с верифицированным диагнозом «Дисплазия эпителия шейки матки, обусловленной папилломавирусной инфекцией». Пациентки, на основе метода простой рандомизации, были распределены: в основную (n=38) и контрольную (n=38) группу.

Пациенткам основной группы назначали исследуемый препарат Протефлазид[®] (суппозитории), производства ООО «Фармекс Групп», по 1 суппозиторию 2 раза в сутки на протяжении 14 дней.

Пациенткам контрольной группы назначали референтный препарат Протефлазид[®] (капли), производства ПАО «Фитофарм», в виде вагинальных тампонов с раствором препарата (по 3,0 мл препарата в 20 мл физиологического раствора хлорида натрия, на 30-40 мин, 2 раза в день).

Эффективность лечения оценивалась по состоянию эпителия шейки матки и цервикального канала к окончанию 14 дневного курса курса лечения исследуемым препаратом и последующего 8 недельного наблюдения по данным кольпо-цервикоскопии с цитологическим, вирусологическим, иммунологическим исследованием. Кроме того, на 14 день приема препарата проводилось бактериологическое исследование.

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[®] (суппозитории), производства ООО «Фармекс Групп», обладает хорошим профилем эффективности и безопасности и по

терапевтической эффективности не уступает препарату сравнения Протефлазид® (капли), производства ПАО «Фитофарм» в виде вагинальных тампонов с раствором препарата. 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® (суппозитории), производства ООО «Фармекс Групп», можно рекомендовать для внедрения в практику здравоохранения как эффективное и безопасное средство для лечения больных с дисплазией эпителия шейки матки, обусловленной папилломавирусной инфекцией.

Отчет о работе составлен на 79 стр., содержит 71 табл., 4 рис., 1 прил., 40 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. ПЛАН 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	23
9.4. Условия передачи, учета и возврата исследуемых препаратов	23
9.5. Условия хранения	23
9.6. Схема назначения исследуемого и референтного препаратов	23
9.7. Предварительное лечение	23
9.8. Рандомизация	24
9.9. Выбор доз в проводимом исследовании	24
10. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ	25
10.1. Главная и второстепенная переменные для оценки эффективности ..	25
10.2. Оценка эффективности	25
10.3. Оценка переносимости	25
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
12.1. План статистического анализа	29
12.1.1. Основные положения	29
12.1.2. Анализ исходной однородности групп	29

12.1.3. Анализ эффективности в группах	30
12.1.4. Сравнение эффективности между группами.....	30
12.1.5. Анализ переносимости	31
12.1.6. Уровни значимости	32
12.2. Вывод об эффективности	32
12.3. Испытуемые, включаемые в анализ, и составление отчета.....	32
12.3.1. Работа с данными	32
12.3.2. Данные, включаемые в анализ.....	32
12.3.3. Составление отчета	32
13. ПОПРАВКИ К ПРОТОКОЛУ	33
14. ОБЯЗАННОСТИ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ	33
15. ВЕДЕНИЕ ДОКУМЕНТАЦИИ	34
16. КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ПРОВЕДЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ	34
17. РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.....	35
17.1. Исходная характеристика испытуемых	35
17.1.1. Исходное распределение по возрасту и данным анамнеза.....	35
17.1.2. Исходные данные бактериологического и цитологического исследования вагинального и цервикального мазка	36
17.1.3. Данные исходной оценки показателей местного иммунитета.....	38
17.1.4. Данные исходной оценки маркеров папилломавирусной инфекции	39
17.1.5. Данные кольпоцервикоскопии на этапе скрининга.....	41
17.1.6. Данные объективного обследования на этапе скрининга.....	42
17.1.7. Данные лабораторного обследования на этапе скрининга.....	43
17.2. Данные, полученные в ходе лечения исследуемыми препаратами.....	45
17.2.1. Оценка эффективности терапии по данным оценки маркеров папилломавирусной инфекции в динамике.....	45
17.2.2. Оценка эффективности терапии по динамике показателей местного иммунитета.....	46
17.2.3. Данные бактериологического исследования вагинального и цервикального мазка в динамике	50
17.2.4. Данные цитологического исследования вагинального и цервикального мазка в динамике	51
17.2.5. Оценка эффективности по данным кольпоцервикоскопии в динамике	54
17.2.6. Оценка эффективности по главной переменной	56
17.2.7. Заключение об эффективности	56
17.3. Сравнение эффективности между группами испытуемых	57
17.4. Анализ переносимости лечения.....	58
17.4.1. Анализ данных измерения ЧСС, АД, ЧД, температуры тела.....	58
17.4.2. Анализ данных лабораторного обследования пациенток.....	60
17.4.3. Побочные явления и побочные реакции.....	66
18. ВЫВОДЫ	67
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	70
Приложение А	74

1. ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ

ID₅₀ – ингибирующая доза

Ig – иммуноглобулин

sIgA – секреторный иммуноглобулин А

АД – артериальное давление

АЛТ – аланинтрансфераза

АСТ – аспартаттрансфераза

ВНК – клетки почки хомяка

ДА – дисперсионный анализ

ДИ – доверительный интервал

ВПЧ – вирус папилломы человека

ДАД – диастолическое артериальное давление

ЛПУ – лечебно-профилактическое учреждение

МЕ – международные единицы

МТ-4 – суспензионная культура лимфобластоидных клеток человека

ПЦР – полимеразная цепная реакция

СИН – цервикальная интраэпителиальная неоплазия

САД – систолическое артериальное давление

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭПР – электронный парамагнитный резонанс

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 участницы 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 исследовании, были застрахованы компанией-спонсором с целью возмещения ущерба в случае возникновения угрозы для жизни или здоровья пациентки, вследствие приема исследуемого препарата. Условия и порядок выплаты страховой суммы в случае нанесения ущерба здоровью пациентки при лечении исследуемым или референтным 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	Мальшева И.В.
2.	Исследователь координатор	Каминский В.В.
3.	Лицо, ответственное за учет препарата	Мальшева И.В.
4.	Заведующий лабораторией	Дубровский И.Б.
5.	Ответственный врач-лаборант	Суханов Ю.А.

4. ВСТУПЛЕНИЕ

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

Препарат представляет собой этаноловый экстракт из 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, аденовирус и некоторые другие.

Поскольку имеются данные, что препарат оказывает значительное местное противовирусное действие, в данном исследовании предпринята попытка применить препарат в новой лекарственной форме – суппозитории, обеспечивающих 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 иммуностропными 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 С₃ компонент комплемента).

Показано, что действующее вещество лекарственного средства обладает специфической антивирусной активностью и ингибирует репродукцию вируса папилломы человека (ВПЧ) на 2 lg ID₅₀ 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 осложнений, 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 суппозитория, 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 суппозитория 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® (суппозитории), производства ООО «Фармекс Групп», серии 0010712.

В I-й фазе клинического изучения препарата Протефлазид® (суппозитории), участвовало 30 пациенток с верифицированным диагнозом «Генитальный герпес в фазе ремиссии».

Пациенткам I группы (n=10), препарат Протефлазид® (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® (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±0,015 до 0,17±0,018 мкг/г белка и С₃ компонента комплемента с 0,12±0,022 до 0,26±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®, суппозитории. Наиболее эффективная схема дозирования (2 раза в сутки на протяжении 14 дней) препарата Протефлазид®, суппозитории по результатам 1 фазы, рекомендована для дальнейшего клинического изучения.

4.3. Результаты доклинических исследований препарата Протефлазид® (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 суппозитория 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 суппозитория 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 суппозитория 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 суппозитория Протефлазида как по лечебной, так и с профилактической схемам, сопровождается повышением продукции α-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 снижала 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 α - и γ -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 lg 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 Н₂О₂.

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 c-myc, 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 c-myc 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 c-myc, 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 c-myc, 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 *c-myc*, 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, 0.17 мг/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[®] (суппозитории), производства ООО «Фармекс Групп», и препарата Протефлазид[®] (капли), производства ПАО «Фитофарм», у пациенток с дисплазией эпителия шейки матки, обусловленной папилломавирусной инфекцией.

Задачи исследования:

➤ изучить терапевтическую эффективность исследуемого препарата Протефлазид[®] (суппозитории), производства ООО «Фармекс Групп» у

пациенток с дисплазией эпителия шейки матки, обусловленной папилломавирусной 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 группой.

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);
- бактериологическое и бактериоскопическое исследование материала из цервикального канала, уретры и влагалища;
- выявление и типирование ДНК папилломавирусной инфекции в мазках-соскобах из цервикального канала/шейки матки методом ПЦР (полуколичественным методом Real Time);
- цитологическое исследование мазков из шейки матки и цервикального канала по Папаниколау с определением койлоцитоза;
- оценка показателей местного иммунитета к окончанию курса лечения (секреторный IgA, лизоцим, C₃ компонент комплемента)
- кольпоцервикоскопия с оценкой наличия кольпоцервикоскопических признаков дисплазии эпителия шейки матки.

7. ПЛАН 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.

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

I группа – основная. Пациенткам был назначен исследуемый препарат Протефлазид® (суппозитории), производства ООО «Фармекс Групп», по одному суппозиторию 2 раза в сутки на протяжении 14 дней, после нормализации биотопа влагалища.

II группа – контрольная. Испытуемые, включенные в контрольную группу получали референтный препарат Протефлазид® (капли), производства ПАО «Фитофарм», в виде вагинальных тампонов с раствором препарата после нормализации биотопа влагалища. Для приготовления раствора следовало 3,0 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 76 пациенток (38 – основная группа; 38 – контрольная), находящихся на стационарном лечении в отделении репродуктивной и эндокринной гинекологии Киевского городского центра репродуктивной и перинатальной медицины.

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 (8 недель). 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. В **скрининговый период** производилась предварительная оценка соответствия пациентки критериям включения/исключения. 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 (8 недель)** 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	0-2	14 дней	+8 недель
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)	*		
Объективное обследование: -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
Кольпоскопия, кольпоцервикоскопия	*	14-й день лечения	По окончании периода наблюдения
Лабораторное обследование: - общий анализ крови; - общий анализ мочи; - б/х исследование крови; - бактериологическое, бактериоскопическое исследование материала из цервикального канала, уретры и влагалища	*	По окончании курса лечения	
- цитологическое исследование мазков из шейки матки и цервикального канала	*	По окончании курса лечения	По окончании периода наблюдения
-оценка показателей местного иммунитета (секреторный IgA, лизоцим, С ₃ комплемент комплимента)	*	По окончании курса лечения	По окончании периода наблюдения
-выявление и типирование ДНК ВПЧ в мазках-соскобах из эпителия слизистой влагалища/шейки матки	*	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	

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 **10.1**.

Согласно современным требованиям, для получения вывода об эффективности нового препарата по сравнению с референтным препаратом, необходимо оценить по выборочным данным разность долей испытуемых 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 δ и находится формально в диапазоне от $-\delta$ до $+\infty$.

Количество испытуемых в каждой группе можно оценить при помощи следующего выражения¹:

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

где p – максимальный размер положительного эффекта препарата сравнения, оцененный по результатам предыдущих исследований в предположении, что у испытываемого препарата размер положительного эффекта будет такой же (в %); α – граничная вероятность совершения ошибки 1-го рода (уровень значимости); β – граничная вероятность совершения ошибки 2-го рода; $z_{1-\alpha/2}$ и $z_{1-\beta}$ – соответствующие верхние процентные точки стандартного нормального распределения; δ – максимально приемлемая величина клинически важных различий, при которой испытываемый 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 ЕМЕА¹, величина клинически важных различий δ должна выбираться на основании мнения экспертов-клиницистов и статистических рассуждений.

По мнению экспертов-клиницистов для данного исследования, учитывая направленность действия испытываемого препарата, величину клинически важных различий δ следует принять равной -20%.

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

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

$$n_{\text{группы}} = \frac{2 \cdot 91 \cdot (100 - 91) \cdot (1,96 + 0,84)^2}{-20^2} = 35 \text{ пациента.}$$

Таким образом в исследование необходимо включить не менее 35 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 каждой группе должно составлять 38 пациенток. Всего в исследование следует включить 76 пациенток.

8. ВЫБОР ИСПЫТУЕМЫХ

8.1. Критерии включения в исследование

- женщины от 18 до 50 лет;
- пациентки с дисплазией эпителия шейки матки, обусловленной папилломавирусной инфекцией;
- цитологическая картина мазка соответствует I-II классу CIN (слабовыраженная или умеренная дисплазия шейки матки);
- выявление ДНК онкогенных папилломавирусов высокого риска в мазках-соскобах из эпителия цервикального канала/шейки матки методом ПЦР, наличие койлоцитоза;
- 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 или референтного препарата;
- рак шейки матки;
- сопутствующая декомпенсированная гинекологическая патология;
- лечение препаратами иммуноглобулина, интерферона, индукторов интерферона, препаратов, стимулирующих Т и В-звенья клеточного иммунитета и фагоцитоз в течение менее 30 суток от времени рандомизации;
- 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: 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 (E320), полиэтиленгликоль-400, полиэтиленгликоль-1500, полиэтиленгликоль-4000, до получения массы 3,0 г.

Фармакотерапевтическая группа.

Противовирусные средства прямого действия. Код АТС J05AX

Прочие средства, применяемые в гинекологии Код АТС G02 CX

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

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 J05AX

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: название, форма выпуска, производитель, состав, серия, срок хранения. Номер серии препарата 0010314, указанный на этикетке, соответствовал номеру серии, указанному в заключении лаборатории фармацевтического анализа ГЭЦ МЗ Украины. Исследуемый препарат имел на этикетке отметку: “Для клинических исследований”.

9.4. Условия передачи, учета и возврата исследуемых 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 препарат 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 препаратов

Испытуемые, включенные в основную группу получали исследуемый препарат Протефлазид® (суппозитории), производства ООО «Фармекс Групп». Исследуемый препарат Протефлазид® (суппозитории), назначался по 1 суппозиторию два раза в сутки на протяжении 14 дней. Препарат следовало использовать после гигиенических процедур и вводить глубоко во влагалище. Рекомендовалось начинать терапию сразу после менструации.

Испытуемые, включенные в контрольную группу получали референтный препарат Протефлазид® (капли), 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. Предварительное лечение

При выявлении инфекций, передаваемых половым путем, назначалась предварительная терапия. Лечение исследуемыми препаратами следовало начинать после завершения курса терапии и лабораторного подтверждения эрадикации патогенной микрофлоры. После завершения курса лечения исследуемыми препаратами и оценки результатов терапии, в случае наличия экзофитных кондилом и атипически измененного эпителия, производилась криодеструкция.

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;
- любых средств, которые, по мнению исследователя, могут значимо повлиять на результат исследования.

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 76), в конверте – листок 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 вскрывал конверт с соответствующим номером, записывал на конверте Ф.И.О. участницы, 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[®], суппозитории производства ООО «Фармекс Групп» и препарата Протефлазид[®], капли,

производства ПАО «Фитофарм» у пациенток с дисплазией эпителия шейки матки, обусловленной папилломавирусной инфекцией» доза препарата выбрана на основании исследования I-й фазы клинического изучения препарата Протефлазид® «Открытое исследование по изучению переносимости и предварительной оценке эффективности препарата Протефлазид®, суппозитории производства совместное Украинно-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 для оценки эффективности

1. Главная переменная:

- состояние эпителия шейки матки и цервикального канала по данным цитологического исследования к окончанию курса лечения исследуемым препаратом. Измерение проводится по категориальной шкале, приведенной в табл. 3.

Таблица 3 – Шкала оценки по главной переменной

Препарат эффективен	нормализация цитологической картины или переход к более низкому классу по CIN к окончанию курса лечения исследуемым препаратом
Препарат не эффективен	отсутствие изменений цитологической картины или переход к более высокому классу по CIN к окончанию курса лечения исследуемым препаратом

2. Второстепенные переменные:

- состояние эпителия шейки матки и цервикального канала по данным цитологического исследования к окончанию периода наблюдения;

- уровень вирусной нагрузки ВПЧ к окончанию курса лечения исследуемым препаратом и окончанию периода наблюдения;

- выраженность кольпоскопических/кольпоцервикоскопических признаков ВПЧ к окончанию курса лечения исследуемым препаратом и окончанию периода наблюдения;

- уровень показателей местного иммунитета к окончанию курса лечения (секреторный IgA, лизоцим, C₃ компонент комплемента)

10.2. Оценка эффективности

Эффективность оценивалась по величине долей пациенток, соответствующих категории главной переменной «препарат эффективен» (табл. 3). Вычислялась разность долей таких пациенток в группах, построен 95% ДИ для этой разности и выполнено сравнение нижней границы данного ДИ с нижней границей зоны эффективности (-20%).

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

Хорошая	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
Удовлетворительная	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
Неудовлетворительная	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 все негативные 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 все негативные 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

12.1. План статистического анализа

12.1.1. 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 испытываемого препарата по сравнению с референтным препаратом.
- Статистические выводы.

12.1.2. 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 %). исходной

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.

12.1.3. Анализ эффективности в группах

а) Для главной переменной привести показатели описательной статистики (частота и доля в % для каждой группы).

б) Для категориальных переменных эффективности, измеряемых на 2-м, 6-м и 7-м визитах, привести показатели описательной статистики в каждой группе и для каждого визита (частота и доля в %), а также выполнить сравнение в каждой группе данных 6-го и 7-го визитов со 2-м визитом при помощи критерия Мак-Нимара или критерия однородности маргинальных частот с учетом, при этом, поправки Бонферрони с целью элиминации эффекта множественных сравнений (уменьшить уровень значимости в два раза до 0,025).

в) Для количественных переменных эффективности, измеряемых на 2-м, 6-м и 7-м визитах, привести показатели описательной статистики в каждой группе и для каждого визита а также для разностей ($T_{\text{визит 6}} - T_{\text{визит 2}}$) и ($T_{\text{визит 7}} - T_{\text{визит 2}}$) (n, среднее арифметическое, медиана, стандартное отклонение, минимальное и максимальное значения). Для оценки значимости изменения данных переменных в зависимости от визита, по сравнению с исходным состоянием, выполнить ДА по смешанной модели: зависимая переменная – значение анализируемой переменной, фактор „время” – фиксированный (уровни: $T_{\text{визит 2}}$, $T_{\text{визит 6}}$ и $T_{\text{визит 8}}$), фактор «субъекты» – случайны, с последующим применением контрастного анализа уровней фактора «время» (уровень $T_{\text{визит 2}}$ = референтный). Проверить нормальность распределения остатков ДА при помощи критерия Шапиро-Уилка. Если данные не распределены нормально, то выполнить ДА на рангах.

12.1.4. Сравнение эффективности между группами

а) Для главной переменной и для второстепенных категориальных переменных выполнить сравнение между группами при помощи критерия хи-квадрат Пирсона или точного критерия Фишера в зависимости от выполнения предпосылок их применения.

б) Для количественных переменных выполнить сравнение групп по разностям dTi : $dT6 = T_{\text{визит 6}} - T_{\text{визит 2}}$ и $dT8 = T_{\text{визит 7}} - T_{\text{визит 2}}$. Для этого:

Если группы в исходном состоянии по анализируемому показателю однородны:

Проверить нормальность распределения dT_i посредством критерия Шапиро-Уилка. Если данные для определенного dT_i распределены нормально в обеих группах, то выполнить сравнение, по этому показателю, посредством критерия Стьюдента для независимых выборок. В противном случае (данные не распределены нормально хотя бы в одной из групп) сравнить группы при помощи критерия Манна-Уитни.

Если группы в исходном состоянии по анализируемому показателю не однородны в исходном состоянии:

Для сравнения групп по dT_i с учетом возможных исходных различий между группами выполнить ковариационный анализ в каждый момент времени T_i по схеме: зависимая переменная – dT_i для соответствующего признака, фактор «группа» – фиксированный (уровни: основная и контрольная), ковариата – значение этого параметра на момент времени $T_{\text{визит } 2}$. Выполнить контрастный анализ при помощи простых контрастов между уровнями фактора «группа». Проверить нормальность распределения остатков ковариационного анализа при помощи критерия Шапиро-Уилка. Если остатки не распределены нормально, то выполнить указанный анализ в рангах. Сделать выводы относительно различий между группами.

в) для главной переменной оценить разность долей положительных результатов в группах (категория «препарат эффективен») и построить для нее 95% ДИ.

12.1.5. Анализ переносимости

а) Результаты лабораторных исследований (показатели общего анализа крови, биохимического анализа крови и 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 значения) 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).

12.1.6. Уровни значимости

Уровень значимости для критерия Шапиро-Уилка взять равным 0,01, а для остальных критериев – 0,05.

12.2. 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[®] (суппозитории), производства ООО «Фармекс Групп») не уступает по эффективности референтному препарату (Протефлазид[®] (капли), производства ПАО «Фитофарм») в виде вагинальных тампонов с раствором препарата, при лечении пациенток с дисплазией эпителия шейки матки, обусловленной папилломавирусной инфекцией.

12.3. Испытуемые, включаемые в анализ, и составление отчета

12.3.1. 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.

12.3.2. 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.

12.3.3. Составление отчета

По результатам клинического исследования исследователем составляется отчет. Отчет должен содержать полную информацию о проведенном исследовании, включающую: описание исследования, описание рандомизации, обоснование размера выборки, количество и характеристику пациенток, 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 **12**, 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), описание 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 работал в соответствии с ними. Исследователь, проводящий данное исследование строго соблюдал условия протокола клинического исследования. Исследователь обеспечивал правильное и своевременное их внесение в Индивидуальные регистрационные формы пациенток и несет ответственность за качество полученных в процессе исследования данных.

До начала исследования исследователь сформировал 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 указанным 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 пациенток 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 больной 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 соответствии 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 76 женщин, которые дали письменное согласие на участие в исследовании и соответствовали критериям отбора. Все испытуемые находились на стационарном лечении в отделении репродуктивной и эндокринной гинекологии Киевского городского центра репродуктивной и перинатальной медицины. 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 50 лет. Средний возраст испытуемых составил 31,2 года в основной группе и 32,5 лет 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	38	31,2	30,5	7,017	18	45
	Контрольная	38	31,5	33	5,917	23	45

Таблица 6 – Результаты сравнения групп по возрасту с использованием критерия Стьюдента

Показатель	t-статистика	Число ст. свободы	P-значение (двустор.)	Разность средних	Однородность групп
Возраст	-0,883	74	0,3797	-1,3	Однородны
* Вывод сделан при уровне значимости 0,05					

Вывод. Основываясь на результатах сравнения групп по возрасту (**табл. 5**) 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 анамнеза

Данные анамнеза	Соответст вие критерию	Основная группа		Контрольна я группа		Достигнутый уровень значимости*
		Кол- во	Доля, в %	Кол- во	Доля, в %	
Неоднократные беременности и/или роды до 20 лет	Нет	25	65,8	23	60,5	0,8120
	Есть	13	34,2	15	39,5	
	Всего	38	100,0	38	100,0	
Ранний возраст первого полового сношения	Нет	15	39,5	17	44,7	0,8163
	Есть	23	60,5	21	55,3	
	Всего	38	100,0	38	100,0	
Наличие остроконечных кондиллом	Нет	36	94,7	36	94,7	1,000
	Есть	2	5,3	5,3	2,6	
	Всего	38	100,0	38	100,0	
Курение	Нет	23	60,5	21	55,3	0,8163
	Есть	15	39,5	17	44,7	
	Всего	38	100,0	38	100,0	
Беспорядочные половые связи	Нет	24	63,2	22	57,9	0,8145
	Есть	14	36,8	16	42,1	
	Всего	38	100,0	38	100,0	
Хронический цервицит	Нет	27	71,1	33	86,8	0,1595
	Есть	11	28,9	5	13,2	
	Всего	8	100,0	38	100,0	

* Оценка выполнена при помощи критерия хи-квадрат с поправкой на непрерывность Йетса в комбинации с точным критерием Фишера

Вывод: исследуемые группы были сформированы статистически однородными по данным гинекологического анамнеза.

17.1.2. Исходные данные бактериологического и цитологического исследования вагинального и цервикального мазка

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. Кроме этого, производили цитологическое исследование мазков из шейки матки и цервикального канала. Результаты микробиологического исследования представлены в табл. 8. Распределение женщин по степени

чистоты влагалища представлено в **табл.9**. Распределение женщин по типу цитологического мазка с шейки матки представлено в **табл.10**.

Таблица 8 – Результаты микробиологического исследования на этапе скрининга

Выявленная микрофлора	Основная группа, n=38		Контрольная группа, n=38	
	абс.	%	абс.	%
Грибковая микрофлора	1	2,6	-	-
<i>N. gonorrhoeae</i>	-	-	-	-
<i>Trichomonas vaginalis</i>	-	-	-	-
<i>Ureaplasma urealiticum</i>	-	-	-	-
<i>Chlamydia trachomatis</i>	-	-	1	2,6
<i>Gargnerella sp.</i>	1	2,6	-	-
<i>Actinomyces sp.</i>	4	10,5	-	-

Таблица 9 – Исходное распределение испытуемых по степени чистоты влагалища

Степень чистоты влагалища	Основная группа n=38		Контрольная группа n=38	
	абс.	%	абс.	%
I	33	86,8	37	97,4
II	5	13,2	1	2,6
III	-	-	-	-
IV	-	-	-	-

Таблица 10 – Исходное распределение испытуемых по данным цитологического исследования мазка шейки матки и цервикального мазка

Показатель	Категория	Основная группа		Контрольная группа		Достигнутый уровень значимости*
		Кол-во	Доля, в %	Кол-во	Доля, в %	
Тип цитологического мазка по Папаниколау	I	35	92,1	36	94,7	1,000
	II	3	7,9	2	5,3	
	III	-	-	-	-	
	IV	-	-	-	-	
	V	-	-	-	-	
Тип цитологического мазка по CIN	I	25	65,8	24	63,2	0,8106
	II	13	34,2	14	36,8	
Лейкоциты поверхности	0-10	34	89,5	34	89,5	1,000
	11-20	4	10,5	4	10,5	

Показатель	Категория	Основная группа		Контрольная группа		Достигнутый уровень значимости*
		Кол-во	Доля, в %	Кол-во	Доля, в %	
шейки матки	21-40	-	-	-	-	
	Более 40	-	-	-	-	
	все п/з	-	-	-	-	
Лейкоциты цервикального канала	из 0-5	7	18,4	2	5,3	-
	6-10	30	78,9	33	86,8	
	11-20	1	2,6	3	7,9	
	21-40	-	-	-	-	
	более 40	-	-	-	-	
Койлоцитоз	нет	-	-	-	-	-
	1-2	2	5,3	-	-	
	3-9	13	34,2	8	21,1	
	10 и более	23	60,5	30	78,9	
Дискератоциты	есть	35	92,1	36	94,7	1,000
	нет	3	7,9	2	5,3	

* Оценка выполнена при помощи критерия хи-квадрат с поправкой на непрерывность Йетса в комбинации с точным критерием Фишера

Вывод: исследуемые группы были сформированы статистически однородными по данным цитологического исследования мазка шейки матки и цервикального мазка.

17.1.3. Данные исходной оценки показателей местного иммунитета

Согласно протоколу исследования на этапе скрининга производили оценку показателей местного иммунитета (секреторный Ig A, лизоцим, C₃ 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	38	1838,00	1865,28	394,108	1060,51	2739,03
	Контрольная	38	1553,28	1712,32	547,335	84,49	2302,64
Лизоцим	Основная	38	29,15	19,39	16,764	8,03	69,56
	Контрольная	38	26,73	22,10	15,254	10,29	65,14
C ₃ компонент комплемента	Основная	38	15,23	15,50	3,466	3,98	21,29
	Контрольная	38	15,41	15,34	6,602	3,54	45,03

Для оценки однородности групп по показателям местного иммунитета 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 этих показателей не распределены нормально в обеих группах, поэтому для сравнения групп по данным иммунологического обследования 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 IgA	529,000	1270,000	-1,905	0,075	Однородны
Лизоцим	661,000	1402,000	-0,634	0,526	Однородны
C ₃ компонент комплемента	649,500	1390,500	-0,753	0,451	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 папилломавирусной инфекции

На этапе скрининга производили выявление и типирование ДНК ВПЧ в мазках-соскобах из эпителия слизистой влагалища/шейки матки. В соответствии с критериями отбора в исследование включали испытуемых с выявленной ДНК онкогенных папилломавирусов высокого риска в мазках-соскобах из эпителия цервикального канала/шейки матки методом ПЦР. Результаты анализа исходной однородности групп по данным оценки маркеров папилломавирусной инфекции (количественное определение)

методами описательной статистики приведены в табл. 13. Данные типирования ДНК ВПЧ в группах испытуемых представлены в табл. 14.

Таблица 13 – Исходные данные количественной оценки ДНК ВПЧ

Показатель	Группа	N	Средн. арифм.	Медиана	Станд. откл.	Мин	Макс
ДНК ВПЧ	Основная	38	2,26	2	0,724	1	3
	Контрольная	38	2,37	2	0,675	1	3

Таблица 14 – Исходное распределение испытуемых по выявленному типу ВПЧ

Тип ВПЧ	Основная группа n=38		Контрольная группа n=38	
	абс.	%	абс.	%
6	6	15,8	1	2,6
11	5	13,2	6	15,8
16	2	5,3	8	21,1
18	7	18,4	9	23,7
26	-	-	1	2,6
31	1	2,6	-	-
33	6	15,8	8	21,1
35	1	2,6	-	-
39	2	5,3	-	-
43	-	-	3	7,7
45	2	5,3	4	10,5
51	1	2,6	3	7,7
52	2	13,2	2	5,3
53	1	2,6	1	2,6
54	6	15,8	3	7,7
56	1	2,6	1	2,6
58	6	15,8	3	7,7
68	-	-	-	-
69	-	-	1	2,6
70	12	31,6	6	15,8
71	1	2,6	1	2,6
73	1	2,6	4	10,5
82	-	-	-	-

Для оценки однородности групп по данным количественной оценки ДНК ВПЧ 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 для этих показателей 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 15.

Таблица 15 – Сравнение групп по данным количественной оценки ДНК ВПЧ при помощи критерия Манна - Уитни

Показатель	U Манна-Уитни	Wilcoxon W	Z-статистика	р-значение (двустороннее)	Однородность групп*
ДНК ВПЧ	668,000	1409,000	-0,614	0,539	Однородны
*Вывод сделан при уровне значимости 0,05					

17.1.5. Данные кольпоцервикоскопии на этапе скрининга

В соответствии с требованиями протокола на этапе скрининга производили кольпоцервикоскопию с оценкой наличия кольпоскопических признаков дисплазии эпителия шейки матки. Результаты анализа исходной однородности групп по данным кольпоскопии методами описательной статистики приведены в табл. 16.

Таблица 16 – Исходные данные кольпоцервикоскопии

Показатель	Соответствие критерию	Основная группа		Контрольная группа		Достигнутый уровень значимости*
		Кол-во	Доля, в %	Кол-во	Доля, в %	
неравномерное поглощение йодного р-ра Люголя	да	37	97,4	36	94,7	1,000
	нет	1	2,6	2	5,3	
лейкоплакия	да	1	2,6	1	2,6	1,000
	нет	37	97,4	37	97,4	
пунктация	да	26	68,4	24	63,2	0,8089
	нет	12	31,6	14	36,8	
ацетобелый эпителий	да	37	97,4	36	94,7	1,000
	нет	1	2,6	2	5,3	
мозаика	да	14	36,8	14	36,8	1,000
	нет	24	63,2	24	63,2	
атипичная зона трансформации	да	11	28,9	8	21,1	0,5962
	нет	27	71,1	30	78,9	
* Оценка выполнена при помощи критерия хи-квадрат с поправкой на непрерывность Йетса в комбинации с точным критерием Фишера						

Вывод: исследуемые группы были сформированы статистически однородными по данным кольпоцервикоскопии.

17.1.6. Данные объективного обследования на этапе скрининга

До начала клинического исследования производили объективное обследование с оценкой ЧСС, АД и температуры тела. У части испытуемых определялся субфебрилитет. Анализ исходного состояния пациенток по данным физикального обследования (ЧСС, АД, температура тела) с использованием методов описательной статистики приведен в табл.17.

Таблица 17 – Анализ исходной однородности групп по данным объективного осмотра

Показатель	Группа	N	Среднее арифм.	Медиана	Станд. откл.	Мин	Макс
ЧСС	Основная	38	77,74	78	1,057	76	79
	Контрольная	38	78,24	78	0,852	76	79
САД	Основная	38	112,37	110	4,309	110	120
	Контрольная	38	113,16	110	4,711	110	120
ДАД	Основная	38	69,47	70	5,670	60	90
	Контрольная	38	68,95	70	6,489	60	90
t тела	Основная	38	36,60	36,6	0,016	36,6	36,7
	Контрольная	38	36,62	36,6	0,037	36,6	36,7

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. Результаты применения критерия Манна-Уитни приведены в табл.18.

Таблица 18 – Сравнение групп по показателям объективного осмотра при помощи критерия Манна - Уитни

Показатель	U Манна-Уитни	Wilcoxon W	Z-статистика	p-значение (двустороннее)	Однородность групп*
ЧСС	530,500	1271,500	-1,895	0,080	Однородны
САД	627,000	1368,000	-1,910	0,068	Однородны
ДАД	665,000	1406,000	-0,764	0,445	Однородны

t тела	685,000	1426,000	-0,483	0,629	Однородны
*Вывод сделан при уровне значимости 0,05					

Вывод. Согласно данным, приведенным в табл. 18, группы были статистически неразличимы по результатам измерения гемодинамических показателей и температуры тела.

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 не 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.

17.1.7. Данные лабораторного обследования на этапе скрининга

На этапе скрининга был проведен лабораторный анализ крови и мочи. Все лабораторные показатели находились в пределах нормы или незначительно отклонялись от показателей нормы. Результаты общего анализа крови приведены в табл.19, биохимического анализа крови в табл.20, общего анализа мочи – в табл.21.

Таблица 19 – Показатели описательной статистики для параметров общего анализа крови на этапе скрининга

Показатель	Группа	Статистические показатели					
		N	Среднее арифм.	Медиана	Станд отклон.	Мин	Макс
Эритроциты, × 10 ¹² /л	Основная	38	4,77	4,8	0,369	4,0	5,8
	Контрольная	38	4,90	4,9	7,475	4,2	5,6
Гемоглобин, г/л	Основная	38	144,47	146	5,608	132	154
	Контрольная	38	145,11	147	6,801	132	156
Лейкоциты, × 10 ⁹ /л	Основная	38	5,50	5,3	0,986	4,1	8,6
	Контрольная	38	6,10	5,8	1,171	4,4	8,4
Нейтрофилы, %	Основная	38	61,58	61	7,614	48	72
	Контрольная	38	62,05	66	12,522	44	72
Базофилы, %	Основная	38	0,24	0	0,542	0	2
	Контрольная	38	0,11	0	0,311	0	1
Эозинофилы, %	Основная	38	0,97	1	0,885	0	2
	Контрольная	38	0,92	1	0,882	0	3
Моноциты, %	Основная	38	8,63	9	1,880	4	13
	Контрольная	38	7,66	8	2,496	3	12
Лимфоциты, %	Основная	38	28,13	27	6,894	17	39
	Контрольная	38	28,61	31	6,656	17	37
СОЭ, мм/ч	Основная	38	8,82	8	3,861	4	15

	Контрольная	38	8,16	8	3,538	2	14
--	-------------	----	------	---	-------	---	----

Таблица 20 – Показатели описательной статистики для параметров биохимического анализа крови на этапе скрининга

Показатель	Группа	Статистические показатели					
		N	Среднее арифм.	Медиана	Станд отклон.	Мин	Макс
ASAT, ммоль/ч · л	Основная	38	22,47	21,5	4,483	14	30
	Контрольная	38	22,03	21	3,514	16	30
ALAT, ммоль/ч · л	Основная	38	21,63	21	6,042	12	29
	Контрольная	38	20,97	19	4,296	15	31
Глюкоза, ммоль/л	Основная	38	4,9	4,8	0,8	3,7	6,5
	Контрольная	38	4,58	4,4	0,781	3,52	6,4
Билирубин общий, мкмоль/л	Основная	38	17,14	18,38	3,105	8,91	20,54
	Контрольная	38	17,11	17,82	3,064	9,5	20,13
Креатинин, мкмоль/л	Основная	38	0,09	0,075	0,132	0,048	0,88
	Контрольная	38	0,07	0,0755	0,014	0,043	0,099

Таблица 21 – Показатели описательной статистики для параметров анализа мочи на этапе скрининга

Показатель	Группа	Статистические показатели					
		N	Среднее арифм.	Медиана	Станд отклон.	Мин	Макс
Относительная плотность	Основная	38	1018,4	1020	3,851	1011	1025
	Контрольная	38	1019,1	1021	4,114	1011	1026
Лейкоциты	Основная	38	1,86	2	1,084	0	4
	Контрольная	38	2,18	2	1,010	0	4
Эритроциты	Основная	38	0,47	0	0,557	0	2
	Контрольная	38	0,47	0	0,506	0	1
Белок	Основная	38	Не обнаружен ни в одном из случаев				
	Контрольная	38	Не обнаружен ни в одном из случаев				
Цилиндры	Основная	38	Не обнаружены ни в одном из случаев				
	Контрольная	38	Не обнаружены ни в одном из случаев				
Глюкоза	Основная	38	Не обнаружена ни в одном из случаев				
	Контрольная	38	Не обнаружена ни в одном из случаев				

Пациенток с нарушением функции печени и/или почек в группах испытуемых не было.

Таким образом, в клиническое исследование были включены две группы испытуемых по 38 женщин с CIN-I или CIN-II ассоциированных ВПЧ, 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 76 испытуемых полный курс терапии в течение 14 дней получили 76 испытуемых. В период наблюдения на визит 7 явились 76 испытуемых. Из исследования не было исключено ни одной пациентки. Пропущенных визитов не было ни у одной из пациенток ни в одной из групп. Таким образом, в анализ эффективности были включены 76 пациенток, в анализ переносимости – 76 пациенток.

17.2.1. Оценка эффективности терапии по данным оценки маркеров папилломавирусной инфекции в динамике

В соответствии с протоколом по окончании курса лечения и по окончании периода наблюдения производили оценку уровня вирусной нагрузки ДНК ВПЧ в мазках-соскобах из эпителия слизистой влагалища/шейки матки. Данные оценки уровня вирусной нагрузки ДНК ВПЧ в динамике методами описательной статистики (n, среднее арифметическое, медиана, стандартное отклонение, минимум и максимум) приведены в табл.22. Графически динамика уровня вирусной нагрузки ДНК ВПЧ представлена на рис.1.

Таблица 22 – Данные оценки уровня вирусной нагрузки ДНК ВПЧ в динамике методами описательной статистики

Этап исследования	Группа	Статистические показатели					
		N	Среднее арифм.	Медиана	Станд. отклон.	Мин	Макс
T визит 2	Основная	38	2,26	2	0,724	1	3
	Контрольная	38	2,37	2	0,675	1	3
T визит 6	Основная	38	1,61	1	0,595	1	3
	Контрольная	38	1,82	2	0,834	0	3
T визит 7	Основная	38	0,61	0	0,547	0	2
	Контрольная	38	0,71	1	0,515	0	3

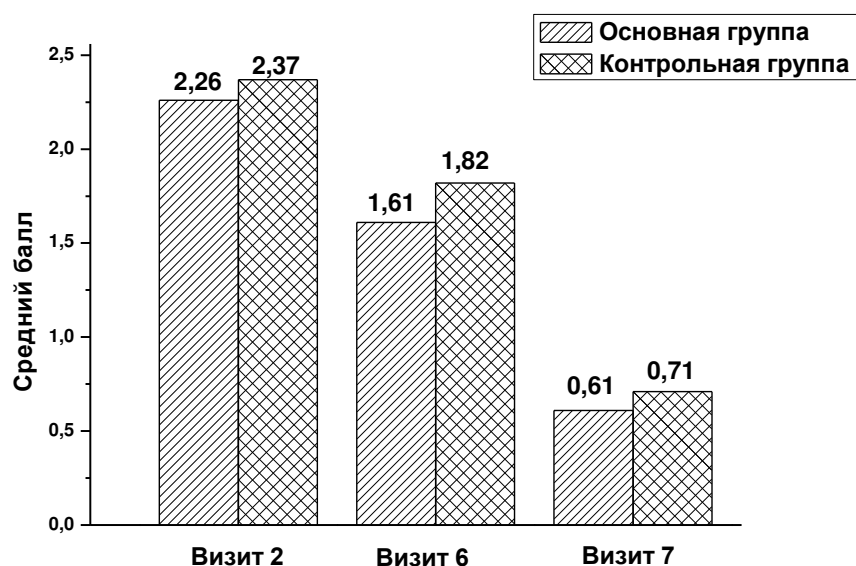


Рис.1 – Динамика уровня вирусной нагрузки ДНК ВПЧ в группах

17.2.2. Оценка эффективности терапии по динамике показателей местного иммунитета

По окончании курса лечения и через 8 недель после завершения курса лечения повторно производилось определение показателей местного иммунитета (секреторный IgA, лизоцим, С3 компонент комплемента). Данные оценки показателей местного иммунитета в динамике методами описательной статистики (n, среднее арифметическое, медиана, стандартное отклонение, минимум и максимум) приведены в табл. 23-25.

Таблица 23 – Данные оценки уровня секреторного Ig A в динамике методами описательной статистики

Этап исследования	Группа	Статистические показатели					
		N	Среднее арифм.	Медиана	Станд. отклон.	Мин	Макс
T _{визит 2}	Основная	38	1838,00	1865,28	394,108	1060,51	2739,03
	Контрольная	38	1553,28	1712,32	547,335	84,49	2302,64
T _{визит 6}	Основная	38	3 107,56	2079,37	3176,851	954,06	17585,11
	Контрольная	38	2 604,79	1891,045	2220,379	1013,26	8962,53
T _{визит 7}	Основная	38	3 161,04	2136,31	2447,593	1095,06	9834,48
	Контрольная	38	2 234,83	1860,645	1366,988	1018,96	6549,77

Таблица 24 – Данные оценки уровня лизоцима в динамике методами описательной статистики

Этап исследования	Группа	Статистические показатели					
		N	Среднее арифм.	Медиана	Станд. отклон.	Мин	Макс
T _{визит 2}	Основная	38	29,15	19,39	16,764	8,03	69,56
	Контрольная	38	26,73	22,10	15,254	10,29	65,14

Этап исследования	Группа	Статистические показатели					
		N	Среднее арифм.	Медиана	Станд. отклон.	Мин	Макс
T _{визит 6}	Основная	38	40,05	39,04	23,229	10,51	103,6
	Контрольная	38	44,65	43,64	25,372	10,82	104,12
T _{визит7}	Основная	38	45,46	40,335	24,425	13,19	98,79
	Контрольная	38	45,33	38,57	24,869	10,97	95,27

Таблица 25 – Данные оценки уровня С₃ компонента комплемента в динамике методами описательной статистики

Этап исследования	Группа	Статистические показатели					
		N	Среднее арифм.	Медиана	Станд. отклон.	Мин	Макс
T _{визит 2}	Основная	38	15,23	15,50	3,466	3,98	21,29
	Контрольная	38	15,41	15,34	6,602	3,54	45,03
T _{визит 6}	Основная	38	30,12	16,62	33,976	10,71	182,9
	Контрольная	38	20,24	16,455	8,227	10,91	45,64
T _{визит7}	Основная	38	48,44	35,96	31,872	10,94	97,76
	Контрольная	38	40,29	28,77	29,680	11,39	96,72

Графически динамика показателей местного иммунитета представлена на рис.2-4.

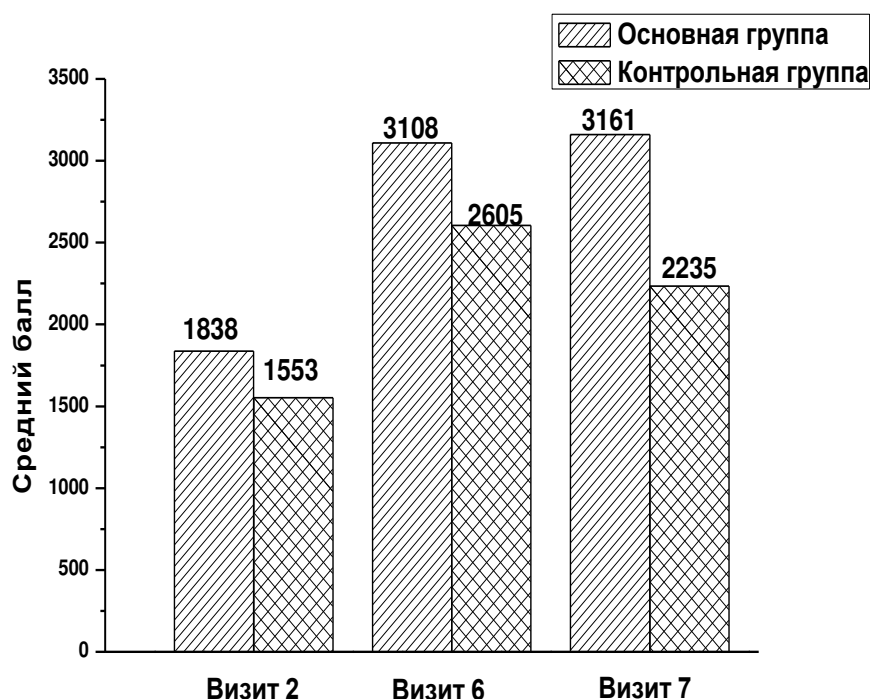


Рис.2 – Динамика показателя «Секреторный Ig A» в группах

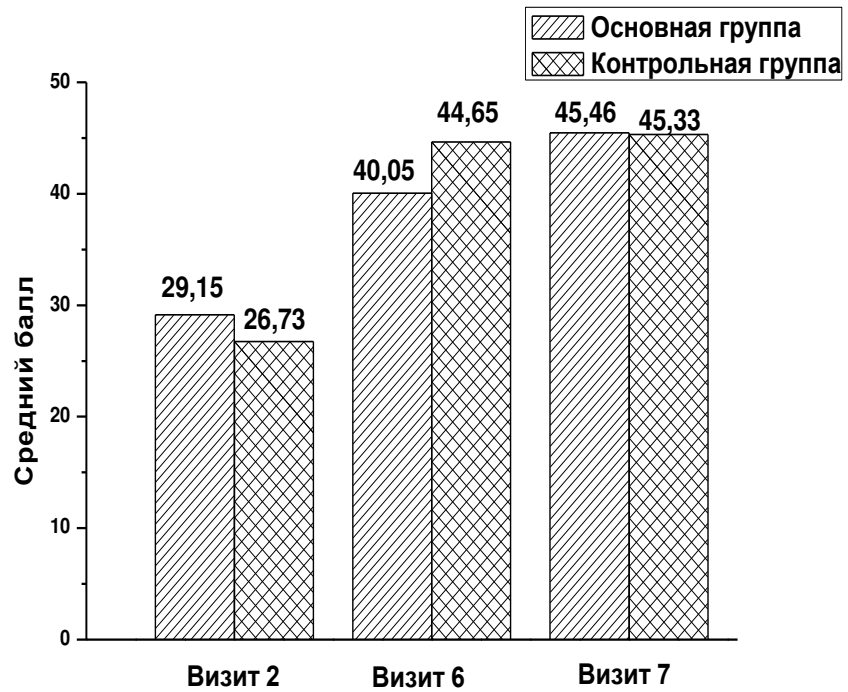


Рис.3 – Динамика показателя «Лизоцим» в группах

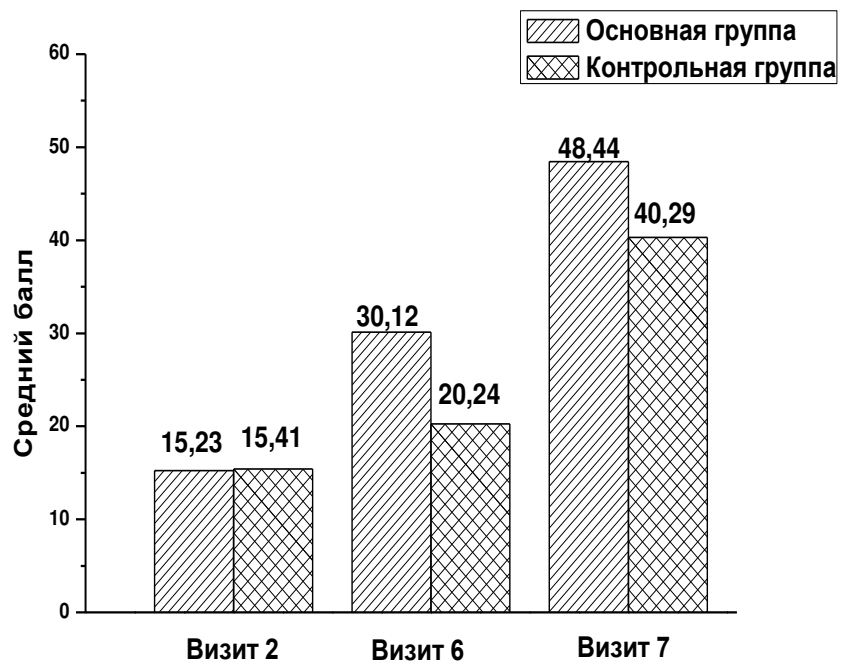


Рис.4 – Динамика показателя «С₃ компонент комплемента» в группах

Для анализа динамики показателей уровня вирусной нагрузки ДНК ВПЧ и 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. 26-27**.

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 1 – референтный). Результаты контрастного анализа представлены в **табл.28-29**.

Таблица 26 – Основные результаты дисперсионного анализа показателей уровня вирусной нагрузки ДНК ВПЧ и показателей местного иммунитета в основной группе

Зависимая переменная	Фактор	Сумма квадратов	Число ст. своб.	Средний квадрат	F	Знач.
ДНК ВПЧ	Визит	52,965	2	26,482	85,075	0,000
	Пациенты	20,491	37	0,554	1,779	0,018
Секреторный IgA	Визит	39584285,816	2	19792142,908	5,524	0,006
	Пациенты	310479949,857	37	8391349,996	2,342	0,001
Лизоцим	Визит	5245,005	2	2622,502	6,456	0,003
	Пациенты	22378,227	37	604,817	1,489	0,074
С ₃ компонент комплимента	Визит	21025,681	2	10512,841	19,589	0,000
	Пациенты	40804,721	37	1102,830	2,055	0,004

Таблица 27 – Основные результаты дисперсионного анализа показателей уровня вирусной нагрузки ДНК ВПЧ и показателей местного иммунитета в контрольной группе

Зависимая переменная	Фактор	Сумма квадратов	Число ст. своб.	Средний квадрат	F	Знач.
ДНК ВПЧ	Визит	54,158	2	27,079	67,148	0,000
	Пациенты	22,526	37	0,609	1,510	0,067
Секреторный Ig A	Визит	21622601,462	2	10811300,731	5,161	0,008

	Пациенты	107635098,917	37	2909056,727	1,389	0,115
Лизоцим	Визит	8462,037	2	4231,019	7,712	0,001
	Пациенты	16114,569	37	435,529	0,794	0,778
С ₃ компонент комплимента	Визит	13225,979	2	6612,990	22,673	0,000
	Пациенты	15127,212	37	408,844	1,402	0,109

Таблица 28 – Результаты контрастного анализа в основной группе

Показатель	Контрасты	Оцененный контраст	Станд. ошибка	р-знач.*
ДНК ВПЧ	Визит 6 – Визит 2	-0,658	0,128	0,000
	Визит 7 – Визит 2	-1,658	0,128	0,000
Секреторный Ig A	Визит 6 – Визит 2	1161,225	434,254	0,009
	Визит 7 – Визит 2	1323,044	434,254	0,003
Лизоцим	Визит 6 – Визит 2	10,894	4,624	0,021
	Визит 7 – Визит 2	16,311	4,624	0,001
С ₃ компонент комплимента	Визит 6 – Визит 2	14,889	5,315	0,006
	Визит 7 – Визит 2	33,207	5,315	0,000

Таблица 29 – Результаты контрастного анализа в контрольной группе

Показатель	Контрасты	Оцененный контраст	Станд. ошибка	р-знач.*
ДНК ВПЧ	Визит 6 – Визит 2	-0,553	0,146	0,000
	Визит 7 – Визит 2	-1,658	0,146	0,000
Секреторный Ig A	Визит 6 – Визит 2	1051,509	332,029	0,002
	Визит 7 – Визит 2	681,544	332,029	0,044
Лизоцим	Визит 6 – Визит 2	17,928	5,374	0,001
	Визит 7 – Визит 2	18,606	5,374	0,001
С ₃ компонент комплимента	Визит 6 – Визит 2	4,831	3,918	0,221
	Визит 7 – Визит 2	24,878	3,918	0,000

Вывод: на основании проведенного анализа можно сделать вывод о значимом снижении уровня вирусной нагрузки ДНК ВПЧ и значимом улучшении показателей местного иммунитета в обеих группах.

17.2.3. Данные бактериологического исследования вагинального и цервикального мазка в динамике

По окончании курса лечения повторно производили бактериологическое исследование вагинального и цервикального мазка. Распределение пациенток по данным бак. исследования представлено в **табл.30**, по степени чистоты влагалища представлено в **табл.31**.

Таблица 30 – Результаты микробиологического исследования в динамике

Выявленная микрофлора	Основная группа n=38		Контрольная группа n=38	
	скрининг	визит 6	скрининг	визит 6
Грибковая микрофлора	1	-	-	-
<i>N. gonorrhoeae</i>	-	-	-	-
<i>Trichomonas vaginalis</i>	-	-	-	-
<i>Ureaplasma urealiticum</i>	-	-	-	-
<i>Chlamydia trachomatis</i>	-	-	1	-
<i>Gargnerella sp.</i>	1	-	-	-
<i>Actinomyces sp.</i>	4	-	-	-

Таблица 31 – Распределение испытуемых по степени чистоты влагалища в динамике

Степень чистоты влагалища	Основная группа, n=38		Контрольная группа, n=38	
	скрининг	визит 6	скрининг	визит 6
I	33	38	37	38
II	5	-	1	-
III	-	-	-	-
IV	-	-	-	-

17.2.4. Данные цитологического исследования вагинального и цервикального мазка в динамике

В соответствии с требованиями протокола после завершения курса лечения и по окончании периода наблюдения повторно производилось цитологическое исследование мазков из цервикального канала и поверхности шейки матки. Данные оценки показателей цитологического мазка из цервикального канала и поверхности шейки матки в динамике представлены в табл.32-43.

Таблица 32 – Распределение испытуемых основной группы по типу цитологического мазка с шейки матки по Папаниколау в динамике

Показатель	Категория	Визит 2		Визит 6		Визит 7	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Тип цитологического мазка по Папаниколау	I	35	92,1	38	100,0	38	100,0
	II	3	7,9	-	-	-	-
	III	-	-	-	-	-	-
	IV	-	-	-	-	-	-
	V	-	-	-	-	-	-

Таблица 33 – Распределение испытуемых контрольной группы по типу цитологического мазка с шейки матки по Папаниколау в динамике

Показатель	Категория	Визит 2		Визит 6		Визит 7	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%

Показатель	Категория	Визит 2		Визит 6		Визит 7	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Тип цитологического мазка по Папаниколау	I	36	94,7	38	100,0	38	100,0
	II	2	5,3	-	-	-	-
	III	-	-	-	-	-	-
	IV	-	-	-	-	-	-
	V	-	-	-	-	-	-

Таблица 34 – Распределение испытуемых основной группы по типу цитологического мазка с шейки матки по CIN в динамике

Показатель	Категория	Визит 2		Визит 6		Визит 7	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Тип цитологического мазка по CIN	-	-	-	19	50,0	36	94,7
	I	25	65,8	16	42,1	1	2,6
	II	13	34,2	3	7,9	1	2,6

Таблица 35 – Распределение испытуемых контрольной группы по типу цитологического мазка с шейки матки по CIN в динамике

Показатель	Категория	Визит 2		Визит 6		Визит 7	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Тип цитологического мазка по CIN	-	-	-	5	13,2	20	52,6
	I	24	63,2	30	78,9	15	39,5
	II	14	36,8	3	7,9	1	2,6

Таблица 36 – Распределение испытуемых основной группы по количеству лейкоцитов в мазке с шейки матки в динамике

Показатель	Категория	Визит 2		Визит 6		Визит 7	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Лейкоциты с поверхности шейки матки	0-10	34	89,5	35	92,1	38	100,0
	11-20	4	10,5	3	7,9	-	-
	21-40	-	-	-	-	-	-
	более 40	-	-	-	-	-	-
	все п/з	-	-	-	-	-	-

Таблица 37 – Распределение испытуемых контрольной группы по количеству лейкоцитов в мазке с шейки матки в динамике

Показатель	Категория	Визит 2		Визит 6		Визит 7	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Лейкоциты с поверхности шейки матки	0-10	34	89,5	38	100,0	38	100,0
	11-20	4	10,5	-	-	-	-
	21-40	-	-	-	-	-	-
	более 40	-	-	-	-	-	-
	все п/з	-	-	-	-	-	-

Таблица 38 – Распределение испытуемых основной группы по количеству лейкоцитов в мазке из цервикального канала в динамике

Показатель	Категория	Визит 2		Визит 6		Визит 7	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Лейкоциты с поверхности шейки матки	0-5	7	18,4	15	39,5	29	76,3
	6-10	30	78,9	23	60,5	9	23,7
	11-20	1	2,6	-	-	-	-
	21-40	-	-	-	-	-	-
	более 40	-	-	-	-	-	-

Таблица 39 – Распределение испытуемых контрольной группы по количеству лейкоцитов в мазке из цервикального канала в динамике

Показатель	Категория	Визит 2		Визит 6		Визит 7	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Лейкоциты с поверхности шейки матки	0-5	2	5,3	14	36,8	26	68,4
	6-10	33	86,8	24	63,2	12	31,6
	11-20	3	7,9	-	-	-	-
	21-40	-	-	-	-	-	-
	более 40	-	-	-	-	-	-

Таблица 40 – Распределение испытуемых основной группы по количеству койлоцитов в цитологическом мазке с шейки матки и из цервикального канала в динамике

Показатель	Категория	Визит 2		Визит 6		Визит 7	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Койлоцитоз	нет	-	-	5	13,2	17	44,7
	1-2	2	5,3	28	73,7	19	50,0
	3-9	13	34,2	13	34,2	1	2,6
	10 и более	23	60,5	2	5,3	1	2,6

Таблица 41 – Распределение испытуемых контрольной группы по количеству койлоцитов в цитологическом мазке с шейки матки и из цервикального канала в динамике

Показатель	Категория	Визит 2		Визит 6		Визит 7	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Койлоцитоз	нет	-	-	2	5,3	6	15,8
	1-2	-	-	26	68,4	31	81,6
	3-9	8	21,1	17	44,7	1	2,6
	10 и более	30	78,9	3	7,9	-	-

Таблица 42 – Распределение испытуемых основной группы о количестве дискератоцитов в цитологическом мазке с шейки матки и из цервикального канала в динамике

Показатель	Категория	Визит 2		Визит 6		Визит 7	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%

Показатель	Категория	Визит 2		Визит 6		Визит 7	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Дискерацитоз	есть	35	92,1	15	39,5	6	15,8
	нет	3	7,9	23	60,5	32	84,2

Таблица 43 – Распределение испытуемых контрольной группы по количеству дискерацитов в цитологическом мазке с шейки матки и из цервикального канала в динамике

Показатель	Категория	Визит 2		Визит 6		Визит 7	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Дискерацитоз	есть	36	94,7	20	52,6	9	23,7
	нет	2	5,3	18	47,4	29	76,3

17.2.5. Оценка эффективности по данным кольпоцервикоскопии в динамике

В соответствии с требованиями протокола после завершения курса лечения и по окончании периода наблюдения повторно производили кольпоцервикоскопию с оценкой наличия кольпоскопических признаков дисплазии эпителия шейки матки. Данные кольпоцервикоскопии в динамике приведены в табл. 44-45.

Таблица 44 – Данные кольпоцервикоскопии в основной группе в динамике

Показатель	Категория	Визит 2		Визит 6		Визит 7	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
неравномерное поглощение йодного р-ра Люголя	есть	37	97,4	33	86,8	10	26,3
	нет	1	2,6	5	13,2	28	73,7
лейкоплакия	есть	1	2,6	1	2,6	-	-
	нет	37	97,4	37	97,4	38	100,0
пунктация	есть	26	68,4	11	28,9	3	7,9
	нет	12	31,6	27	71,1	35	92,1
ацетобелый эпителий	есть	37	97,4	26	68,4	7	18,4
	нет	1	2,6	12	31,6	31	81,6
мозаика	есть	14	36,8	3	7,9	-	-
	нет	24	63,2	35	92,1	38	100,0
атипичная зона трансформации	есть	11	28,9	2	5,3	-	-
	нет	27	71,1	36	94,7	38	100,0

Таблица 45 – Данные кольпоцервикоскопии в контрольной группе в динамике

Показатель	Категория	Визит 2		Визит 6		Визит 7	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
неравномерное	есть	36	94,7	32	84,2	25	65,8

Показатель	Категория	Визит 2		Визит 6		Визит 7	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
поглощение йодного р-ра Люголя	нет	2	5,3	6	15,8	13	34,2
лейкоплакия	есть	1	2,6	-		-	
	нет	37	97,4	38	100,0	38	100,0
пунктация	есть	24	63,2	17	44,7	7	18,4
	нет	14	36,8	21	55,3	31	81,6
ацетобелый эпителий	есть	36	94,7	35	92,1	23	60,5
	нет	2	5,3	3	7,9	15	39,5
мозаика	есть	14	36,8	11	28,9	2	5,3
	нет	24	63,2	27	71,1	36	94,7
атипичная зона трансформации	есть	8	21,1	-		-	
	нет	30	78,9	38	100,0	38	100,0

Для анализа показателей кольпоцервикоскопии, измеряемых на 2-м, 6-м и 7-м визитах, выполнялось сравнение в каждой группе данных 6-го и 7-го визитов с 2-м визитом при помощи критерия Мак-Нимара с учетом, при этом, поправки Бонферрони с целью элиминации эффекта множественных сравнений (уменьшить уровень значимости в два раза до 0,025). Результаты сравнения приведены в табл.46.

Таблица 46 - Анализ показателей кольпоцервикоскопии при помощи критерия Мак-Нимара

Показатель	Группа	Точка оценки			
		Визит 6 – Визит 2		Визит 7 – Визит 2	
		Хи-квадрат	р-знач.	Хи-квадрат	р-знач.
Неравномерное поглощение йодного р-ра Люголя	Основная	0,129	0,7199	14,383	0,0001
	Контрольная	0,132	0,7160	1,639	0,2004
Лейкоплакия	Основная	-	-	0,000	1,000
	Контрольная	0,000	1,000	0,000	1,000
Пунктация	Основная	5,297	0,0214	16,690	0,0001
	Контрольная	0,878	0,3487	8,258	0,0041
Ацетобелый эпителий	Основная	1,587	0,2077	19,114	0,0001
	Контрольная	0,000	1,000	2,441	0,1182
Мозаика	Основная	5,882	0,0153	12,071	0,0005
	Контрольная	0,160	0,6892	7,563	0,0060
Атипичная зона трансформации	Основная	4,923	0,0265	9,091	0,0026
	Контрольная	6,125	0,0133	6,125	0,0133

В пользу эффективности применяемой терапии говорит динамика признаков процесса заживления, после применения исследуемого препарата (в частности – еденичные патологические изменения эпителия шейки матки, возникновение зоны метаплазии). Перечисленные признаки позволяют констатировать переход цервикальной интраэпителиальной неоплазии класса CIN-II (дисплазия средней степени) в класс CIN-I (дисплазия слабой степени).

Также, у пациенток основной группы, после завершения курса приема исследуемого препарата наблюдалось, практически полное исчезновение кольпоцервикоскопической семиотики до контрольного визита после 8-недельного периода наблюдения, что можно трактовать как отсроченное действие исследуемого препарата, (чего не наблюдалось в контрольной группе).

Вывод: в обеих группах наблюдается значимое улучшение показателей кольпоцервикоскопии в большинстве случаев.

17.2.6. Оценка эффективности по главной переменной

Главной переменной исследования является состояние эпителия шейки матки и цервикального канала по данным цитологического исследования к окончанию курса лечения исследуемым препаратом. Препарат считали эффективным, если происходила нормализация цитологической картины или переход к более низкому классу по CIN к окончанию курса лечения исследуемым препаратом. На основании представленных выше данных (см. раздел 17.2.4.) было лечение признано эффективным у 38 (100%) пациенток основной группы и у 35 (92,11%) пациенток контрольной группы. Распределение пациенток по категориям переменной эффективности представлено в табл. 47.

Таблица 47 – Распределение пациенток по категориям переменной эффективности

Эффективность	Основная группа n=38		Контрольная группа n=38	
	Частота	%	Частота	%
Препарат эффективен	38	100	35	92,11
Препарат не эффективен	0	0	3	7,89

Вывод: на основании результатов, приведенных в табл. 47, можно сделать вывод, что группы статистически значимо не отличались по эффективности лечения.

17.2.7. Заключение об эффективности

Заключение об эффективности препарата Протефлазид® (суппозитории), производства ООО «Фармекс Групп», по сравнению с препаратом Протефлазид® (капли), производства ПАО «Фитофарм», в виде вагинальных тампонов с раствором препарата, у пациенток с дисплазией эпителия шейки

матки, обусловленной папилломавирусной инфекцией сделано на подходе, 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 (-20%).

В связи с тем, что доля положительных результатов в основной контрольной группах достигает 100 %, разность долей равна 0%, то построение для нее 95% доверительного интервала выполнено с помощью метода Ньюкомба-Вильсона. Результаты вычислений приведены в **табл. 48**.

Таблица 48 – Границы 95% доверительного интервала для разности долей положительных результатов

Статистический показатель	Значение
Вероятность ошибки первого рода (α)	0,025
Процентная точка стандартного нормального распределения для α	1,96
Зона эффективности (δ), %	-20%
Доля положительных исходов для основной группы (%)	100,0
Размер основной группы	38
Доля положительных исходов для контрольной группы (%)	92,11
Размер контрольной группы	38
Разность долей, %	7,89
Нижняя граница 95% ДИ	-9,18
Верхняя граница 95% ДИ	9,18

Вывод: в связи с тем, что нижняя граница 95% ДИ (-9,18%) больше нижней границы зоны эффективности (-20%), можно сделать вывод, что испытуемый препарат Протефлазид[®] (суппозитории), производства ООО «Фармекс Групп», не уступает по эффективности препарату Протефлазид[®] (капли), производства ПАО «Фитофарм» в виде вагинальных тампонов с раствором препарата.

17.3. Сравнение эффективности между группами испытуемых

Поскольку изначально группы не различались по состоянию пациенток 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.7 – А.8 приложения А**).

Т.к. индивидуальные разности не распределены нормально в обеих группах, для показателей уровня вирусной нагрузки ДНК ВПЧ и показателей местного иммунитета то сравнение между группами по этим показателям (dT_i) выполнялось при помощи критерия Манна-Уитни (см. **табл. 49**).

Таблица 49 – Сравнение групп по показателям уровня вирусной нагрузки ДНК ВПЧ и показателей местного иммунитета при помощи критерия Манна - Уитни

Показатель	dT	U Манна-Уитни	Wilcoxon W	Z-статистика	p-значение (двустороннее)	Значимые отличия*
ДНК ВПЧ	dT3	648,500	1389,500	-0,823	0,411	Нет
	dT4	713,000	1454,000	-0,099	0,921	Нет
Секреторный IgA	dT3	666,000	1407,000	-0,582	0,561	Нет
	dT4	681,000	1422,000	-0,426	0,670	Нет
Лизоцим	dT3	652,000	1393,000	-0,727	0,467	Нет
	dT6	697,000	1438,000	-0,260	0,795	Нет
C ₃ компонент комплемента	dT6	690,000	1431,000	-0,332	0,740	Нет
	dT6	661,500	1402,500	-0,629	0,530	Нет
* Вывод сделан при уровне значимости 0,05						

Интерпритируя полученные данные иммунного ответа организма исследуемых, можно с уверенностью говорить о выраженном иммуностимулирующем эффекте применяемой терапии.

После 14-дневного курса приема препарата Протефлазид[®], (суппозитории) и на протяжении 8-ми недельного периода наблюдения в обеих испытываемых группах отмечено значимое, по сравнению с исходным, стойкое увеличение уровня показателей местного иммунитета (секреторный IgA, лизоцим, C₃ компонент комплемента). Указанные изменения позволяют утверждать о наличии стойкого отсроченного иммуностимулирующего эффекте исследуемого и референтного препаратов.

Вывод: отсутствовали значимые отличия в точках оценки по динамике уровня вирусной нагрузки ДНК ВПЧ и показателей местного иммунитета 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.

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_{визит3}, T_{визит4}, T_{визит5}, T_{визит6}, T_{визит7}.

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 таб. 50, 51.

Таблица 50 – Данные оценки гемодинамических показателей и температуры тела у пациенток основной группы в в динамике

Параметр	Время	n	Среднее	Медиана	Станд. оклон.	Мин	Макс
ЧСС, уд. в 1 мин	T _{визит 2}	38	77,74	78	1,057	76	79
	T _{визит 3}	38	73,84	74	3,397	68	80
	T _{визит 4}	38	74,28	74	4,457	66	80
	T _{визит 5}	38	75,17	75	3,965	68	82
	T _{визит 6}	38	73,90	75	3,558	66	80
	T _{визит 7}	38	74,09	75	3,128	64	80
Систолическое АД, мм рт.ст	T _{визит 2}	38	112,37	110	4,309	110	120
	T _{визит 3}	38	112,89	110	4,596	110	120
	T _{визит 4}	38	113,93	112	4,851	110	125
	T _{визит 5}	38	113,06	110	5,346	105	120
	T _{визит 6}	38	112,74	110	4,335	105	120
	T _{визит 7}	38	113,47	114	4,513	110	125
Диастолическое АД, мм рт.ст	T _{визит 2}	38	69,47	70	5,670	60	90
	T _{визит 3}	38	69,46	70	5,336	65	85
	T _{визит 4}	38	70,31	70	5,627	60	85
	T _{визит 5}	38	69,50	70	5,251	60	80
	T _{визит 6}	38	68,39	70	5,799	60	85
	T _{визит 7}	38	69,71	70	5,200	60	80
Температура тела, °С	T _{визит 2}	38	36,60	36,6	0,016	36,6	36,7
	T _{визит 3}	38	36,62	36,6	0,034	36,3	36,8
	T _{визит 4}	38	36,66	36,7	0,065	36,4	36,9
	T _{визит 5}	38	36,64	36,6	0,061	36,3	36,8
	T _{визит 6}	38	36,62	36,6	0,068	36,3	36,8
	T _{визит 7}	38	36,65	36,6	0,055	36,4	36,8

Таблица 51 – Данные оценки гемодинамических показателей и температуры тела у пациенток контрольной группы в в динамике

Параметр	Время	n	Среднее	Медиана	Станд. оклон.	Мин	Макс
ЧСС, уд. в 1 мин	T _{визит 2}	38	78,24	78	0,852	76	79
	T _{визит 3}	38	76,97	78	2,499	70	79
	T _{визит 4}	38	74,36	75	3,111	68	84
	T _{визит 5}	38	75,04	76	3,347	66	82
	T _{визит 6}	38	76,11	78	3,082	68	80
	T _{визит 7}	38	74,48	74	3,374	66	82
Систолическое АД, мм рт.ст	T _{визит 2}	38	113,16	110	4,711	110	120
	T _{визит 3}	38	113,16	110	4,711	110	120
	T _{визит 4}	38	114,21	115	4,247	100	120
	T _{визит 5}	38	113,68	112	5,016	105	125

Параметр	Время	n	Среднее	Медиана	Станд. отклон.	Мин	Макс
	T _{визит 6}	38	114,95	116	4,804	105	120
	T _{визит 7}	38	113,59	115	4,665	100	120
Диастолическое АД, мм рт.ст	T _{визит 2}	38	68,95	70	6,489	60	90
	T _{визит 3}	38	69,44	70	7,234	60	95
	T _{визит 4}	38	71,27	70	6,271	60	90
	T _{визит 5}	38	70,48	70	6,336	65	90
	T _{визит 6}	38	70,29	70	6,962	60	95
	T _{визит 7}	38	71,37	70	6,702	60	90
Температура тела, °С	T _{визит 2}	38	36,62	36,6	0,037	36,6	36,7
	T _{визит 3}	38	36,63	36,6	0,041	36,2	36,8
	T _{визит 4}	38	36,61	36,6	0,045	36,3	36,8
	T _{визит 5}	38	36,65	36,7	0,057	36,3	36,8
	T _{визит 6}	38	36,60	36,6	0,063	36,2	36,8
	T _{визит 7}	38	36,64	36,6	0,047	36,4	36,8

Оценивая физиологические параметры испытуемых, во время применения 14-дневного курса приема препарата Протефлазид[®], (суппозитории) и на протяжении 8-ми недельного периода наблюдения в обеих испытываемых группах, изменений физиологических параметров не выявлено. Установленный факт свидетельствует об отсутствии отрицательного влияния препарата Протефлазид (суппозитории и капли) на физиологическое состояние организма.

Выводы. Можно сделать вывод, что гемодинамические показатели и температура тела в обеих группах значимо не менялись 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. 52-53.

Таблица 52 – Показатели 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	38	4,77	4,8	0,369	4,0	5,8
	Визит 6	38	4,89	4,8	0,392	4,1	6,8
Гемоглобин, г/л	Визит 2	38	144,47	146	5,608	132	154
	Визит 6	38	143,53	141	8,680	131	160
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	Визит 2	38	5,50	5,3	0,986	4,1	8,6
	Визит 6	38	6,64	7,15	1,356	4,4	8,8
Нейтрофилы, %	Визит 2	38	61,58	61	7,614	48	72

Показатель	Этап	Статистические показатели					
		N	Среднее арифм.	Медиана	Станд. отклон	Мин	Макс
	Визит 6	38	61,01	62	11,485	49	72
Базофилы, %	Визит 2	38	0,24	0	0,542	0	2
	Визит 6	38	0,15	0	0,226	0	2
Эозинофилы, %	Визит 2	38	0,97	1	0,885	0	2
	Визит 6	38	0,82	1	0,801	0	3
Моноциты, %	Визит 2	38	8,63	9	1,880	4	13
	Визит 6	38	8,08	8,5	2,210	3	11
Лимфоциты, %	Визит 2	38	28,13	27	6,894	17	39
	Визит 6	38	28,68	28	6,321	19	37
СОЭ, мм/ч	Визит 2	38	8,82	8	3,861	4	15
	Визит 6	38	7,71	8	4,099	3	14

Таблица 53 – Показатели 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	38	4,90	4,9	7,475	4,2	5,6
	Визит 6	38	4,83	4,8	0,247	4,2	5,6
Гемоглобин, г/л	Визит 2	38	145,11	147	6,801	132	156
	Визит 6	38	143,84	142,5	8,964	128	160
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	Визит 2	38	6,10	5,8	1,171	4,4	8,4
	Визит 6	38	6,87	7,2	1,263	4,8	8,8
Нейтрофилы, %	Визит 2	38	62,05	66	12,522	44	72
	Визит 6	38	59,39	59	11,922	45	72
Базофилы, %	Визит 2	38	0,11	0	0,311	0	1
	Визит 6	38	0,08	0	0,247	0	1
Эозинофилы, %	Визит 2	38	0,92	1	0,882	0	3
	Визит 6	38	0,79	1	0,843	0	3
Моноциты, %	Визит 2	38	7,66	8	2,496	3	12
	Визит 6	38	8,11	8	2,458	3	11
Лимфоциты, %	Визит 2	38	28,61	31	6,656	17	37
	Визит 6	38	29,63	33	8,095	17	38
СОЭ, мм/ч	Визит 2	38	8,16	8	3,538	2	14
	Визит 6	38	9,21	10	3,850	3	14

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.9 приложения А).

Основываясь на результатах из табл.А.9 приложения А, для анализа изменений в группах по всем параметрам был применен критерий Стьюдента для парных данных при уровне значимости 0,05 (см. табл. 54).

Таблица 54 – Результаты сравнение при помощи парного критерия Стьюдента результатов лабораторных показателей для каждой группы

Параметр	Группа	t статистика	df	р значение (двустор.)	Статистически значимые отличия*
Эритроциты	Основная	1,412	37	0,166	Не значимые
	Контрольная	0,899	37	0,374	Не значимые
Гемоглобин	Основная	1,072	37	0,290	Не значимые
	Контрольная	1,805	37	0,079	Не значимые
Лейкоциты	Основная	2,684	37	0,011	Значимые
	Контрольная	2,400	37	0,021	Значимые
Нейтрофилы	Основная	0,500	37	0,619	Не значимые
	Контрольная	1,955	37	0,058	Не значимые
Базофилы	Основная	2,336	37	0,025	Значимые
	Контрольная	1,593	37	0,119	Не значимые
Эозинофилы	Основная	2,789	37	0,009	Значимые
	Контрольная	3,346	37	0,000	Значимые
Моноциты	Основная	2,546	37	0,017	Значимые
	Контрольная	2,069	37	0,045	Значимые
Лимфоциты	Основная	0,557	37	0,580	Не значимые
	Контрольная	1,168	37	0,250	Не значимые
СОЭ	Основная	2,824	37	0,007	Значимые
	Контрольная	3,130	37	0,000	Значимые
*Вывод сделан при уровне значимости 0,05 $t_{\text{критич}} = 2,026$ при $df = 37$					

Оценивая гематологические показатели испытуемых во время применения препарата Протефазид (суппозитории), а также на протяжении 8-ми недельного периода наблюдения после терапии, в обеих группах каких-либо отрицательных изменений не выявлено. Установленный факт свидетельствует и подтверждает безопасность использования препаратов Протефазид (суппозитории и капли).

Вывод. Основываясь на результатах статистического анализа можно сделать вывод, что в обеих группах, в большинстве случаев, отсутствуют статистически значимые различия по большинству анализируемых параметров общего анализа крови до и после курса лечения. Присутствуют клинически незначимые отличия по показателям количества лейкоцитов – в основной и контрольной группе, эозинофилов – в контрольной группе,

моноцитов – в основной и контрольной группе, базофилов – в основной группе.

Результаты анализа методами описательной статистики показателей биохимического анализа крови приведены в табл. 55 для основной группы и в табл. 56 для контрольной.

Таблица 55 – Показатели описательной статистики для показателей биохимического анализа крови в основной группе

Показатель	Этап	Статистические показатели					
		N	Среднее арифм.	Медиана	Станд. отклон	Мин	Макс
АСТ	Визит 2	38	22,47	21,5	4,483	14	30
	Визит 6	38	22,11	21	3,762	15	30
АЛТ	Визит 2	38	21,63	21	6,042	12	29
	Визит 6	38	19,98	18,5	4,236	14	31
Глюкоза	Визит 2	38	4,90	4,8	0,8	3,7	6,5
	Визит 6	38	4,69	4,8	0,716	3,1	6,1
Билирубин свободный	Визит 2	38	17,14	18,38	3,105	8,91	20,54
	Визит 6	38	16,97	17,99	3,371	8,53	20,1
Креатинин	Визит 2	38	0,090	0,075	0,132	0,048	0,080
	Визит 6	38	0,086	0,078	0,213	0,044	0,095

Таблица 56 – Показатели описательной статистики для показателей биохимического анализа крови в контрольной группе

Показатель	Этап	Статистические показатели					
		N	Среднее арифм.	Медиана	Станд. отклон	Мин	Макс
АСТ	Визит 2	38	22,03	21	3,514	16	30
	Визит 6	38	21,95	21	4,383	11	30
АЛТ	Визит 2	38	20,97	19	4,296	15	31
	Визит 6	38	21,64	19,5	5,145	14	30
Глюкоза	Визит 2	38	4,58	4,4	0,781	3,52	6,4
	Визит 6	38	4,76	4,7	0,930	3,4	6,6
Билирубин свободный	Визит 2	38	17,11	17,82	3,064	9,5	20,13
	Визит 6	38	17,25	17,67	2,971	8,5	20,01
Креатинин	Визит 2	38	0,070	0,0755	0,014	0,043	0,099
	Визит 6	38	0,069	0,073	0,018	0,010	0,093

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.9 приложения А).

Основываясь на результатах из табл.А.9 приложения А для анализа изменений в группах по всем параметрам был применен критерий Стьюдента для парных данных при уровне значимости 0,05 (см. табл. 57).

Таблица 57 – Результаты сравнения при помощи парного критерия Стьюдента результатов показателей биохимического анализа крови для каждой группы

Параметр	Группа	t статистика	df	p значение (двустор.)	Статистическое и значимые отличия*
АСТ	Основная	0,633	37	0,530	Не значимые
	Контрольная	0,238	37	0,813	Не значимые
АЛТ	Основная	0,817	37	0,418	Не значимые
	Контрольная	0,679	37	0,501	Не значимые
Глюкоза	Основная	0,838	37	0,406	Не значимые
	Контрольная	0,727	37	0,471	Не значимые
Билирубин свободный	Основная	1,054	37	0,298	Не значимые
	Контрольная	0,391	37	0,697	Не значимые
Креатинин	Основная	0,328	37	0,744	Не значимые
	Контрольная	0,201	37	0,841	Не значимые
*Вывод сделан при уровне значимости 0,05 $t_{\text{критич}} = 2,026$ при $df = 37$					

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. 58 для основной группы и в табл. 59 для контрольной.

Таблица 58 – Показатели описательной статистики для параметров анализа мочи в динамике в основной группе

Показатель	Группа	Статистические показатели					
		N	Среднее арифм.	Медиана	Станд отклон.	Мин	Макс
Относительная плотность	Основная	38	1018,4	1020	3,851	1011	1025
	Контрольная	38	1019,2	1020	3,902	1012	1026
Лейкоциты	Основная	38	1,86	2	1,084	0	4
	Контрольная	38	2,09	2	1,127	0	5
Эритроциты	Основная	38	0,47	0	0,557	0	2
	Контрольная	38	0,38	0	0,380	0	1
Белок	Основная	38	Не обнаружен ни в одном из случаев				
	Контрольная	38	Не обнаружен ни в одном из случаев				

Цилиндры	Основная	38	Не обнаружены ни в одном из случаев
	Контрольная	38	Не обнаружены ни в одном из случаев
Глюкоза	Основная	38	Не обнаружена ни в одном из случаев
	Контрольная	38	Не обнаружена ни в одном из случаев

Таблица 59 – Показатели описательной статистики для параметров анализа мочи в контрольной группе

Показатель	Группа	Статистические показатели					
		N	Среднее арифм.	Медиана	Станд отклон.	Мин	Макс
Относительная плотность	Основная	38	1019,1	1021	4,114	1011	1026
	Контрольная	38	1019,6	1020	3,996	1011	1027
Лейкоциты	Основная	38	2,18	2	1,010	0	4
	Контрольная	38	1,74	2	0,933	0	4
Эритроциты	Основная	38	0,47	0	0,506	0	2
	Контрольная	38	0,42	0	0,415	0	2
Белок	Основная	38	Не обнаружен ни в одном из случаев				
	Контрольная	38	Не обнаружен ни в одном из случаев				
Цилиндры	Основная	38	Не обнаружены ни в одном из случаев				
	Контрольная	38	Не обнаружены ни в одном из случаев				
Глюкоза	Основная	38	Не обнаружена ни в одном из случаев				
	Контрольная	38	Не обнаружена ни в одном из случаев				

Группы были проанализированы по показателям общего анализа мочи 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.9 приложения А).

Основываясь на результатах из табл.А.9 приложения А для анализа изменений в группах по всем параметрам был применен критерий Стьюдента для парных данных при уровне значимости 0,05 (см. табл. 60).

Таблица 60 – Результаты сравнения при помощи парного критерия Стьюдента результатов общего анализа мочи для каждой группы

Параметр	Группа	t статистика	df	p значение (двустор.)	Статистическое и значимые отличия*
Относительная плотность	Основная	1,013	37	0,317	Не значимые
	Контрольная	0,438	37	0,663	Не значимые
Лейкоциты	Основная	2,137	37	0,039	Значимые
	Контрольная	2,663	37	0,011	Значимые
Эритроциты	Основная	2,051	37	0,047	Значимые
	Контрольная	1,397	37	0,170	Не значимые

Параметр	Группа	t статистика	df	p значение (двустор.)	Статистическое и значимые отличия*
*Вывод сделан при уровне значимости 0,05 t _{критич} =2,026 при df =37					

Вывод. Основываясь на результатах статистического анализа можно сделать вывод о том, что в обеих группах отсутствуют статистически значимые различия по большинству анализируемых показателей общего анализа мочи до и после курса лечения. Наблюдается значимое снижение числа лейкоцитов в обеих группах и эритроцитов в основной группе.

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 больная досрочно прекратила 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. Пациентки не предъявляли каких-либо жалоб во время введения препарата Протефлазид и непосредственно после введения. Кожные покровы оставались чистыми, при аускультации сердца не отмечалось негативной симптоматики, частота дыхания не изменялась.

У некоторых испытуемых были зарегистрированы жалобы на жжение, которые возникали на второй или третий визит, но исчезали к следующему визиту. Так как описываемые проявления имели незначительную выраженность, ни в одном из случаев не понадобилось предпринимать дополнительные меры для их устранения.

В группе контроля побочные явления проявлялись, главным образом, в виде жжения, что расценивалось нами как результат реакции чувствительной слизистой к раствору препарата, содержащего спиртовой компонент. Всего выявлено 3 случая возникновения побочных явлений у 3-х из 38 пациенток контрольной группы (пациентки № 51, 52, 57). Так как описываемые проявления имели незначительную выраженность, ни в одном из случаев не понадобилось предпринимать дополнительные меры для их устранения.

Переносимость лечения в 73 случаях из 76 трактовалась как хорошая. Обобщенные данные о побочных реакциях представлены в **таблице 70**.

Таблица 70 – Распределение испытуемых по характеру выявленных ПР/ПЯ

Характер ПР	Основная группа n = 38		Контрольная группа n = 38	
	Частота	Доля, %	Частота	Доля, %
Жжение	-	-	3	7,9

У трех пациенток контрольной группы, у которых регистрировались побочные явления, переносимость лечения расценена как удовлетворительная. На основании представленных данных произведена оценка переносимости исследуемых препаратов (табл.71).

Таблица 71 – Результаты оценки переносимости исследуемых препаратов

Переносимость	Основная группа n = 38		Контрольная группа n = 38	
	Частота	Доля, %	Частота	Доля, %
Хорошая	38	100	35	92,1
Удовлетворительная	-	-	3	7,9
Неудовлетворительная	-	-	-	-

18. ВЫВОДЫ

1. Исследуемый препарат Протефлазид[®] (суппозитории), производства ООО «Фармекс Групп», высоко эффективен у пациенток с дисплазией эпителия шейки матки, обусловленной папилломавирусной инфекцией. В соответствии с критериями, принятыми в протоколе клинического исследования, эффективность лечения составила 100%.
2. Испытываемый препарат Протефлазид[®] (суппозитории), производства ООО «Фармекс Групп», превосходит по показателям эффективности препарат Протефлазид[®] (капли), производства ПАО «Фитофарм».
3. По данным цитологического обследования, во всех случаях к окончанию курса лечения исследуемым препаратом Протефлазид[®] (суппозитории), наблюдалась нормализация цитологической картины или переход цервикальной интраэпителиальной неоплазии класса CIN-II (дисплазия средней степени) к классу CIN-I (дисплазия слабой степени).
4. По данным бактериологического исследования, во всех случаях к окончанию курса лечения исследуемым препаратом Протефлазид[®] (суппозитории), наблюдалась элиминация, выявленной на этапе скрининга условно-патогенной микрофлоры (грибковой микрофлоры в 2,6%, *Gargnerella sp.* в 2,6% и *Actinomyces sp.* в 10,5%) и переход испытуемых к более высокой степени чистоты влагалища (на скрининге: I степень – 86,8%; II степень – 13,2%; после курса лечения: все испытуемые – I степень). Таким образом, применение препарата устраняет дисбиотические состояния

микрофлоры влагалища и восстанавливает нормальный биотоп половых путей.

5. По данным кольпоцервикоскопического обследования, после 14-дневного курса приема исследуемого препарата Протефлазид[®] (суппозитории) и референтного препарата Протефлазид[®] (капли) в виде вагинальных тампонов с раствором препарата, на протяжении 8-ми недельного периода наблюдения, отмечено уменьшение выраженности признаков дисплазии эпителия шейки матки (лейкоплакия – с 2,6% до полного отсутствия; пунктация – с 68,4% до 7,9%; ацетобелый эпителий – с 97,4% до 18,4%, мозаика – с 36,8% до полного отсутствия, атипичная зона трансформации – с 28,9% до полного отсутствия).

6. По данным цитологического обследования, после 14-дневного курса приема исследуемого препарата Протефлазид[®] (суппозитории) и референтного препарата Протефлазид[®] (капли), в виде вагинальных тампонов с раствором препарата, на протяжении 8-ми недельного периода наблюдения, отмечено улучшение показателей цитологической картины (уменьшение лейкоцитоза – с 10,5% до полного нормоцитоза; койлоцитоза – с 60,5% до 2,6%; дискерацитов – с 92,1% до 15,8%).

7. По данным иммунологического обследования, после 14-дневного курса приема исследуемого препарата Протефлазид[®] (суппозитории) и референтного препарата Протефлазид[®] (капли), в виде вагинальных тампонов с раствором препарата и по завершении 8-ми недельного периода наблюдения, произошло значимое, по сравнению с исходным, увеличение уровня показателей местного иммунитета (секреторный IgA – с 1838 до 3161 мкг/л; лизоцим – с 29,15 до 45,46 мкг/л; C₃ компонент комплемента – с 15,23 до 48,44 мкг/г белка). Значимых различий между группами, по всем показателям местного иммунитета не было выявлено во всех оцениваемых точках.

8. По данным вирусологического обследования после 14-дневного курса приема исследуемого препарата Протефлазид[®] (суппозитории), и референтного препарата Протефлазид[®] (капли), в виде вагинальных тампонов с раствором препарата, наблюдается значимое, по сравнению с исходным, уменьшение вирусной нагрузки ДНК ВПЧ. Указанное изменение, в особенности, выраженное после 8-недельного периода наблюдения (с 2,26 до 0,61 баллов), свидетельствует об отсроченном противовирусном эффекте исследуемого и референтного препаратов. Значимых различий между группами, по уровню вирусной нагрузки ДНК ВПЧ, не было выявлено во всех оцениваемых точках.

9. После 14-дневного курса приема препаратов Протефлазид[®] (суппозитории), и Протефлазид[®] (капли), в виде вагинальных тампонов с раствором препарата, на протяжении 8-ми недельного периода наблюдения, не было зафиксировано случаев возникновения побочных реакций или явлений. Также, отсутствовали случаи негативных изменений в данных объективного и в показателях лабораторного обследования. Переносимость

лечения препаратом Протефлазид[®] (суппозитории), производства ООО «Фармекс Групп» во всех случаях оценена как хорошая.

10. На основании данных о переносимости исследуемых препаратов, следует отметить преимущество препарата Протефлазид[®] (суппозитории) над препаратом Протефлазид[®] (капли), в виде вагинальных тампонов с раствором препарата, при лечении пациенток с дисплазией эпителия шейки матки, обусловленной папилломавирусной инфекцией. Для достижения терапевтического эффекта препарат Протефлазид[®] (суппозитории), обеспечивает более удобный режим дозирования, при кратности приема два раза в сутки, в отличие от референтного препарата Протефлазид (капли), в виде вагинальных тампонов с раствором препарата, при такой же кратности приема, но требующий при этом затрат времени для приготовления нужного разведения препарата и создания тампона. При этом, лекарственная форма «суппозитории» – более удобна для пациенток и ее использование не вызывает побочных эффектов.

11. На основании представленных данных препарат Протефлазид[®] (суппозитории), производства ООО «Фармекс Групп», следует рекомендовать в качестве эффективного и безопасного противовирусного средства для лечения гинекологических заболеваний, обусловленных папилломавирусной инфекцией (ВПЧ).

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1) Ромащенко О.В., Руденко А.В. Протефлазид в комплексній терапії запальних захворювань геніталій у жінок // Педіатрія, акушерство та гінекологія ПАГ. - 2002. - №3. - С. 89-94.

2) Ромащенко О.В., Руденко А.В., Кругліков В.Т. и др. Протефлазид в комплексній терапії запальних захворювань внутрішніх статевих органів у жінок / VI з'їзд інфекціоністів України. Клінічні проблеми боротьби з інфекційними хворобами. 25-27 вересня 2002 р. м. Одеса.-Тернопіль. - ж"Укрмедкнига". - 2002. - С. 361-363.

3) Вовк И.Б., Ревенько О.О., Данилюк О.И. Использование флавоноидов в комплексном лечении женщин с воспалительными заболеваниями гениталий вирусно-бактериальной этиологии // Здоровье женщины. - 2002. - № 4 (12). - С. 43-45

5) Кишакевич І.Т., Кучеренко К.В. Методика застосування препарату Протефлазид в терапії фонових захворювань шийки матки при папіллома-вірусній та гепрпетичних інфекціях // Інформаційний лист "Акушерство та гінекологія". - 2003. - № 129, Випуск 3. - С. 32.

6) Вакуленко Г.А., Коханевич Е.В., Базарная А.В. Пути оптимизации лечения патологии шейки матки // Здоровье женщины. - 2003. - № 1 (13). - С. 50-52

7) Макагонова В.В., Корнієць Н.Г., Удовіка Н.О. Особливості перебігу передракових захворювань шийки матки у жінок та ефективності протефлазиду в комплексі лікування / Збірник наукових праць. Ювілейний випуск присвячений 60-річчю з дня народження Г.М. Дранніка "Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології" Київ-Луганск-Харків. - 2003. - Вип. № 1 (47). - С. 241-247

8) Ромащенко О.В., Руденко А.В., Білоголовська В.В. и др. Діагностика та лікування запальних захворювань сечовивідних шляхів та геніталій у жінок репродуктивного віку // Педіатрія, акушерство та гінекологія. - 2003. - № 4. - С. 95.

9) Ромащенко О.В., Руденко А.В., Рыбалко С.Л. и др. Оценка эффективности использования Протефлазида в комплексной терапии воспалительных заболеваний гениталий у женщин // Здоровье мужчин. - 2003. - № 4 (7). - С. 19-22.

10) Луцик Б.Д., Кравець С.О., Гуцал Л.С. и др. Застосування препарату «протефлазид» у лікуванні вірусних ендоцервіцитів, ерозій шийки матки // Медицина залізничного транспорту України. - 2003. - № 4 (8). - С. 57-59.

11) Кишакевич І.Т. Активність лізоциму як критерій ефективності лікування жінок з фоновими захворюваннями шийки матки, асоційованими з вірусними інфекціями // Вісник наукових досліджень. - 2003. - № 4 (33). - С. 58-60

12) Маланчук Л.М., Зайкова Т.В., Флехнер В.М. и др. Застосування препарату "протефлазид" у комплексному лікуванні дисплазій шийки матки

на фоні папіломавірусної інфекції // Вісник наукових досліджень. - 2003. - № 4 (33). - С. 77-78.

13) Грінкевич Т.М. Особливості лікування ендцервіцитів при геніальному герпесі // Вісник наукових досліджень. - 2003. - № 4 (33). - С. 101.

14) Курбанов Д.Д. Мусабаев З.И. Арипджанова Д.С. и др. Протефлазид - новое в лечении вирусных инфекций (ВПЧ, ВПГ, ЦМВ) в акушерстве, гинекологии и перинатологии / Методические рекомендации. - Ташкент, 2004.

15) Кишакевич І.Т. Сучасні аспекти лікування доброякісних процесів шийки матки, асоційованих з папіломавірусною інфекцією // Педіатрія. - Акушерство та гінекологія. - 2004. - № 2. - С. 116-118.

16) Волошина Н.Н., Кузнецова Т.П., Шатовский Ю.А. Клинико-морфологическая оценка эффективности протефлазида при лечении больных с цервикальными нитраэпителиальными неоплазиями // Приложение к журналу «Онкология». - 2004. - № 3, т. 6.

17) Грищенко О.В., Бобрицкая В.В., Пак С.А. Комплексная иммуномодулирующая терапия папилломавирусной инфекции у беременных. /Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. - Київ : "Інтермед". - 2005. - С. 112-115.

18) Танько О.П., Потапова Л.В., Самойлова М.В. Сучасні позиції імунотерапії при патології шийки матки у вагітних // Репродуктивное здоровье женщины. - 2006. - № 3 (28). - С. 88.

19) Волошина Н.Н. Особенности течения папилломавирусной инфекции у беременных (Клиническая лекция) // Репродуктивное здоровье женщины. - 2006. - № 3 (28). - С. 82-85.

21) Гопчук О.М. Корекція порушень менструального циклу у жінок з герпетичною інфекцією: дис. ... канд. мед. Наук : 14.01.01 / О.М. Гопчук. - К., 2006. - 145 с.

23) Нагорная В. Ф., Николаева С. В. Механизм иммуннаправленного действия протефлазида во время беременности у пациенток с невынашиванием беременности герпесвирусной этиологии // Здоровье женщины. - 2007. - № 1 (29). - С. 111-114.

24) Волошина Н.Н., Петрова О.Ю., Кузнецова Т.П. Мониторинг патологии шейки матки у беременных // Здоровье женщины. - 2007. - № 2 (30). - С. 63-67.

25) Азимова Э.И., Султанов С.Н., Нишанова Ф.П.К вопросу профилактики рецидива генитального герпеса у беременных с антенатальной гибелью плода в анамнезе // TORCH-инфекции и ЗППП. - С. 238-240.

26) Баев А.И., Алиева А.Т, Кузиева Г.Д. и др. Обоснование применения Протефлазида® в комплексной терапии микст - ИППП (Сообщение 1). // Вопросы Дерматологии и Венерологии. - 2011. - № 3-4 (47-48). - С. 24-28.

27) Баев А.И. Кузиева Г.Д. Маутканов М.Р. и др. Обоснование применения Протефлазида® в комплексной терапии микст - ИППП

(Сообщение 2) // Вопросы Дерматологии и Венерологии. - 2011. - № 3-4 (47-48). - С. 29-30.

28) Баев А.И. Кузиева Г.Д. Силаев Д.В. и др. Обоснование применения Протефлазида® в комплексной терапии микст - ИППП (Сообщение 3) // Вопросы Дерматологии и Венерологии. - 2011. - № 3-4 (47-48). - С. 31-33.

29) Баев А.И. Кузиева Г.Д. Вуйко И.В. Обоснование применения Протефлазида® в комплексной терапии микст - ИППП (Сообщение 4) // Вопросы Дерматологии и Венерологии. - 2011. - № 3-4 (47-48). - С. 34-37.

30) Годлевська Н.А., Старовір А.В. Ефективність системного та місцевого застосування препарату Протефлазід у лікуванні патології шийки матки, спричиненої папіломавірусною інфекцією // Здоровье женщины. - 2012. - № 3 (69). - С. 80-83.

31) Атаманюк В.П., Новик А.М., Рыбалко С.Л. Новый антигерпетичный препарат протефлазид / Труды VI з'їзду інфекціоністів „Клінічні проблеми боротьби з інфекційними хворобами”. - Одеса, 2002. - С. 263.

32) Гнатко О.П. Ефективність застосування препарату Валавір у жінок репродуктивного віку за наявності генітального герпесу // Здоровье женщины. - 2009. - № 10. - С. 1-3.

33) 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.

34) 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.

34) 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.

35) 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.

36) 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.

37) Смирнова И.А. «Отчет о влиянии препарата «протефлазид» на состояние гена С-МУС в культурах злокачественных лимфоидных клеток человека». Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого.-Киев 2002.-12 с.

38) Чекман И.С. Изучение безопасности препарата протефлазид по показателям местно-раздражающего, аллергического, эмбриотоксического и мутагенного действий.-Национальный медицинский университет.- г. Киев.- 1997.-35 с.

39) Чекман И.С. Изучение репродуктивной токсичности препарата протекфлазид Национального медицинского университета.-г.Киев.-2002.-7 с.

40) Рыбалко С.Л. Изучение мутагенных свойств препарата протекфлазид.-Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В.Громашевского.-Киев.-2002.-9 с.

Приложение А

Дополнительные и промежуточные результаты статистического анализа

Таблица А.1 - Схема рандомизации для клинического испытания

Рандомизационный номер	Случ. число	Группа
001	0,527737	Основная
002	0,738731	Контрольная
003	0,947973	Контрольная
004	0,231076	Основная
005	0,336784	Контрольная
006	0,092108	Основная
007	0,79629	Контрольная
008	0,210782	Основная
009	0,073691	Контрольная
010	0,10331	Основная
011	0,346912	Основная
012	0,056229	Контрольная
013	0,295404	Основная
014	0,414	Контрольная
015	0,737351	Основная
016	0,167382	Контрольная
017	0,364534	Основная
018	0,248849	Контрольная
019	0,356097	Контрольная
020	0,191274	Контрольная
021	0,902478	Основная
022	0,056159	Основная
023	0,920738	Основная
024	0,787633	Контрольная
025	0,49255	Контрольная
026	0,398492	Контрольная
027	0,806092	Основная
028	0,64451	Основная
029	0,633101	Контрольная
030	0,093292	Контрольная
031	0,622328	Основная
032	0,743898	Основная
033	0,940649	Основная
034	0,60351	Контрольная
035	0,04309	Контрольная
036	0,877363	Контрольная
037	0,602998	Основная
038	0,67823	Контрольная
039	0,883626	Основная
040	0,411665	Основная
041	0,082368	Контрольная
042	0,243296	Контрольная
043	0,428907	Контрольная

Рандомизационный номер	Случ. число	Группа
044	0,304385	Контрольная
045	0,068516	Основная
046	0,541932	Контрольная
047	0,01176	Основная
048	0,369548	Контрольная
049	0,681865	Основная
050	0,52537	Контрольная
051	0,840985	Основная
052	0,79325	Основная
053	0,926627	Контрольная
054	0,493478	Основная
055	0,079485	Основная
056	0,899284	Контрольная
057	0,393926	Основная
058	0,985377	Основная
059	0,172389	Основная
060	0,16476	Основная
061	0,214929	Контрольная
062	0,920076	Контрольная
063	0,425179	Основная
064	0,485737	Основная
065	0,263962	Основная
066	0,987087	Контрольная
067	0,831811	Контрольная
068	0,692841	Контрольная
069	0,611644	Контрольная
070	0,287058	Контрольная
071	0,152846	Контрольная
072	0,316895	Основная
073	0,228007	Контрольная
074	0,222393	Основная
075	0,243568	Основная
076	0,604542	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	0,966	38	0,289	Нормальный
Контрольная		0,970	38	0,382	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	0,886	38	0,002	Не нормальный
Контрольная		0,873	38	0,000	Не нормальный
Основная	Лизоцим	0,858	38	0,000	Не нормальный
Контрольная		0,877	38	0,001	Не нормальный
Основная	C ₃ компонент компонента	0,851	38	0,000	Не нормальный
Контрольная		0,747	38	0,000	Не нормальный
*При уровне значимости 0,01					

Таблица А.4 — Результаты проверки нормальности распределения данных для количественной оценки ДНК ВПЧ в группах

Группа	Показатель	Статистика	Число ст. своб.	р-значение	Вывод*
Основная	ДНК ВПЧ	0,786	38	0,000	Не нормальный
Контрольная		0,762	38	0,000	Не нормальный
*При уровне значимости 0,01					

Таблица А.5 — Результаты проверки нормальности распределения данных для показателей гемодинамики в группах

Группа	Показатель	Статистика	Число ст. своб.	р-значение	Вывод*
Основная	ЧСС	0,856	38	0,000	Нормальный
Контрольная		0,152	38	0,000	Нормальный
Основная	САД	0,528	38	0,000	Нормальный
Контрольная		0,653	38	0,000	Нормальный
Основная	ДАД	0,795	38	0,000	Нормальный
Контрольная		0,439	38	0,000	Нормальный
Основная	Температура тела	0,586	38	0,000	Нормальный
Контрольная		0,749	38	0,000	Нормальный
*При уровне значимости 0,01					

Таблица А.6 – Результаты проверки нормальности распределения остатков ДА показателей уровня вирусной нагрузки ДНК ВПЧ и показателей местного иммунитета

Остатки ДА для показателя:	Статистика Шапиро-Уилка	Число степеней свободы	р-значение	Вывод о нормальности*
Основная группа				
ДНК ВПЧ	0,980	114	0,075	Нормальный
Секреторный Ig A	0,973	114	0,022	Нормальный
Лизоцим	0,965	114	0,014	Нормальный
С3 компонент комплимента	0,988	114	0,201	Нормальный
Контрольная группа				
ДНК ВПЧ	0,994	114	0,875	Нормальный
Секреторный Ig A	0,991	114	0,646	Нормальный
Лизоцим	0,966	114	0,017	Нормальный
С3 компонент комплимента	0,975	114	0,035	Нормальный

* Вывод сделан при уровне значимости 0,01

Таблица А.7 – Результаты проверки нормальности распределения индивидуальных разностей показателей уровня вирусной нагрузки ДНК ВПЧ и показателей местного иммунитета при помощи критерия Шапиро-Уилка в основной группе

Параметр	dT	Значение статистики	Число ст. св.	Уровень значимости	Вывод о нормальности*
ДНК ВПЧ	dT6	0,845	38	0,000	Не нормальный
	dT7	0,873	38	0,000	Не нормальный
Секреторный Ig A	dT6	0,866	38	0,000	Не нормальный
	dT7	0,874	38	0,001	Не нормальный
Лизоцим	dT6	0,608	38	0,000	Не нормальный
	dT7	0,777	38	0,000	Не нормальный
С3 компонент комплимента	dT6	0,687	38	0,000	Не нормальный
	dT7	0,835	38	0,000	Не нормальный

* Вывод сделан при уровне значимости 0,01

Таблица А.8 – Результаты проверки нормальности распределения индивидуальных разностей показателей уровня вирусной нагрузки ДНК ВПЧ и показателей местного иммунитета при помощи критерия Шапиро-Уилка в контрольной группе

Параметр	dT	Значение статистики	Число ст. св.	Уровень значимости	Вывод о нормальности*
ДНК ВПЧ	dT6	0,761	38	0,000	Не нормальный
	dT7	0,867	38	0,000	Не нормальный
Секреторный Ig A	dT6	0,734	38	0,000	Не нормальный
	dT7	0,757	38	0,000	Не нормальный
Лизоцим	dT6	0,623	38	0,000	Не нормальный
	dT7	0,858	38	0,000	Не нормальный
С3 компонент комплимента	dT6	0,912	38	0,006	Не нормальный
	dT7	0,831	38	0,000	Не нормальный

* Вывод сделан при уровне значимости 0,01

Таблица А.9 - Результаты проверки нормальности распределения индивидуальных разностей для лабораторных показателей

Параметр	Группа	Значение статистики	Число ст. св.	Уровень значимости	Вывод о нормальности*
Эритроциты	Основная	0,957	38	0,147	Нормальный
	Контрольная	0,939	38	0,040	Нормальный
Гемоглобин	Основная	0,974	38	0,520	Нормальный
	Контрольная	0,967	38	0,310	Нормальный
Лейкоциты	Основная	0,989	38	0,968	Нормальный
	Контрольная	0,939	38	0,038	Нормальный
Нейтрофилы	Основная	0,957	38	0,152	Нормальный
	Контрольная	0,977	38	0,601	Нормальный
Базофилы	Основная	0,962	38	0,224	Нормальный
	Контрольная	0,978	38	0,635	Нормальный
Эозинофилы	Основная	0,957	38	0,146	Нормальный
	Контрольная	0,982	38	0,791	Нормальный
Моноциты	Основная	0,951	38	0,097	Нормальный
	Контрольная	0,969	38	0,377	Нормальный
Лимфоциты	Основная	0,966	38	0,295	Нормальный
	Контрольная	0,978	38	0,635	Нормальный
СОЭ	Основная	0,953	38	0,112	Нормальный
	Контрольная	0,972	38	0,441	Нормальный
АСАТ	Основная	0,979	38	0,693	Нормальный
	Контрольная	0,985	38	0,887	Нормальный
АЛАТ	Основная	0,988	38	0,946	Нормальный
	Контрольная	0,965	38	0,270	Нормальный
Глюкоза	Основная	0,982	38	0,785	Нормальный
	Контрольная	0,962	38	0,217	Нормальный
Билирубин свободный	Основная	0,980	38	0,707	Нормальный
	Контрольная	0,961	38	0,203	Нормальный
Креатинин	Основная	0,986	38	0,919	Нормальный
	Контрольная	0,977	38	0,621	Нормальный
Относительная плотность	Основная	0,923	38	0,012	Нормальный
	Контрольная	0,985	38	0,883	Нормальный
Лейкоциты в моче	Основная	0,957	38	0,146	Нормальный
	Контрольная	0,976	38	0,567	Нормальный
Эритроциты в моче	Основная	0,981	38	0,752	Нормальный
	Контрольная	0,991	38	0,990	Нормальный

*Вывод сделан при уровне значимости 0,01