

**Национальная академия медицинских наук Украины
ГП «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины»**

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ГП «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины» д-р мед. наук,
профессор, академик НАМН Украины



Ю.Г. Антипкин


08 февраля 2015

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 обострением герпетической инфекции»

II фаза

Спонсор исследования	ООО «НПК «Экофарм»
Код исследования	EF/PFD/SP/PAG/01 - II
Клиническая база:	Отделение реабилитации репродуктивной функции женщины ГП «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины»
Ответственный исполнитель, зав.отделением, д.мед.н. профессор	 Корнацкая А.Г.

Киев-2015

РЕФЕРАТ

Ключевые слова: Протефлазид® (суппозитории), Протефлазид® (капли), генитальный герпес.

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 обострением герпетической инфекции».

Исследуемый препарат Протефлазид®, суппозитории в блистерах, серия 0010314 – активный противовирусный препарат с иммуностропными свойствами. Исследование проведено с целью оценки терапевтической эффективности препарата Протефлазид® (суппозитории), производства ООО «Фармекс Групп» и её соответствия препарату Протефлазид® (капли), производства ПАО «Фитофарм».

Клиническое исследование проведено сотрудниками отделения реабилитации репродуктивной функции женщины ГП «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины».

В исследовании приняли участие 70 женщин с верифицированным диагнозом генитальным герпесом (ВПГ-1, ВПГ-2) в стадии обострения.

Пациентки на основе метода простой рандомизации были распределены в основную (n= 35) и контрольную (n= 35) группы. Все испытуемые в качестве базисной терапии получали препарат Герпевир, таблетки по 200 мг, производства компании «Киевмедпрепарат». Кроме этого, пациенткам основной группы назначали исследуемый препарат Протефлазид® (суппозитории), производства ООО «Фармекс Групп», пациенткам контрольной группы назначали референтный препарат Протефлазид® (капли) в виде вагинальных тампонов с раствором препарата, производства ПАО «Фитофарм».

Эффективность лечения оценивалась по выраженности клинических признаков герпетической инфекции к окончанию курса лечения (через 10 дней от начала лечения). Также изучали динамику выраженности субъективных жалоб, выраженности элементов сыпи, частоту рецидивов, длительность рецидивов, степень тяжести рецидивов в течение периода наблюдения. Через 2 и 8 недель после завершения курса лечения оценивали уровень маркеров ВПГ-1, ВПГ-2 (Ig G, Ig M), определяли ДНК ВПГ в мазках-соскобах из эпителия слизистой влагалища/шейки матки и показатели местного иммунитета (секреторный IgA, лизоцим, С₃ компонент комплемента).

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

В ходе проведения исследования было показано, что препарат Протефлазид® (суппозитории), производства ООО «Фармекс Групп» обладает высокой эффективностью и по терапевтической эффективности не уступает препарату сравнения Протефлазид® (капли), производства ПАО «Фитофарм». В процессе лечения серьезных или неожиданных побочных реакций не отмечалось,

лабораторные показатели не выявили 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 герпетической инфекцией (ВПГ-1, ВПГ-2).

Отчет о работе составлен на 81 стр., содержит 69 табл., 1 прил., 42 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 препарата	23
9.7. Сопутствующее лечение	24
9.8. Рандомизация	24
9.9. Выбор доз в проводимом исследовании	25
10. Оценка эффективности И ПЕРЕНОСИМОСТИ	25
10.1. Главная и второстепенная переменные	25
10.2. Оценка эффективности	25
10.3. Оценка переносимости	26
11. РЕГИСТРАЦИЯ ПОБОЧНЫХ ЯВЛЕНИЙ/РЕАКЦИЙ (ПЯ/ПР)	26
11.1. Определение ПЯ/ПР	26
11.2. Регистрация ПР/ПЯ	27
11.3. Сообщение о ПР/ПЯ	28
11.4. Условия прекращения исследования	28
12. АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	29
12.1. 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	31

12.1.5 Анализ переносимости	32
12.1.6. Уровни значимости	33
12.2. Вывод об эффективности	33
12.3 Испытуемые, включаемые в анализ, и составление отчета.....	33
12.3.1 Работа с данными	33
12.3.2 Данные, включаемые в анализ.....	33
12.3.3. Составление отчета	33
13. ПОПРАВКИ К ПРОТОКОЛУ.....	34
14. ОБЯЗАННОСТИ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ	34
15. ВЕДЕНИЕ ДОКУМЕНТАЦИИ	35
16. КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ПРОВЕДЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ	35
17. РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.....	36
17.1. Исходная характеристика испытуемых	36
17.1.1. Исходное распределение по возрасту и данным анамнеза.....	36
17.1.2. Исходные данные бактериологического и цитологического исследования вагинального и цервикального мазка	39
17.1.3. Данные исходной оценки показателей местного иммунитета	40
17.1.4. Данные исходной оценки маркеров герпетической инфекции ...	41
17.1.5. Данные кольпоскопии и оценки субъективных жалоб на этапе скрининга	42
17.1.6. Данные объективного обследования на этапе скрининга.....	44
17.1.7. Данные лабораторного обследования на этапе скрининга.....	46
17.2. Данные, полученные в ходе лечения исследуемыми препаратами ...	47
17.2.1 Оценка эффективности терапии по выраженности субъективных жалоб испытуемых.....	48
17.2.2 Оценка эффективности терапии по данным кольпоскопии	49
17.2.3 Оценка эффективности терапии по количеству рецидивов герпетической инфекции	52
17.2.4 Оценка эффективности терапии по динамике уровня серологических маркеров ВПГ (Ig G, Ig M) и выявлению ДНК ВПГ в мазках-соскобах из эпителия слизистой влагалища/шейки матки.	52
17.2.5 Оценка эффективности терапии по динамике показателей местного иммунитета.....	55
17.2.6 Данные бактериологического и цитологического исследования вагинального и цервикального мазка.....	57
17.2.7 Оценка эффективности по главной переменной	59
17.2.8. Заключение об эффективности.....	59
17.3 Сравнение эффективности между группами испытуемых	60
17.4. Анализ переносимости лечения.....	61
17.4.1. Анализ данных измерения ЧСС, АД, ЧД, температуры тела.....	61
17.4.2. Анализ данных лабораторного обследования пациенток.....	63
17.4.3. Побочные явления и побочные реакции.....	69
18. ВЫВОДЫ.....	70
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	72
Приложение А	75

1. ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ

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

2. ЭТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

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

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

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

Все пациентки, которые были включены в исследование, дали письменное согласие на участие, собственноручно расписавшись в специально разработанной форме Информированного согласия. В клиническое исследование не включали пациенток, зависимых от участников

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

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

3. ИССЛЕДОВАТЕЛИ И АДМИНИСТРАТИВНАЯ СТРУКТУРА КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 1 Административные роли членов исследовательской команды.

№ п/п	Роль в исследовании	Ф.И.О..
1.	Ответственный исследователь	Корнадская А.Г.
2.	Исследователь	Ревенько О.А.
3.	Соисследователь/ лицо, ответственное за учет препарата	Бражчук М.В.

4. ВСТУПЛЕНИЕ

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

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

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

4.1. Информация об исследуемом препарате

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

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

„Лекарственная форма. Суппозитории.

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

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

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

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

В клинических исследованиях доказано, что препарат ПРОТЕФЛАЗИД® (суппозитории), восстанавливает защитную функцию слизистой оболочки влагалища и шейки матки благодаря нормализации факторов местного иммунитета (sIgA, лизоцим и C₃ 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 осло-

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

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

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

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

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

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

Противопоказания. Индивидуальная повышенная чувствительность к компонентам препарата.

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

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

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

Особенности применения.

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

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

Применение в период беременности или кормления грудью.

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

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

Дети.

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

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с другими механизмами.

Негативного влияния на выполнение потенциально опасных видов деятельности, требующих особого внимания и скорости реакции, не выявлено.

Способ применения и дозы.

Суппозитории применяют вагинально.

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

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

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

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

Передозировка.

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

Побочные реакции.

Применение 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 ГЦД50.

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 апоптозіндукующих 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 везида 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), в виде вагинальных тампонов с раствором препарата, производства ПАО «Фитофарм» у пациенток с обострением герпетической инфекции.

Задачи исследования:

- изучить терапевтическую эффективность исследуемого препарата Протефлазид® (суппозитории), производства ООО «Фармекс Групп», исполь-

- зуемого на фоне базисной терапии у пациенток с генитальным герпесом в фазе обострения;
- изучить переносимость и возможные побочные явления/реакции исследуемого препарата;
 - сравнить результаты лечения в основной и контрольной группах с целью оценки эффективности лечения в основной группе испытуемых в сравнении с контрольной

6. ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ МЕТОДЫ

Для обследования пациенток были использованы следующие методы:

- клиническое обследование (аускультация сердца и легких, осмотр кожи и видимых слизистых, измерение АД, ЧСС, температуры тела);
- общий анализ крови (эритроциты, гемоглобин, лейкоциты, лейкоцитарная формула тромбоциты, СОЭ);
- общий анализ мочи (удельный вес, белок, глюкоза, лейкоциты, эритроциты, цилиндры, эпителиальные клетки);
- биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, креатинин, общ. билирубин, глюкоза);
- определение маркеров ВПГ (Ig G, Ig M);
- бактериоскопия материала из цервикального канала, влагалища
- бактериологическое исследование содержимого влагалища
- выявление ДНК ВПГ в мазках-соскобах из эпителия слизистой влагалища/шейки матки методом ПЦР;
- цитологическое исследование мазков из шейки матки и цервикального канала;
- оценка показателей местного иммунитета к окончанию курса лечения (секреторный IgA, лизоцим, C₃ компонент комплемента);
- оценка выраженности элементов сыпи:

При осмотре пораженного участка слизистой описывали характер изменений слизистой влагалища а также оценивали (в баллах) выраженность воспалительных изменений. Степень выраженности признаков воспаления оценивали по следующей шкале: 0 – отсутствие; 1 – легкая; 2 – средняя; 3 – тяжелая; 4- очень тяжелая

- оценка выраженности субъективных жалоб (зуд, жжение, боль) по субъективной шкале 0 – 3;
- выявление и оценка возможного рецидива герпетической инфекции

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.

Все испытуемые в качестве базисной терапии получали препарат Герпевир, таблетки по 200 мг, производства компании «Киевмедпрепарат».

I группа – основная. Пациенткам был назначен исследуемый препарат Протефлазид® (суппозитории), производства ООО «Фармекс Групп» по 1 суппозиторию 1 раз в сутки на фоне базисной терапии.

II группа – контрольная. Испытуемые, включенные в контрольную группу получали референтный препарат Протефлазид® (капли), в виде вагинальных тампонов с раствором препарата, производства ПАО «Фитофарм» в виде вагинальных тампонов с раствором препарата. Для приготовления раствора 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 сутки на фоне базисной терапии.

Планировалось включить в исследование 70 пациенток (35 – основная группа; 35 – контрольная), находящихся на стационарном лечении в отделении реабилитации репродуктивной функции женщины ГП «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины».

7.3. Схема исследования

Исследование состояло из отборочного периода (скрининга), который длился ориентировочно 1-2 дня, периода лечения, составляющего 10 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** (10 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	-2-0	10 дней	+8 недель
Визит	1-2	3-6	7-8
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); - оценка выраженности субъективных жалоб	*	3-й, 5-й, 7-й и 10-й день лечения	через 2 и 8 недель после завершения курса лечения
Кольпоскопия	*		через 2 и 8 недель после завершения курса лечения
Лабораторное обследование: - общий анализ крови; - общий анализ мочи; - б/х исследование крови; - бактериоскопия материала из цервикального канала, влагалища - бактериологическое исследование содержимого влагалища	*	По окончании курса лечения	
- цитологическое исследование мазков из шейки матки и цервикального канала	*		через 8 недель после завершения курса лечения
-оценка показателей местного иммунитета (секреторный IgA, лизоцим, C ₃ компонент комплемента)	*	По окончании курса лечения	через 8 недель после завершения курса лечения
- определение маркеров ВПГ-1, ВПГ-2 (Ig G, Ig M); -выявление ДНК ВПГ в мазках-соскобах из эпителия слизистой влагалища/шейки матки	*		через 2 и 8 недель после завершения курса лечения
Выявление и оценка возможного рецидива герпетической инфекции			На протяжении всего курса 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 эф-

эффективности лечения, планируемой мощности и вероятности совершить ошибки первого и второго рода, допустимой величины клинически важных различий и некоторых других.

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

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

Согласно современным требованиям, для получения вывода об эффективности нового препарата по сравнению с референтным препаратом, необходимо оценить по выборочным данным разность долей 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 испытуемого 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 испытуемый препарат будет считаться не хуже референтного препарата, если его эффективность по сравнению с референтным препаратом не меньше более чем на эту величину.

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

¹ChowS.C., ShaoJ., WangH. Sample Size Calculations in Clinical Research. – London.-Taylor&Francis.-2003.-358 p.; JonesB. et al. Trials to assess equivalence: the importance of rigorous methods//*BMJ* 1996.-V.313.-P.36-39.

Согласно документу ЕМЕА [1] величина клинически важных различий 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 следует принять равной -20%.

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

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

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

Предполагается, что в процессе исследования из него могут выбыть до 3 человек из каждой группы. Поэтому, для обеспечения требуемой 80 % мощности данного исследования необходимо каждую группу увеличить на 3 испытуемых. Таким образом, окончательное количество испытуемых в каждой группе должно составлять 35 пациенток. Всего в исследование следует включить 70 пациенток.

8. ВЫБОР ИСПЫТУЕМЫХ

8.1. Критерии включения в исследование

- женщины от 18 до 49 лет;
- пациентки с генитальным герпесом (ВПГ-1, ВПГ-2) в стадии обострения;
- частота рецидивов простого герпеса не менее 4 раз в год;
- пациентки, обратившиеся в клинику не позднее 48 часов от начала манифестации герпетической инфекции;
- 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 препарата;
- повышенная чувствительность к герпесвиру;
- наличие осложнений герпетической инфекции (неврологические проявления, энцефалит, диссеминированная инфекция внутренних органов);
- герпес как проявление оппортунистической инфекции при ВИЧ-инфекции;
- лечение препаратами иммуноглобулина, интерферона, индукторов интерферона, препаратов, стимулирующих Т и В-звенья клеточного иммунитета и фагоцитоз в течение менее 30 суток от времени рандомизации;
- 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

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

Фармакотерапевтическая группа.

Противовирусные средства прямого действия. Код АТС J05АХ

Прочие средства, применяемые в гинекологии Код АТС G02 СХ

Физико-химические свойства: Суппозитории зеленого цвета, торпедообразной формы.

Производитель: ООО «Фармекс Групп»

Упаковка: По 5 суппозитория в блистере из пленки поливинилхлоридной и/или пленки поливинилхлорид-полиэтиленовой.

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 J05АХ

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

Производитель: ПАО «Фитофарм»

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

9.6. Схема назначения исследуемого и референтного препарата

Пациентки обеих групп в качестве базисной терапии получали препарат Герпевир, таблетки по 200 мг, производства компании «Киевмедпрепарат», (Украина). Препарат принимали по 1 таблетке 5 раз в день на протяжении 5 дней.

Кроме этого, испытуемые, включенные в основную группу получали исследуемый препарат Протефлазид[®] (суппозитории), производства ООО «Фармекс Групп» по 1 суппозиторию 1 раз в сутки на протяжении 10 дней. Исследуемый препарат вводился глубоко во влагалище. Препарат следовало использовать после гигиенических процедур. Рекомендовалось начинать терапию сразу после менструации.

Испытуемые, включенные в контрольную группу получали референтный препарат Протефлазид[®] (капли), в виде вагинальных тампонов с раствором препарата, производства ПАО «Фитофарм» в виде вагинальных тампонов с раствором препарата. Для приготовления раствора необходимо 3,0 мл (72-75 капель) препарата развести в 20 мл стерильного физиологического раствора хлорида натрия. Время экспозиции вагинальных тампонов – 30-40 минут, проводить процедуры следовало 2 раза в сутки на протяжении 10 суток.

9.7. Сопутствующее лечение

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

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

При проведении исследования не разрешалось применение:

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

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

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

9.8. Рандомизация

Распределение пациенток в группы лечения производилось на основании рандомизационной схемы, сформированной на основе таблицы случайных чисел, полученных при помощи генерации случайных чисел программы MS Excel. С целью сохранения конфиденциальности данной последовательности от лиц, осуществляющих включение пациенток в исследование, процедура распределения проводилась с использованием запечатанных конвертов, предоставленных Спонсором исследования. Для проведения процедуры распределения в группы лечения Спонсор готовил конверты в соответствии с рандомизационной схемой. На конвертах обозначался номер, под которым пациентка будет принимать участие в исследовании (от 1 до 70), в конверте находился 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. участницу, затем вскрывал конверт и распределял испытуемую в группу, указанную в конверте. Исследователь также делал соответствующую запись в рандомизационном журнале, с указанием рандомизационного (порядкового) номера пациентки, Ф.И.О. и группы лечения, в которую пациентка была распределена.

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

9.9. Выбор доз в проводимом исследовании

Для II фазы клинического исследования «Сравнительная оценка эффективности и переносимости препарата Протефлазид[®], суппозитории производства ООО «Фармекс Групп» и препарата Протефлазид[®], капли производства ПАО «Фитофарм» у пациенток с обострением герпетической инфекции» 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 Украина-Испанское предприятие «Сперко Украина», г.Винница, Украина у пациенток с генитальным герпесом в фазе ремиссии». Результаты отчета представлены в подразделе 4.2. данного отчета.

10. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ

10.1. Главная и второстепенная переменные

1. Главная переменная: выраженность клинических признаков герпетической инфекции к окончанию курса лечения (через 10 дней от начала лечения) не более 1 балла. Данная переменная является комбинированной, дихотомической и измеряется по шкале, приведенной в табл. 3.

Таблица 3 – Шкала главной переменной

Категория	Описание категории
Препарат эффективен	Выраженность клинических признаков герпетической инфекции к окончанию курса лечения (через 10 дней от начала лечения) не более 1 балла (0 – 1 балла).
Препарат не эффективен	Выраженность клинических признаков герпетической инфекции к окончанию курса лечения (через 10 дней от начала лечения) более 1 балла.

2. Второстепенные переменные:

- динамика субъективных жалоб;
- динамика выраженности элементов сыпи;
- частота рецидивов, длительность рецидивов, степень тяжести рецидивов в течение периода наблюдения;
- уровень маркеров ВПГ-1, ВПГ-2 (Ig G, Ig M) через 2 и 8 недель после завершения курса лечения;
- выявление ДНК ВПГ в мазках-соскобах из эпителия слизистой влагалища/шейки матки через 2 и 8 недель после завершения курса лечения;
- 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 будет оцениваться 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 всенегативные или непредвиденные реакции, связанные с введением любой дозы лекарственного средства. Термин «связанные с введением лекарственного средства» означает, что существует хотя бы минимальная вероятность причинно-следственной связи между лекарственным средством и побочной реакцией т.е. взаимосвязь нельзя исключить. В отношении зарегистрированных лекарственных средств этот термин означает всенегативные или непредвиденные реакции, связанные с использованием лекарственного средства в обычных дозах с целью профилактики, диагностики или лечения заболеваний, восстановления, коррекции или влияния на физиологические функции.

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

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

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

11.2. Регистрация ПР/ПЯ

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

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

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

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

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

11.3. Сообщение о ПР/ПЯ

При возникновении непредвиденной и/или серьезной ПР/ПЯ, исследователь должен в течение 24 часов сообщить об этом Спонсору исследования (тел.+38044-5940595, e-mail:office@escopharm.ua).

Полный отчет, в котором изложены все подробности ПР/ПЯ согласно требованиям к составлению отчета про подозреваемую непредвиденную серьезную побочную реакцию (приказ МЗ Украины № 523 от 12.07.2012), должен быть предоставлен в течение 5 дней Спонсору и в течение 15 дней в Комиссию по вопросам этики при ЛПУ.

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

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

11.4. Условия прекращения исследования

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

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

Пациентка могла в любой момент прекратить свое участие в исследовании без ущерба для своего дальнейшего лечения. Исследователь мог также по своему усмотрению в любой момент исключить испытуемую из исследования. Причинами для прекращения исследования являются:

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

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

12. АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

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

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

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

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

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

Представить динамику графически.

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

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

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

Показатели описательной статистики для моментов времени $T_{\text{визит 1}}$, $T_{\text{визит 7}}$ и $T_{\text{визит 8}}$, а также разности ($T_{\text{визит 7}} - T_{\text{визит 1}}$), ($T_{\text{визит 8}} - T_{\text{визит 1}}$) и ($T_{\text{визит 8}} -$

$T_{\text{визит 7}}$) каждой группе (n , среднее, медиана, стандартное отклонение, минимальное и максимальное значения).

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

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

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

Представить динамику графически.

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

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

в) Количество рецидивов, их длительность и тяжесть.

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

г) Главная переменная эффективности.

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

12.1.4 Сравнение эффективности между группами

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

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

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

Если группы статистически значимо различались по анализируемому показателю до лечения ($T_{\text{визит 1}}$), то выполнить сравнение при помощи ковариационного анализа по модели: зависимая переменная – разности анализируемого показателя для соответствующего визита, фактор «группа» – фиксированный (уровни: «основная» и «контрольная», ковариата – значения соответствующего показателя на визите 1. Проверить нормальность распределения остатков КА. Если остатки не распределены нормально, то выполнить анализ в рангах [11].

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

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

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

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

в) Количество рецидивов, их длительность и тяжесть.

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

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

г) Главная переменная эффективности.

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

12.1.5 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 11.1.2 (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), в виде вагинальных тампонов с раствором препарата, производства ПАО «Фитофарм») при лечении пациенток с обострением герпетической инфекции.

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 пациенты, 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. 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 больного и историю болезни. Исправления, вносимые в Индивидуальную регистрационную форму больного не должны закрывать первоначальную запись.

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

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

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

16. КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ПРОВЕДЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

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

Во время клинического аудита проводится проверка наличия комплекта документов в файле Исследователя, выполнения исследования в 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 мог временно или полностью остановить исследование. О своем решении и причине его принятия, ГЭЦ МЗ Украины ставит в известность Спонсора, Комиссию по вопросам этики при ЛПУ и Ответственного исследователя.

17. РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

17.1. Исходная характеристика испытуемых

17.1.1. Исходное распределение по возрасту и данным анамнеза

В исследовании приняли участие 70 женщин, которые дали письменное согласие на участие в исследовании и соответствовали критериям отбора. Все испытуемые находились на стационарном лечении в отделении реабилитации репродуктивной функции женщины ГП «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». После подписания формы информированного согласия 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 42 лет. Средний возраст испытуемых составил 29,1 года в основной и 33,2 года в контрольной группе. Анализ групп по возрасту методами описательной статистики приведен в **таблице 5**. Для оценки однородности групп по возрасту была выполнена проверка гипотезы о нормальности распределения соответствующих данных в каждой группе при помощи критерия Шапиро-Уилка (см. **табл. А.2 приложения А**). В соответствии с результатами этой проверки, данные для показателя «Возраст» распределены нормально в обеих группах, поэтому для сравнения групп по возрасту применен критерий Стьюдента для независимых выборок при уровне значимости 0,05. Результаты сравнения приведены в **таблице 6**.

Таблица 5 – Анализ групп по возрасту методами описательной статистики

Параметр	Группа	N	Среднее арифм.	Медиана	Стд. отклонение	Мин	Макс
Возраст	Основная	35	31,1	28	5,531	20	40
	Контрольная	35	33,2	33	4,727	24	42

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	-1,673	68	0,099	-2,1	Однородны
* Вывод сделан при уровне значимости 0,05 $t_{критич} = 1,995$					

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

В исследование включались пациентки с генитальным герпесом (*Herpes genitalis*) в фазе обострения. Длительность заболевания с момента установления диагноза в основной группе колебалась от 2,3 лет до 9,5 лет, в контрольной группе продолжительность заболевания варьировала от 1,5 года до 12,5 лет. Количество рецидивов у испытуемых всех групп за последний год колебалось от 4 до 6.

Распределение испытуемых по продолжительности заболевания представлено в табл. 7. Результаты анализа длительности заболевания и частоты рецидивов герпетической инфекции в группах методами описательной статистики (n, среднее арифметическое, медиана, стандартное отклонение, минимум и максимум) приведены в табл. 8.

Таблица 7 – Распределение испытуемых по продолжительности заболевания, абс/%

Продолжительность заболевания, лет	Основная группа n = 35	Контрольная группа n = 35
От 1 года до 5 лет	16 (45,7%)	18 (51,4%)
От 5 до 10 лет	12 (34,3%)	10 (28,6%)
Более 10 лет	7 (20,0%)	7 (20,0%)

Таблица 8 – Анализ исходной однородности групп по частоте рецидивов герпетической инфекции продолжительности заболевания методами описательной статистики

Показатель	Группа	Статистические показатели					
		N	Среднее арифм.	Медиана	Стандартное отклонение	Мин	Макс
Частота рецидивов за последний год	Основная	35	4,5	5	1,318	4	6
	Контрольная	35	4,8	5	1,189	4	6
Длительность заболевания, лет	Основная	35	5,8	5	1,989	2,3	9,5
	Контрольная	35	6,1	6	2,855	1,5	12,5

Для оценки однородности групп по частоте рецидивов герпетической инфекции и продолжительности заболевания была выполнена проверка гипотезы о нормальности распределения соответствующих данных в каждой группе при помощи критерия Шапиро-Уилка (см. табл. А.3 приложения А). В соответствии с результатами этой проверки, данные для показателей «частота рецидивов герпетической инфекции» и «продолжительности заболева-

ния» распределены нормально в обеих группах, поэтому для сравнения групп по этим показателям применен критерий Стьюдента для независимых выборок при уровне значимости 0,05. Результаты сравнения приведены в **таблице 9**.

Таблица 9 – Результаты сравнения групп по частоте рецидивов герпетической инфекции продолжительности заболевания с использованием критерия Стьюдента

Показатель	t-статистика	Число ст. свободы	p-значение (двустор.)	Разность средних	Однородность групп
Частота рецидивов	0,510	68	0,611	-0,3	Однородны
Длительность эпизода заболевания	-0,689	68	0,493	-0,3	Однородны
* Вывод сделан при уровне значимости 0,05 $t_{\text{критич}} = 1,995$					

Вывод. Основываясь на результатах сравнения групп по частоте рецидивов герпетической инфекции и продолжительности заболевания (**табл. 9**) можно сделать вывод о том, что исследуемые группы были сформированы статистически однородными по указанным показателям.

Также на этапе скрининга оценивали данные гинекологического анамнеза. Распределение испытуемых по показателям гинекологического анамнеза представлено в **табл.10**.

Таблица 10–Распределение испытуемых по показателям гинекологического анамнеза

Гинекологические заболевания в анамнезе	Основная группа n=35		Контрольная группа n=35		Достигнутый уровень значимости*
	абс.	%	абс.	%	
Воспалительные заболевания гениталий в анамнезе	25	71,4	27	77,1	0,7845
Нарушения менструального цикла в анамнезе	0	0,0	0	0,0	-
ИППП в анамнезе	0	0,0	0	0,0	-
Доброкачественные опухоли матки и придатков	2	5,7	4	11,4	0,6733
Эрозия шейки матки	6	17,1	8	22,9	0,7651
Медицинские аборты	11	31,4	23	65,7	0,0085
Бесплодие	0	0,0	0	0,0	-
Невынашивание беременности	6	17,1	4	11,4	0,7343
Роды в анамнезе	12	34,3	18	51,4	0,2272
* Оценка выполнена при помощи критерия хи-квадрат с поправкой на непрерывность Йетса в комбинации с точным критерием Фишера					

Вывод: Основываясь на результатах сравнения групп по показателям гинекологического анамнеза (табл. 10) можно сделать вывод о том, что исследуемые группы были сформированы статистически однородными по указанным показателям, за исключением показателя «Медицинские аборт».

Также на этапе скрининга учитывали наличие сопутствующих заболеваний. Данные распределения больных по частоте встречаемости сопутствующих заболеваний представлены в табл.11.

Таблица 11– Распределение пациенток по частоте встречаемости сопутствующих заболеваний

Сопутствующие заболевания в анамнезе	Основная группа n=35		Контрольная группа n=35		Достигнутый уровень значимости*
	абс.	%	абс.	%	
Хронический двухсторонний сальпингит	12	34,3	11	31,4	0,7343
Воспалительная болезнь матки	1	2,9	-	-	0,7511
Аденомиоз	4	11,4	3	22,9	0,7651
Бесплодие привычное	13	37,1	8	22,9	0,7881
Привычная	2	5,7	1	2,9	0,5909

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

Вывод: группы были сформированы статистически однородными по частоте встречаемости сопутствующих заболеваний.

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 Грамму; бактериологическое изучение посевов в питательных средах. Кроме этого, производили цитологическое исследование мазков из шейки матки и цервикального канала. Результаты микробиологического исследования представлены в табл. 12. Распределение женщин по степени чистоты влагалища представлено в табл.13. Распределение женщин по типу цитологического мазка шейки матки представлено в табл.14.

Таблица 12–Результаты микробиологического исследования на этапе скрининга

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

Выявленная микрофлора	Основная группа n=35		Контрольная группа n=35	
	абс.	%	абс.	%
<i>Ureaplasma urealiticum</i>	0	0,0	0	0,0
<i>Chlamydia trachomatis</i>	0	0,0	0	0,0

Вывод: специфической микрофлоры не было выявлено ни в одном из случаев.

Таблица 13– Исходное распределение испытуемых по степени чистоты влагалища

Степень чистоты влагалища	Основная группа n=35		Контрольная группа n=35	
	абс.	%	абс.	%
I	24	68,6	25	71,4
II	11	31,4	10	28,6
III	0	0,0	0	0,0
IV	0	0,0	0	0,0

Таблица 14– Исходное распределение испытуемых по типу цитологического мазка шейки матки

тип цитологического мазка шейки матки	Основная группа n=35		Контрольная группа n=35	
	абс.	%	абс.	%
I	23	65,7	23	65,7
II	12	34,3	12	34,3
III	0	0,0	0	0,0
IV	0	0,0	0	0,0
V	0	0,0	0	0,0

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. 15.

Таблица 15– Исходные данные иммунологического обследования

Показатель	Группа	N	Среднее арифм.	Медиана	Станд. откл.	Мин	Макс
Секреторный Ig A	Основная	35	984,32	977,87	384,428	288,17	1822,29
	Контрольная	35	990,45	987,98	318,134	320,99	1708,86
Лизоцим	Основная	35	30,06	25,04	18,831	15,68	112,86
	Контрольная	35	28,39	22,01	17,659	10,87	83,00
C ₃ компонент комплемента	Основная	35	17,99	15,76	10,248	2,42	57,77
	Контрольная	35	17,68	15,76	9,789	3,45	49,9

Для оценки однородности групп по показателям иммунологического обследования была выполнена проверка гипотезы о нормальности распределения соответствующих данных в каждой группе при помощи критерия Шапиро-Уилка (см. табл. А.4 приложения А).

В соответствии с результатами этой проверки, данные для показателей иммунологического обследования не распределены нормально в обеих группах, поэтому для сравнения групп по этим показателям применен критерий Манна - Уитни при уровне значимости 0,05. Результаты сравнения приведены в таблице 16.

Таблица 16 – Сравнение групп по показателям местного иммунитета при помощи критерия Манна - Уитни

Показатель	U Манна-Уитни	Wilcoxon W	Z-статистика	p-значение (двустороннее)	Однородность групп*
Секреторный Ig A	600,000	1230,000	-0,147	0,883	Однородны
Лизоцим	545,500	1175,500	-0,787	0,431	Однородны
C ₃ компонент компонента	580,500	1210,500	-0,376	0,707	Однородны

*Вывод сделан при уровне значимости 0,05

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

17.1.4. Данные исходной оценки маркеров герпетической инфекции

В соответствии с протоколом на этапе скрининга производили оценку уровня серологических маркеров ВПГ (Ig G, Ig M) с использованием иммуноферментного анализа, а также выявление ДНК ВПГ в мазках-соскобах из эпителия слизистой влагалища/шейки матки методом ПЦР. У всех испытуемых определялись повышенные значения антител класса Ig G. При этом наблюдалась корреляция между уровнем серологических маркеров ВПГ и длительностью и тяжестью заболевания. ДНК ВПГ определялась во всех случаях. Результаты анализа исходной однородности групп по данным оценки маркеров герпетической инфекции методами описательной статистики приведены в табл. 17.

Таблица 17– Исходные данные иммунологического обследования

Показатель	Группа	N	Среднее арифм.	Медиана	Станд. откл.	Мин	Макс
Ig G HSV	Основная	35	14,57	13	4,723	10	26
	Контрольная	35	14,31	13	4,905	10	26
Ig M HSV	Основная	35	20,60	20	4,900	12	29
	Контрольная	35	21,06	21	4,905	13	29
ДНК ВПГ	Основная	35	1,00	1	0,000	1	1
	Контрольная	35	1,00	1	0,000	1	1

Для оценки однородности групп по оценке маркеров герпетической инфекции была выполнена проверка гипотезы о нормальности распределения соответствующих данных в каждой группе при помощи критерия Шапиро-Уилка (см. табл. А.5 приложения А).

В соответствии с результатами этой проверки, данные для показателей маркеров герпетической инфекции 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 18.

Таблица 18– Сравнение групп по показателям маркеров герпетической инфекции при помощи критерия Манна - Уитни

Показатель	U Манна-Уитни	Wilcoxon W	Z-статистика	p-значение (двустороннее)	Однородность групп*
Ig G HSV	592,000	1222,000	-0,244	0,807	Однородны
Ig M HSV	582,500	1212,500	-0,353	0,724	Однородны
*Вывод сделан при уровне значимости 0,05					

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

17.1.5. Данные кольпоскопии и оценки субъективных жалоб на этапе скрининга

Инкубационный период, длился в среднем 7 дней и заканчивался появлением сгруппированных болезненных пузырьков, как правило, расположенных в области наружных и внутренних половых органов. Пузырьки быстро превращались в пустулы, которые вскрывались с образованием эрозий. Вокруг эрозий оставались сероватые корочки и останки стенок пузырьков. Эти явления сопровождалось острыми продолжительными местными субъективными симптомами. У некоторых больных отмечались лихорадочное состояние, головная боль, общее недомогание. По жалобам больных без лечения весь процесс эволюции герпетической сыпи занимал от 10 до 12 дней, после чего наступала эпителизация. Чаще всего поражался вход во влагалище, устье мочеиспускательного канала или половые губы. У большинства женщин при заболевании возникали дизурические расстройства. Часто наблюдались выделения из влагалища и уретры, паховый лимфаденит. Со слов больных продолжительность эпизода заболевания без лечения могла составлять 2-3 недели. У некоторых больных рецидивы герпеса возникали под воздействием провоцирующих факторов, в особенности таких, как стрессы с негативной окраской, переутомление, гормональный цикл.

На этапе скрининга производили кольпоскопическое исследование. При осмотре пораженного участка слизистой описывали характер изменений слизистой влагалища, цервикального канала и шейки матки, а также оценивали (в баллах) выраженность воспалительных изменений по следующей шкале: 0 – отсутствие; 1 – легкая; 2 – средняя; 3 – тяжелая. Результаты анализа исход-

ной однородности групп по данным кольпоскопии методами описательной статистики приведены в **табл. 19**.

Таблица 19– Исходные данные кольпоскопии

Показатель, балл	Группа	N	Среднее арифм.	Медиана	Станд. откл.	Мин	Макс
Воспалительные изменения слизистой влагалища	Основная	35	2	2	0,471	2	3
	Контрольная	35	2	2	0,490	2	3
Воспалительные изменения слизистой шейки матки	Основная	35	3	3	0	3	3
	Контрольная	35	3	3	0	3	3
Воспалительные изменения слизистой цервикального канала	Основная	35	3	3	0,355	2	3
	Контрольная	35	3	3	0,458	2	3

Для оценки однородности групп по данным кольпоскопии была выполнена проверка гипотезы о нормальности распределения соответствующих данных в каждой группе при помощи критерия Шапиро-Уилка (см. **табл. А.6 приложения А**).

В соответствии с результатами этой проверки, данные для показателей кольпоскопии 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 20**.

Таблица 20 – Сравнение групп по показателям кольпоскопии при помощи критерия Манна – Уитни

Показатель	U Манна-Уитни	Wilcoxon W	Z-статистика	p-значение (двустороннее)	Однородность групп*
Воспалительные изменения слизистой влагалища	545,000	1175,000	-0,873	0,383	Однородны
Воспалительные изменения слизистой шейки матки	507,500	1137,500	-1,474	0,141	Однородны
Воспалительные изменения слизистой цервикального канала	560,000	1190,000	-0,712	0,476	Однородны
*Вывод сделан при уровне значимости 0,05					

Вывод:исследуемые группы были сформированы статистически однородными по оценке показателей кольпоскопии.

Также на этапе скрининга оценивали выраженность субъективных жалоб испытуемых (зуд, жжение, болезненность) по следующей шкале: 0 – отсутствие; 1 – легкая; 2 – средняя; 3 – тяжелая. Результаты анализа исходной однородности групп по данным кольпоскопии методами описательной статистики приведены в **табл. 21**.

Таблица 21– Исходные данные выраженности субъективных жалоб

Показатель, балл	Группа	N	Среднее арифм.	Ме-диана	Станд. откл.	Мин	Макс
Зуд	Основная	35	1,97	2	0,618	1	3
	Контрольная	35	2,11	2	0,718	1	3
Жжение	Основная	35	1,80	2	0,584	1	3
	Контрольная	35	1,91	2	0,658	1	3
Болезненность	Основная	35	1,66	2	0,639	1	3
	Контрольная	35	1,77	2	0,490	1	3

Для оценки однородности групп по оценке выраженности субъективных жалоб была выполнена проверка гипотезы о нормальности распределения соответствующих данных в каждой группе при помощи критерия Шапиро-Уилка (**табл. А.6 приложения А**).

В соответствии с результатами этой проверки, данные для выраженности субъективных жалоб 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 22**.

Таблица 22 – Сравнение групп по выраженности субъективных жалоб при помощи критерия Манна – Уитни

Показатель	U Манна-Уитни	Wilcoxon W	Z-статистика	р-значение (двустороннее)	Однородность групп*
Зуд	542,500	1172,500	-0,916	0,359	Однородны
Жжение	559,000	1189,000	-0,720	0,472	Однородны
Болезненность	536,500	1166,500	-1,035	0,301	Однородны
*Вывод сделан при уровне значимости 0,05					

Таким образом, исследуемые группы были сформированы статистически однородными по оценке выраженности субъективных жалоб.

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.24**.

Таблица 23–Анализ исходной однородности групп по данным объективного осмотра

Показатель	Группа	N	Среднее арифм.	Медиана	Станд. откл.	Мин	Макс
ЧСС	Основная	35	73,49	74	1,961	70	76
	Контрольная	35	74,57	74	1,975	70	78
САД	Основная	35	114,86	115	3,533	110	120
	Контрольная	35	115,71	115	4,048	110	120
ДАД	Основная	35	72,71	75	6,897	60	80
	Контрольная	35	74,57	75	4,907	60	80
t тела	Основная	35	36,63	36,6	0,078	36,5	36,7
	Контрольная	35	36,64	36,7	0,069	36,5	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.7 Приложения А**.

В соответствии с результатами этой проверки, данные для гемодинамических 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 24**.

Таблица 24– Сравнение групп по гемодинамическим показателям при помощи критерия Манна - Уитни

Показатель	U Манна-Уитни	Wilcoxon W	Z-статистика	p-значение (двустороннее)	Однородность групп*
ЧСС	528,500	1158,500	-1,161	0,211	Однородны
САД	534,500	1164,500	-0,980	0,327	Однородны
ДАД	547,000	1177,000	-0,810	0,418	Однородны
t тела	556,000	1186,000	-0,726	0,468	Однородны
*Вывод сделан при уровне значимости 0,05					

Согласно данным, приведенным в **табл. 24**, группы были статистически неразличимы по результатам измерения гемодинамических показателей.

Во время исходного обследования не было выявлено патологических изменений при аускультации сердца и легких, пальпации и перкуссии живота.Изменение аускультативной картины при выслушивании сердца и легких 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.25, биохимического анализа крови в табл.26, общего анализа мочи – в табл.27.

Таблица 25–Показатели описательной статистики для параметров общего анализа крови на этапе скрининга

Показатель	Группа	Статистические показатели					
		N	Среднее арифм.	Медиана	Станд отклон.	Мин	Макс
Эритроциты, $\times 10^{12}$ /л	Основная	35	3,77	3,7	0,378	3,1	4,6
	Контрольная	35	3,72	3,6	0,333	3,2	4,6
Гемоглобин, г/л	Основная	35	122,49	123	3,551	115	129
	Контрольная	35	122,34	123	4,165	110	129
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	Основная	35	7,03	7,0	0,450	6,3	8,0
	Контрольная	35	6,99	6,9	0,512	6,3	8,0
Нейтрофилы, %	Основная	35	65,51	65	3,329	58	71
	Контрольная	35	65,97	66	3,267	59	72
Эозинофилы, %	Основная	35	1,69	2	0,718	1	3
	Контрольная	35	1,71	2	0,710	1	3
Базофилы, %	Основная	35	0,00	0	0,000	0	0
	Контрольная	35	0,00	0	0,000	0	0
Лимфоциты, %	Основная	35	26,14	26	3,237	21	34
	Контрольная	35	25,77	26	3,598	20	34
Моноциты, %	Основная	35	6,69	7	1,676	4	10
	Контрольная	35	6,60	7	1,631	4	9
СОЭ, мм/ч	Основная	35	8,69	9	1,859	5	12
	Контрольная	35	8,54	9	1,975	5	12

Таблица 26–Показатели описательной статистики для параметров биохимического анализа крови на этапе скрининга

Показатель	Группа	Статистические показатели					
		N	Среднее арифм.	Медиана	Станд отклон.	Мин	Макс
АлАТ, г/л	Основная	35	26,71	26	1,708	24	30
	Контрольная	35	26,83	26	1,740	24	30
АсАТ, г/л	Основная	35	21,00	21	1,863	17	25
	Контрольная	35	21,23	21	1,864	17	25

Креатинин, мкмоль/л	Основная	35	64,17	65	3,967	56	70
	Контрольная	35	64,11	65	4,398	56	70
Глюкоза крови, ммоль/л	Основная	35	4,35	4,3	0,532	3,4	5,6
	Контрольная	35	4,37	4,3	0,438	3,8	5,6
Общ.билирубин, ммоль/л	Основная	35	9,29	9	1,126	8	12
	Контрольная	35	9,03	9	0,985	8	12

**Таблица 27–Показатели описательной статистики для параметрована-
лиза мочи на этапе скрининга**

Показатель	Группа	Статистические показатели					
		N	Среднее арифм.	Медиана	Станд отклон.	Мин	Макс
Уд. вес, г/л	Основная	35	1013,57	1015	3,398	1005	1020
	Контрольная	35	1013,86	1015	3,507	1005	1020
рН, ед	Основная	35	5,66	5,5	0,511	5,0	6,5
	Контрольная	35	5,56	5,5	0,539	5,0	6,5
Белок, г/л	Основная	35	0,00	0	0,000	0	0
	Контрольная	35	0,00	0	0,000	0	0
Сахар, г/л	Основная	35	0,00	0	0,000	0	0
	Контрольная	35	0,00	0	0,000	0	0
Лейкоциты, кл. в п/з	Основная	35	2,00	2	0,642	1	3
	Контрольная	35	2,06	2	0,639	1	3
Эритроциты, кл. в п/з	Основная	35	0,00	0	0,000	0	0
	Контрольная	35	0,00	0	0,000	0	0
Клетки эпителия, кл. в п/з	Основная	35	3,34	3	0,539	2	4
	Контрольная	35	3,26	3	0,505	2	4
Цилиндры, кл. в п/з	Основная	35	0,00	0	0,000	0	0
	Контрольная	35	0,00	0	0,000	0	0
Соли	Основная	35	0,00	0	0,000	0	0
	Контрольная	35	0,00	0	0,000	0	0

Таким образом, в клиническое исследование были включены две группы испытуемых (по 35 женщин в каждой) с хроническим рецидивирующим герпесом (ВПГ-1, ВПГ-2), отвечавших критериям отбора в соответствии с протоколом. Группы испытуемых были сопоставимы по основным изучаемым показателям.

17.2. Данные, полученные в ходе лечения исследуемыми препаратами

Из включенных в исследование 70 испытуемых полный курс терапии в течение 10 дней получили все испытуемые. В период наблюдения через 14 дней и 8 недель явились все испытуемые. Случаев выбывания из исследования, связанных с возникновением серьезных побочных реакций не было. Таким обра-

зом, в анализ эффективности были включены 70 пациенток, в анализ переносимости – 70 пациенток.

17.2.1 Оценка эффективности терапии по выраженности субъективных жалоб испытуемых

В соответствии с протоколом при проведении каждого, последующего за скрининговым визитом производили оценку выраженности субъективных жалоб испытуемых (зуд, жжение, болезненность) по балльной шкале 0-3. Данные оценки субъективных жалоб пациенток основной и контрольной групп в динамике методами описательной статистики представлены в табл. 28-30.

Таблица 28–Данные оценки выраженности субъективных жалоб (показатель зуд) испытуемых в динамике методами описательной статистики

Этап исследования	Группа	Статистические показатели					
		N	Среднее арифм.	Медиана	Станд. отклон.	Мин	Макс
Т визит 2	Основная	35	1,97	2	0,618	1	3
	Контрольная	35	2,11	2	0,718	1	3
Т визит 3	Основная	35	0,49	0	0,507	0	1
	Контрольная	35	0,43	0	0,502	0	1
Т визит 4	Основная	35	0,0	0	0,000	0	0
	Контрольная	35	0,14	0	0,355	0	0
Т визит 5	Основная	35	0,0	0	0,000	0	0
	Контрольная	35	0,0	0	0,000	0	0
Т визит 6	Основная	35	0,0	0	0,000	0	0
	Контрольная	35	0,0	0	0,000	0	0

Таблица 29–Данные оценки выраженности субъективных жалоб (показатель жжение) испытуемых в динамике методами описательной статистики

Этап исследования	Группа	Статистические показатели					
		N	Среднее арифм.	Медиана	Станд. отклон.	Мин	Макс
Т визит 2	Основная	35	1,80	2	0,584	1	3
	Контрольная	35	1,91	2	0,658	1	3
Т визит 3	Основная	35	0,20	0	0,406	0	1
	Контрольная	35	0,29	0	0,458	0	1
Т визит 4	Основная	35	0,0	0	0,000	0	0
	Контрольная	35	0,0	0	0,000	0	0
Т визит 5	Основная	35	0,0	0	0,000	0	0
	Контрольная	35	0,0	0	0,000	0	0
Т визит 6	Основная	35	0,0	0	0,000	0	0
	Контрольная	35	0,0	0	0,000	0	0

Таблица 30–Данные оценки выраженности субъективных жалоб (показатель болезненность) испытуемых в динамике методами описательной статистики

Этап	Группа	Статистические показатели					
------	--------	---------------------------	--	--	--	--	--

исследования		N	Среднее арифм.	Медиана	Станд. отклон.	Мин	Макс
Т визит 2	Основная	35	1,66	2	0,639	1	3
	Контрольная	35	1,77	2	0,490	1	3
Т визит 3	Основная	35	0,06	0	0,236	0	1
	Контрольная	35	0,11	0	0,323	0	1
Т визит 4	Основная	35	0,0	0	0,000	0	0
	Контрольная	35	0,0	0	0,000	0	0
Т визит 5	Основная	35	0,0	0	0,000	0	0
	Контрольная	35	0,0	0	0,000	0	0
Т визит 6	Основная	35	0,0	0	0,000	0	0
	Контрольная	35	0,0	0	0,000	0	0

Таким образом, выраженность субъективных жалоб значительно уменьшилась к визиту 3 и в последующем жалобы полностью отсутствовали в обеих группах. Согласно регистрируемым субъективным жалобам пациенток отмечена высокая терапевтическая эффективность испытуемого препарата. Исследования слизистой влагалища и шейки матки показали, что препарат не оказывает отрицательного раздражающего влияния на ее состояние.

17.2.2 Оценка эффективности терапии по данным кольпоскопии

В соответствии с протоколом при проведении визитов 6,7 и 8 производили кольпоскопическую оценку выраженности воспалительных элементов слизистой влагалища, цервикального канала и шейки матки по балльной шкале 0-3. Данные оценки выраженности воспалительных элементов гениталий у пациенток основной и контрольной групп в динамике методами описательной статистики представлены в табл. 31-33.

Таблица 31–Данные кольпоскопии (показатель воспалительные изменения слизистой влагалища) в динамике методами описательной статистики

Этап исследования	Группа	Статистические показатели					
		N	Среднее арифм.	Медиана	Станд. отклон.	Мин	Макс
Т визит 2	Основная	35	2	2	0,471	2	3
	Контрольная	35	2	2	0,490	2	3
Т визит 7	Основная	35	0	0	0,497	0	1
	Контрольная	35	1	1	0,458	0	1
Т визит 8	Основная	35	0	0	0,211	0	1
	Контрольная	35	1	1	0,502	0	1

Таблица 32–Данные кольпоскопии (показатель воспалительные изменения слизистой цервикального канала) в динамике методами описательной статистики

Этап исследования	Группа	Статистические показатели					
		N	Среднее арифм.	Медиана	Станд. отклон.	Мин	Макс
Т визит 2	Основная	35	3	3	0,355	2	3
	Контрольная	35	3	3	0,458	2	3

Этап исследования	Группа	Статистические показатели					
		N	Среднее арифм.	Медиана	Станд. отклон.	Мин	Макс
Т визит 7	Основная	35	1	1	0,322	0	1
	Контрольная	35	1	1	0,113	0	1
Т визит 8	Основная	35	1	1	0,322	0	1
	Контрольная	35	1	1	0,225	0	1

Таблица 33–Данные кольпоскопии (показатель воспалительные изменения слизистой шейки матки) в динамике методами описательной статистики

Этап исследования	Группа	Статистические показатели					
		N	Среднее арифм.	Медиана	Станд. отклон.	Мин	Макс
Т визит 2	Основная	35	3	3	0	3	3
	Контрольная	35	3	3	0	3	3
Т визит 7	Основная	35	0	0	0,502	0	1
	Контрольная	35	1	1	0,382	0	1
Т визит 8	Основная	35	0	0	0,311	0	1
	Контрольная	35	1	1	0,502	0	1

Как видно из представленных в таблицах данных, в обеих группах испытуемых происходило достоверное снижение воспалительных проявлений на слизистой влагалища, цервикального канала и шейки матки уже на 14 день после лечения, также отмечена ещё более выраженная позитивная динамика через 8 недель после применения исследуемого препарата.

Для анализа динамики показателей кольпоскопии в каждой группе выполнялся двухфакторный дисперсионный анализ (ДА) по смешанной модели: фактор «Визит» – фиксированный (уровни: Визит 2, Визит 7, Визит 8); фактор «Субъекты» – случайный. Результаты ДА приведены в табл.34-35.

Таблица 34– Основные результаты дисперсионного анализа показателей кольпоскопии в основной группе

Зависимая переменная	Фактор	Сумма квадратов	Число ст. своб.	Средний квадрат	F	Знач.
Воспалительные изменения слизистой влагалища	Визит	7,600	2	3,800	14,043	0,000
	Пациенты	14,514	34	0,427	1,578	0,056
Воспалительные изменения слизистой цервикального канала	Визит	1,733	2	0,867	3,946	0,024
	Пациенты	5,581	34	0,164	0,747	0,822
Воспалительные изменения слизистой шейки матки	Визит	5,276	2	2,638	19,103	0,000
	Пациенты	5,581	34	0,164	1,189	0,269

Таблица 35– Основные результаты дисперсионного анализа показателей кольпоскопии в контрольной группе

Зависимая переменная	Фактор	Сумма квадратов	Число ст. своб.	Средний квадрат	F	Знач.
Воспалительные изменения слизистой влагалища	Визит	2,819	2	1,410	4,829	0,011
	Пациенты	9,524	34	0,280	0,960	0,542
Воспалительные изменения слизистой цервикального канала	Визит	0,686	2	0,343	2,503	0,089
	Пациенты	4,914	34	0,145	1,055	0,415
Воспалительные изменения слизистой шейки матки	Визит	5,200	2	2,600	17,447	0,000
	Пациенты	4,724	34	0,139	0,932	0,580

Проверка нормальности распределения остатков ДА выполнена при помощи критерия Шапиро-Уилка (табл.А.9 Приложения А). Поскольку остатки ДА распределены нормально, то анализ в рангах не требуется.

Для оценки величины и значимости различий между визитами, выполнен контрастный анализ с использованием уровней фактора *время* (уровень Визит 2 –референтный). Результаты контрастного анализа представлены в табл.36-37.

Таблица 36– Результаты контрастного анализа показателей кольпоскопии в основной группе

Показатель	Контрасты	Оцененный контраст	Станд. ошибка	р-знач.*
Воспалительные изменения слизистой влагалища	Визит 7 – Визит 2	-0,486	0,124	0,000
	Визит 8 – Визит 2	-0,629		0,000
Воспалительные изменения слизистой цервикального канала	Визит 7 – Визит 2	0,314	0,112	0,007
	Визит 8 – Визит 2	0,143		0,207
Воспалительные изменения слизистой шейки матки	Визит 7 – Визит 2	-0,343	0,089	0,000
	Визит 8 – Визит 2	-0,543		0,000

Таблица 37– Результаты контрастного анализа показателей кольпоскопии в контрольной группе

Показатель	Контрасты	Оцененный контраст	Станд. ошибка	р-знач.*
Воспалительные изменения слизистой влагалища	Визит 7 – Визит 2	-0,171	0,129	0,189
	Визит 8 – Визит 2	-0,400		0,003
Воспалительные изменения слизистой цервикального канала	Визит 7 – Визит 2	0,171	0,088	0,057
	Визит 8 – Визит 2	0,171		0,057
Воспалительные изменения слизистой шейки матки	Визит 7 – Визит 2	-0,314	0,092	0,001

	Визит 8 – Визит 2	-0,543		0,000
--	-------------------	--------	--	-------

Таким образом, анализируя полученные референтные значения и сопоставляя результаты контрастного анализа показателей кольпоскопии в основной и контрольной группах можно сделать вывод, о том, что в основной группе уже к 7 визиту происходит полная элиминация воспалительных изменений на слизистой влагалища и шейки матки (референтные значения равны 0).

Вывод: наблюдается значимое снижение выраженности показателя «Воспалительные изменения слизистой цервикального канала», «Воспалительные изменения слизистой шейки матки» и «Воспалительные изменения слизистой влагалища» в обеих группах в моменты визит 7 и визит 8 по сравнению с данными полученными в момент визит 2.

17.2.3 Оценка эффективности терапии по количеству рецидивов герпетической инфекции

На протяжении всего курса лечения и наблюдения производилось выявление и оценка возможного рецидива герпетической инфекции. Общая продолжительность периода наблюдения составила 8 недель. За этот период было не зарегистрировано рецидивов герпетической инфекции.

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

В период наблюдения (через 2 и 8 недель после завершения курса лечения) повторно производилось выявление ДНК ВПГ в мазках-соскобах из эпителия слизистой влагалища/шейки матки, а также определение маркеров ВПГ (Ig G, Ig M). Данные оценки маркеров герпетической инфекции в период наблюдения в группах методами описательной статистики (n, среднее арифметическое, медиана, стандартное отклонение, минимум и максимум) приведены в табл.38-40.

Таблица 38–Данные оценки уровня Ig G ВПГ в динамике методами описательной статистики

Этап исследования	Группа	Статистические показатели					
		N	Среднее арифм.	Медиана	Станд. отклон.	Мин	Макс
Т визит 2	Основная	35	14,57	13	4,723	10	26
	Контрольная	35	14,31	13	4,905	10	26
Т визит 6	Основная	35	4,57	4	1,820	2	9
	Контрольная	35	5,43	5	2,048	2	10
Т визит 7	Основная	35	2,91	3	0,742	2	4
	Контрольная	35	2,94	3	0,802	2	4
Т визит 8	Основная	35	3,06	3	0,765	2	4
	Контрольная	35	2,97	3	0,785	2	4

Таблица 39–Данные оценки уровня Ig МВПГ в динамике методами описательной статистики

Этап исследования	Группа	Статистические показатели					
		N	Среднее арифм.	Медиана	Станд. отклон.	Мин	Макс
Т визит 2	Основная	35	20,60	20	4,900	12	29
	Контрольная	35	21,06	21	4,905	13	29
Т визит 6	Основная	35	5,20	4	3,359	1	11
	Контрольная	35	6,86	8	3,021	2	10
Т визит 7	Основная	35	1,97	2	0,747	1	3
	Контрольная	35	2,03	2	0,765	1	3
Т визит 8	Основная	35	2,06	2	0,765	1	3
	Контрольная	35	1,97	2	0,785	1	3

Таблица 40–Данные оценки уровня ДНК ВПГ в динамике методами описательной статистики

Этап исследования	Группа	Статистические показатели					
		N	Среднее арифм.	Медиана	Станд. отклон.	Мин	Макс
Т визит 2	Основная	35	1,00	1	0,000	1	1
	Контрольная	35	1,00	1	0,000	1	1
Т визит 6	Основная	35	0,00	0	0,000	0	0
	Контрольная	35	0,00	0	0,000	0	0
Т визит 7	Основная	35	0,00	0	0,000	0	0
	Контрольная	35	0,00	0	0,000	0	0
Т визит 8	Основная	35	0,00	0	0,000	0	0
	Контрольная	35	0,00	0	0,000	0	0

Из представленных в таблицах данных видно, что ДНК ВПГ в мазках-соскобах из эпителия слизистой влагалища/шейки матки не было выявлено ни в одном из случаев через 14 дней после начала лечения, что достоверно свидетельствует о высокой эффективности исследуемого препарата (повышении как общей, так и на локальном уровне, иммунологической сопротивляемости организма).

Для анализа динамики показателей уровня серологических маркеров ВПГ в каждой группе выполнялся двухфакторный дисперсионный анализ (ДА) по смешанной модели: фактор «Визит» – фиксированный (уровни: Визит 2, Визит 6, Визит 7, Визит 8); фактор «Субъекты» – случайный. Результаты ДА приведены в **табл.41-42**.

Проверка нормальности распределения остатков ДА выполнена при помощи критерия Шапиро-Уилка (**табл.А.10 Приложения А**). Поскольку остатки ДА распределены нормально, то анализ в рангах не требуется.

Для оценки величины и значимости различий между визитами, выполнен контрастный анализ с использованием уровней фактора *время* (уровень Визит 2 –референтный). Результаты контрастного анализа представлены в **табл.43-44**.

Таблица 41– Основные результаты дисперсионного анализа показателей серологических маркеров ВПГ в основной группе

Зависимая переменная	Фактор	Сумма квадратов	Число ст. своб.	Средний квадрат	F	Знач.
Ig GBПГ	Визит	3268,364	3	1089,455	165,638	0,000
	Пациенты	238,886	34	7,026	1,068	0,389
Ig MBПГ	Визит	8297,886	3	2765,962	312,049	0,000
	Пациенты	334,743	34	9,845	1,111	0,336

Таблица 42– Основные результаты дисперсионного анализа показателей серологических маркеров ВПГ в контрольной группе

Зависимая переменная	Фактор	Сумма квадратов	Число ст. своб.	Средний квадрат	F	Знач.
Ig GBПГ	Визит	3055,000	3	1018,333	151,414	0,000
	Пациенты	282,971	34	8,323	1,237	0,207
Ig MBПГ	Визит	8532,821	3	2844,274	303,333	0,000
	Пациенты	211,686	34	6,226	0,664	0,913

Таблица 43– Результаты контрастного анализа показателей серологических маркеров ВПГ в основной группе

Показатель	Контрасты	Оцененный контраст	Станд. ошибка	р-знач.*
Ig GBПГ	Визит 6 – Визит 2	-10,000	0,613	0,000
	Визит 7 – Визит 2	-11,657		0,000
	Визит 8 – Визит 2	-11,514		0,000
Ig MBПГ	Визит 6 – Визит 2	-15,400	0,712	0,000
	Визит 7 – Визит 2	-18,629		0,000
	Визит 8 – Визит 2	-18,543		0,000

Таблица 44– Результаты контрастного анализа показателей серологических маркеров ВПГ в контрольной группе

Показатель	Контрасты	Оцененный контраст	Станд. ошибка	р-знач.*
Ig GBПГ	Визит 6 – Визит 2	-8,886	0,620	0,000
	Визит 7 – Визит 2	-11,371		0,000
	Визит 8 – Визит 2	-11,343		0,000
Ig MBПГ	Визит 6 – Визит 2	-14,200	0,732	0,000
	Визит 7 – Визит 2	-19,029		0,000
	Визит 8 – Визит 2	-19,086		0,000

Вывод: на основании проведенного анализа можно сделать вывод о значимом снижении уровня серологических маркеров ВПГ и отсутствии ДНК ВПГ в обеих группах, начиная со 2-го визита, что свидетельствует о повышении как общей, так и на локальном уровне, иммунологической сопротивляе-

мости организма уже через несколько дней после начала приема исследуемого препарата, а значит – его высокой терапевтической эффективности.

17.2.5 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 Ig A, лизоцим, C₃ компонент комплемента). Данные оценки показателей местного иммунитета в динамике методами описательной статистики (n, среднее арифметическое, медиана, стандартное отклонение, минимум и максимум) приведены в табл.45-47.

Таблица 45–Данные оценки уровня секреторного Ig A в динамике методами описательной статистики

Этап исследования	Группа	Статистические показатели					
		N	Среднее арифм.	Медиана	Станд. отклон.	Мин	Макс
Т визит 2	Основная	35	984,32	977,87	384,428	288,17	1822,29
	Контрольная	35	990,45	987,98	318,134	320,99	1708,86
Т визит 6	Основная	35	1860,60	1298,34	2779,821	166,35	15139,89
	Контрольная	35	1539,66	1398,38	470,286	741,02	2900,78
Т визит 8	Основная	35	2496,19	2008,38	3105,616	231,82	20081,81
	Контрольная	35	1825,24	1978,18	629,416	220,78	2876,91

Таблица 46–Данные оценки уровня лизоцима в динамике методами описательной статистики

Этап исследования	Группа	Статистические показатели					
		N	Среднее арифм.	Медиана	Станд. отклон.	Мин	Макс
Т визит 2	Основная	35	30,06	25,04	18,831	15,68	112,86
	Контрольная	35	28,39	22,01	17,659	10,87	83,00
Т визит 6	Основная	35	48,09	37,18	24,539	21,57	106,24
	Контрольная	35	42,97	38,91	16,967	15,28	77,44
Т визит 8	Основная	35	51,67	48,98	24,579	15,58	97,99
	Контрольная	35	41,31	48,12	18,978	15,28	77,44

Таблица 47–Данные оценки уровня C₃ компонента комплемента в динамике методами описательной статистики

Этап исследования	Группа	Статистические показатели					
		N	Среднее арифм.	Медиана	Станд. отклон.	Мин	Макс
Т визит 2	Основная	35	17,99	15,76	10,248	2,42	57,77
	Контрольная	35	17,68	15,76	9,789	3,45	49,9
Т визит 6	Основная	35	37,47	31,02	18,902	6,49	81,62
	Контрольная	35	81,17	30,87	93,253	13,92	294,78
Т визит 8	Основная	35	26,80	20,76	16,092	0	81,04

Этап исследования	Группа	Статистические показатели					
		N	Среднее арифм.	Медиана	Станд. отклон.	Мин	Макс
	Контрольная	35	20,37	16,91	11,563	0	68,88

Для анализа динамики показателей уровня показателей местного иммунитета в каждой группе выполнялся двухфакторный дисперсионный анализ (ДА) по смешанной модели: фактор «Визит» фиксированный (уровни: Визит 2, Визит 6, Визит 8); фактор «Субъекты» – случайный. Результаты ДА приведены в **табл.48-49**.

Проверка нормальности распределения остатков ДА выполнена при помощи критерия Шапиро-Уилка (**табл.А.11 Приложения А**). Поскольку остатки ДА распределены нормально, то анализ в рангах не требуется.

Для оценки величины и значимости различий между визитами, выполнен контрастный анализ с использованием уровней фактора *время* (уровень Визит 2 – референтный). Результаты контрастного анализа представлены в **табл.50-51**.

Таблица 48– Основные результаты дисперсионного анализа показателей местного иммунитета в основной группе

Зависимая переменная	Фактор	Сумма квадратов	Число ст. своб.	Средний квадрат	F	Знач.
Ig A	Визит	34818411,256	2	17409205,628	22,847	0,000
	Пациенты	179981251,363	34	5293566,217	0,866	0,672
Лизоцим	Визит	9522,541	2	4761,270	9,010	0,000
	Пациенты	17204,811	34	506,024	0,958	0,545
С ₃ компонент комплимента	Визит	6396,054	2	3198,027	13,854	0,000
	Пациенты	9128,991	34	268,500	1,163	0,293

Таблица 49– Основные результаты дисперсионного анализа показателей местного иммунитета в контрольной группе

Зависимая переменная	Фактор	Сумма квадратов	Число ст. своб.	Средний квадрат	F	Знач.
Ig A	Визит	12592794,851	2	6296397,426	23,978	0,000
	Пациенты	6574079,117	34	193355,268	0,736	0,835
Лизоцим	Визит	8422,173	2	4211,086	14,630	0,000
	Пациенты	6556,696	34	192,844	0,670	0,899
С ₃ компонент комплимента	Визит	93446,988	2	46723,494	15,310	0,000
	Пациенты	94964,312	34	2793,068	0,915	0,603

Таблица 50– Результаты контрастного анализа показателей местного иммунитета в основной группе

Показатель	Контрасты	Оцененный контраст	Станд. ошибка	р-знач.*
Ig A	Визит 6 – Визит 2	772,730	191,156	0,000
	Визит 8 – Визит 2	1408,316		0,000
Лизоцим	Визит 6 – Визит 2	18,169	5,495	0,002
	Визит 8 – Визит 2	21,755		0,000
С ₃ компонент комплемента	Визит 6 – Визит 2	19,072	3,632	0,000
	Визит 8 – Визит 2	8,395		0,024

Таблица 51– Результаты контрастного анализа показателей местного иммунитета в контрольной группе

Показатель	Контрасты	Оцененный контраст	Станд. ошибка	р-знач.*
Ig A	Визит 6 – Визит 2	548,963	122,496	0,000
	Визит 8 – Визит 2	834,545		0,000
Лизоцим	Визит 6 – Визит 2	19,773	4,056	0,000
	Визит 8 – Визит 2	18,116		0,000
С ₃ компонент комплемента	Визит 6 – Визит 2	65,503	13,206	0,000
	Визит 8 – Визит 2	4,700		0,723

На основании проведенного анализа можно сделать выводы:

- 1) в обеих группах испытуемых уровень секреторного Ig A значительно повышается на визитах 6 и 8 по сравнению с визитом 2;
- 2) в обеих группах испытуемых уровень лизоцима значительно повышается на визитах 6 и 8 по сравнению с визитом 2;
- 3) в обеих группах испытуемых уровень С₃ компонента комплемента значительно повышается на визите 6 по сравнению с визитом 2 и значительно не отличается на визите 8 по сравнению с визитом 2.

17.2.6 Данные бактериологического и цитологического исследования вагинального и цервикального мазка

В соответствии с требованиями протокола через 8 недель после завершения курса лечения повторно производилось цитологическое исследование мазков из шейки матки и цервикального канала. Распределение женщин по типу цитологического мазка шейки матки в динамике представлено в **табл.52**.

Таблица 52 — Исходное распределение по типу цитологического мазка с шейки матки

Тип цитологического мазка	Основная группа n=35		Контрольная группа n=35	
	скрининг	визит 8	скрининг	визит 8
I	23	27	23	24

Тип цитологического мазка	Основная группа n=35		Контрольная группа n=35	
	скрининг	визит 8	скрининг	визит 8
II	12	8	12	11
III	0		0	
IV	0		0	
V	0		0	

Как видно из представленных данных, на этапе скрининга в обеих группах тип цитологического мазка соответствовал норме и не изменился к окончанию курса лечения, что говорит об отсутствии повреждающего эффекта действующего вещества и дополнительных компонентов исследуемого препарата на эпителий шейки матки и цервикального канала.

По окончании курса лечения повторно производили бактериологическое исследование. Распределение женщин по данным бак. исследования представлено в табл.53, по степени чистоты влагалища представлено в табл.54.

Таблица 53–Результаты микробиологического исследования в динамике

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

Как видно из представленных данных, как на этапе скрининга, так и на визит 6 (после окончания приёма препарата) в обеих группах отсутствовали инфекции, передающиеся половым путем, что свидетельствует об отсутствии дисбиотического влияния испытуемого препарата на микробиоценоз половых путей.

Таблица 54–Распределение испытуемых по степени чистоты влагалища в динамике

Степень чистоты влагалища	Основная группа n=35		Контрольная группа n=35	
	скрининг	визит 6	скрининг	визит 6
I	24	25	25	28
II	11	10	10	7
III	0	0	0	0
IV	0	0	0	0

Согласно данным таблицы 54 распределение испытуемых по степени чистоты влагалища в динамике исследования (степень чистоты I-II) не

изменилось, т.е. соответствовало норме и свидетельствует о хорошей переносимости испытуемого препарата.

Таким образом, на основании данных бактериологического и цитологического исследования вагинального и цервикального мазка в динамике исследования можно сделать вывод, о том, что у испытуемого препарата и его компонентов отсутствует повреждающий эффект на эпителий шейки матки и цервикального канала, отсутствует дисбиотическое влияние на микро-биоценоз половых путей и не снижается степень чистоты влагалища после применения препарата.

17.2.7 Оценка эффективности по главной переменной

Главной переменной исследования –выраженность клинических признаков герпетической инфекции кокончанию курса лечения. Препарат считали эффективным, если выраженность клинических признаков герпетической инфекции кокончанию курса лечения (через 10 дней от начала лечения) составляла не более 1 балла (0 – 1 балла). На основании представленных выше данных (см. раздел 17.2.1, 17.2.2.)лечение было признано эффективным у35 (100%) пациенток основной группы и у 35(100%) пациенток контрольной группы.Распределение пациенток по категориям переменной эффективности представлено в табл.55.

Таблица 55–Распределение пациенток по категориям переменной эффективности

Эффективность	Основная группа n=35		Контрольная группа n=35	
	Частота	%	Частота	%
Препарат эффективен	35	100,0	35	100,0
Препарат не эффективен	0	0	0	0

Вывод: на основании результатов приведенных в табл. 56, можно сделать вывод, что группы статистически значимо не отличались по эффективности лечения.

17.2.8. Заключение об эффективности

Заключение об эффективности препарата Протефлазид®(суппозитории),производства ООО «Фармекс Групп»по сравнению с препаратом Протефлазид® (капли),в виде вагинальных тампонов с раствором препарата, производства ПАО «Фитофарм»у пациенток с обострением герпетической инфекции 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 для по-

строения для нее 95% доверительного интервала выполнено с помощью метода Ньюкомба– Вильсона. Результаты вычислений приведены в табл. 56.

Таблица 56–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	35
Доля положительных исходов для контрольной группы(%)	100,0
Размер контрольной группы	35
Разность долей,%	0,0
Нижняя граница 95% ДИ	-9,89
Верхняя граница 95% ДИ	9,89

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

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 (табл. А.12 – А.13 приложения А).

Т.к. индивидуальные разности не распределены нормально в обеих группах, для показателей местного иммунитета и показателей серологических маркеров ВПГ то сравнение между группами по этим показателям (dT_i) выполнялось при помощи критерия Манна - Уитни (табл.57).

Таблица 57– Сравнение групп по показателям серологических маркеров ВПГ и показателей местного иммунитета при помощи критерия Манна - Уитни

Показатель	dT	U Манна-Уитни	Wilcoxon W	Z-статистика	p-значение (двустороннее)	Значимые отличия*
Ig GBПГ	dT6	494,500	1089,500	-1,211	0,226	Нет
	dT7	567,000	1162,000	-0,338	0,735	Нет
	dT8	573,500	1168,500	-0,259	0,795	Нет
Ig MBПГ	dT6	488,000	1083,000	-1,287	0,198	Нет
	dT7	591,500	1221,500	-0,042	0,966	Нет
	dT8	577,500	1207,500	-0,211	0,833	Нет
Секреторный Ig A	dT6	429,000	1059,000	-2,155	0,031	Да

	dT8	573,000	1203,000	-0,464	0,643	Нет
Лизоцим	dT6	567,500	1197,500	-0,529	0,597	Нет
	dT8	599,000	1229,000	-0,159	0,874	Нет
С ₃ компонент комплемента	dT6	502,000	1132,000	-1,298	0,194	Нет
	dT8	525,000	1155,000	-1,028	0,304	Нет

* Вывод сделан при уровне значимости 0,05

Вывод: в большинстве случаев отсутствовали значимые отличия в точках оценки по динамике уровня показателей местного иммунитета и серологических маркеров ВПГ между группами на протяжении всего времени исследования. Группы значимо различались по уровню секреторного Ig A на 6 визите (в основной группе показатель был значимо выше), что говорит о повышении иммунной реактивности на данном этапе лечения.

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_{визит 3}, T_{визит 4}, T_{визит 5}, T_{визит 6}, T_{визит 7}, T_{визит 8}.

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 температуры тела методами описательной статистики приведен в **таблицах 58 и 59**.

Таблица 58—Данные оценки гемодинамических показателей температуры тела у пациенток основной группы в динамике

Параметр	Время	n	Среднее	Медиана	Станд. отклон.	Мин	Макс
ЧСС, уд. в 1 мин	T _{визит 2}	35	73,49	74	1,961	70	76
	T _{визит 3}	35	74,51	74	1,704	72	78
	T _{визит 4}	35	73,66	74	1,571	72	76
	T _{визит 5}	35	74,12	74	1,652	72	80
	T _{визит 6}	35	73,37	74	2,045	72	78
	T _{визит 7}	35	74,03	74	1,731	70	80
	T _{визит 8}	35	73,86	74	1,815	72	78
Систолическое АД, мм рт.ст	T _{визит 2}	35	114,86	115	3,533	110	120
	T _{визит 3}	35	113,57	115	4,300	100	120
	T _{визит 4}	35	113,43	115	4,661	100	120
	T _{визит 5}	35	114,57	115	4,597	100	120
	T _{визит 6}	35	114,86	115	3,795	110	120

Параметр	Время	n	Среднее	Медиана	Станд. оклон.	Мин	Макс
	T _{визит 7}	35	114,37	115	4,210	100	120
	T _{визит 8}	35	113,97	115	4,318	100	120
Диастолическое АД, мм рт.ст	T _{визит 2}	35	72,71	75	6,897	60	80
	T _{визит 3}	35	68,15	65	5,425	60	80
	T _{визит 4}	35	69,43	70	6,727	60	80
	T _{визит 5}	35	69,86	70	7,017	60	80
	T _{визит 6}	35	69,43	70	7,253	60	80
	T _{визит 7}	35	70,16	70	6,961	60	80
	T _{визит 8}	35	71,54	70	6,886	60	80
	T _{визит 2}	35	70,75	70	6,347	60	80
Температура тела, °С	T _{визит 2}	35	36,63	36,6	0,078	36,5	36,7
	T _{визит 3}	35	36,65	36,6	0,081	36,5	36,7
	T _{визит 4}	35	36,66	36,6	0,074	36,5	36,7
	T _{визит 5}	35	36,63	36,6	0,082	36,5	36,7
	T _{визит 6}	35	36,64	36,6	0,080	36,5	36,7
	T _{визит 7}	35	36,64	36,6	0,079	36,5	36,7
	T _{визит 8}	35	36,63	36,6	0,081	36,5	36,7

Таблица 59–Данные оценки гемодинамических показателей и температуры тела у пациенток контрольной группы в динамике

Параметр	Время	n	Среднее	Медиана	Станд. оклон.	Мин	Макс
ЧСС, уд. в 1 мин	T _{визит 2}	35	74,57	74	1,975	70	78
	T _{визит 3}	35	74,86	76	1,556	72	78
	T _{визит 4}	35	74,00	74	1,609	72	76
	T _{визит 5}	35	73,43	74	1,754	72	76
	T _{визит 6}	35	73,71	74	1,824	70	76
	T _{визит 7}	35	73,80	75	1,651	70	78
	T _{визит 8}	35	74,12	75	1,764	70	76
Систолическое АД, мм рт.ст	T _{визит 2}	35	115,71	115	4,048	110	120
	T _{визит 3}	35	114,29	110	4,430	100	120
	T _{визит 4}	35	113,57	110	4,500	100	120
	T _{визит 5}	35	113,85	115	5,013	100	120
	T _{визит 6}	35	116,71	115	3,191	110	120
	T _{визит 7}	35	114,33	115	4,745	100	120
	T _{визит 8}	35	115,20	115	4,447	100	120
Диастолическое АД, мм рт.ст	T _{визит 2}	35	74,57	75	4,907	60	80
	T _{визит 3}	35	72,78	72	5,137	60	75
	T _{визит 4}	35	71,57	70	6,088	60	80
	T _{визит 5}	35	70,56	70	7,270	60	80
	T _{визит 6}	35	71,86	72	7,183	60	80
	T _{визит 7}	35	72,54	74	6,668	60	80
	T _{визит 8}	35	73,83	75	6,509	60	80
	T _{визит 2}	35	72,16	72	7,045	60	80
Температура тела, °С	T _{визит 2}	35	36,64	36,7	0,069	36,5	36,7
	T _{визит 3}	35	36,64	36,7	0,070	36,5	36,7
	T _{визит 4}	35	36,65	36,7	0,071	36,5	36,7
	T _{визит 5}	35	36,67	36,7	0,058	36,5	36,7

Параметр	Время	n	Среднее	Медиана	Станд. отклон.	Мин	Макс
	T _{визит 6}	35	36,67	36,7	0,062	36,5	36,7
	T _{визит 7}	35	36,66	36,7	0,064	36,5	36,7
	T _{визит 8}	35	36,65	36,7	0,069	36,5	36,7

Анализируя данные оценки гемодинамических показателей и температуры тела у пациенток основной и контрольной группы в динамике лечения можно сделать вывод, что гемодинамические показатели в обеих группах значимо не менялись на протяжении всего исследования, что доказывает отсутствие системного влияния испытываемого препарата на организм и его хорошую переносимость.

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. 60-61.

Таблица 60–Данные описательной статистики для показателей общего анализа крови в основной группе

Показатель	Этап	Статистические показатели					
		N	Среднее арифм.	Медиана	Станд. отклон	Мин	Макс
Эритроциты, $\times 10^{12}$ /л	Визит 2	35	3,77	3,7	0,378	3,1	4,6
	Визит 6	35	3,71	3,7	0,384	3,1	4,6
Гемоглобин, г/л	Визит 2	35	122,49	123	3,551	115	129
	Визит 6	35	123,77	125	3,542	115	132
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	Визит 2	35	7,03	7,0	0,450	6,3	8,0
	Визит 6	35	7,10	7,0	0,461	6,3	8,0
Нейтрофилы, %	Визит 2	35	65,51	65	3,329	58	71
	Визит 6	35	66,26	66	3,407	58	72
Эозинофилы, %	Визит 2	35	1,69	2	0,718	1	3
	Визит 6	35	1,72	2	0,725	1	3
Базофилы, %	Визит 2	35	0,00	0	0,000	0	0
	Визит 6	35	0,00	0	0,000	0	0
Лимфоциты, %	Визит 2	35	26,14	26	3,237	21	34
	Визит 6	35	25,91	26	3,320	20	34
Моноциты, %	Визит 2	35	6,69	7	1,676	4	10
	Визит 6	35	6,26	6	1,669	4	9
СОЭ, мм/ч	Визит 2	35	8,69	9	1,859	5	12
	Визит 6	35	8,62	9	1,843	5	12

**Таблица 61–Данные описательной статистики для показателей
общего анализа крови в контрольной группе**

Показатель	Этап	Статистические показатели					
		N	Среднее арифм.	Медиана	Станд. отклон	Мин	Макс
Эритроциты, $\times 10^{12}$ /л	Визит 2	35	3,72	3,6	0,333	3,2	4,6
	Визит 6	35	3,84	3,8	0,403	3,2	4,6
Гемоглобин, г/л	Визит 2	35	122,34	123	4,165	110	129
	Визит 6	35	122,66	123	3,369	115	129
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	Визит 2	35	6,99	6,9	0,512	6,3	8,0
	Визит 6	35	7,15	7,2	0,407	6,3	8,0
Нейтрофилы, %	Визит 2	35	65,97	66	3,267	59	72
	Визит 6	35	66,49	67	3,311	60	72
Эозинофилы, %	Визит 2	35	1,71	2	0,710	1	3
	Визит 6	35	1,80	2	0,719	1	3
Базофилы, %	Визит 2	35	0,00	0	0,000	0	0
	Визит 6	35	0,00	0	0,000	0	0
Лимфоциты, %	Визит 2	35	25,77	26	3,598	20	34
	Визит 6	35	25,00	25	2,690	20	29
Моноциты, %	Визит 2	35	6,60	7	1,631	4	9
	Визит 6	35	6,77	7	1,800	4	10
СОЭ, мм/ч	Визит 2	35	8,54	9	1,975	5	12
	Визит 6	35	8,63	9	1,682	5	11

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 (табл.А.13 приложения А).

Основываясь на результатах из табл.А.14 приложения А, для анализа изменений в группах по всем параметрам был применен критерий Стьюдента для парных данных при уровне значимости 0,05 (табл. 62).

**Таблица 62–Результаты сравнение при помощи парного критерия
Стьюдента результатов лабораторных показателей для каждой группы**

Параметр	Группа	t-статистик a	df	p значение (двустор.)	Статистически значимые отличия*
Эритроциты	Основная	0,578	34	0,566	Не значимые
	Контрольная	0,92	34	0,359	Не значимые
Гемоглобин	Основная	1,481	34	0,147	Не значимые
	Контрольная	0,798	34	0,430	Не значимые
Лейкоциты	Основная	0,682	34	0,499	Не значимые
	Контрольная	0,959	34	0,344	Не значимые
Нейтрофилы	Основная	1,642	34	0,109	Не значимые

Параметр	Группа	t-статистика	df	p значение (двустор.)	Статистически значимые отличия*
Эозинофилы	Контрольная	1,511	34	0,139	Не значимые
	Основная	0,751	34	0,457	Не значимые
	Контрольная	0,790	34	0,434	Не значимые
Базофилы	Основная	-	34	-	Не значимые
	Контрольная	-	34	-	Не значимые
Лимфоциты	Основная	1,208	34	0,235	Не значимые
	Контрольная	1,308	34	0,199	Не значимые
Моноциты	Основная	1,491	34	0,145	Не значимые
	Контрольная	1,587	34	0,121	Не значимые
СОЭ	Основная	0,467	34	0,643	Не значимые
	Контрольная	1,051	34	0,300	Не значимые

*Вывод сделан при уровне значимости 0,05
 $t_{критич} = 2,032$ при $df = 34$

Вывод. Присутствуют отличия по следующим показателям: лейкоциты – в основной и контрольной группе, эозинофилы – в контрольной группе, моноциты – в основной и контрольной группе, лимфоциты – в основной группе. Указанные изменения параметров характерны для воспалительных процессов, выявленных на этапе скрининга, обусловленных обострением герпетической инфекции.

Основываясь на результатах статистического анализа можно сделать вывод, что в обеих группах отсутствуют статистически значимые различия по большинству анализируемых параметров общего анализа крови до и после курса лечения, что свидетельствует об отсутствии побочных реакций со стороны системы крови.

Результаты анализа методами описательной статистики показателей биохимического анализа крови приведены в табл. 63 для основной группы и в табл. 64 для контрольной.

Таблица 63–Показатели описательной статистики для показателей биохимического анализа крови в основной группе

Показатель	Этап	Статистические показатели					
		N	Среднее арифм.	Медиана	Станд. отклон	Мин	Макс
АлАТ, г/л	Визит 2	35	26,71	26	1,708	24	30
	Визит 6	35	26,89	27	1,641	24	30
АсАТ, г/л	Визит 2	35	21,00	21	1,863	17	25
	Визит 6	35	21,09	21	1,884	17	25
Креатинин, мкмоль/л	Визит 2	35	64,17	65	3,967	56	70
	Визит 6	35	63,57	64	3,890	56	70
Глюкоза крови, ммоль/л	Визит 2	35	4,35	4,3	0,532	3,4	5,6
	Визит 6	35	4,40	4,3	0,514	3,4	5,6

Показатель	Этап	Статистические показатели					
		N	Среднее арифм.	Медиана	Станд. отклон	Мин	Макс
Общ. билирубин, ммоль/л	Визит 2	35	9,29	9	1,126	8	12
	Визит 6	35	9,20	9	1,106	8	12

Таблица 64–Показатели описательной статистики для показателей биохимического анализа крови в контрольной группе

Показатель	Этап	Статистические показатели					
		N	Среднее арифм.	Медиана	Станд. отклон	Мин	Макс
АлАТ, г/л	Визит 2	35	26,83	26	1,740	24	30
	Визит 6	35	26,77	27	1,832	24	30
АсАТ, г/л	Визит 2	35	21,23	21	1,864	17	25
	Визит 6	35	21,09	20	1,522	19	24
Креатинин, мкмоль/л	Визит 2	35	64,11	65	4,398	56	70
	Визит 6	35	63,80	64	2,576	59	69
Глюкоза крови, ммоль/л	Визит 2	35	4,37	4,3	0,438	3,8	5,6
	Визит 6	35	4,15	4,1	0,431	3,4	5,0
Общ. билирубин, ммоль/л	Визит 2	35	9,03	9	0,985	8	12
	Визит 6	35	9,09	9	1,056	8	12

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 (табл. А.14 приложения А).

Основываясь на результатах из табл. А.14 приложения А для анализа изменений в группах по всем параметрам был применен критерий Стьюдента для парных данных при уровне значимости 0,05 (табл. 65).

Таблица 65–Результаты сравнения при помощи парного критерия Стьюдента результатов показателей биохимического анализа крови для каждой группы

Параметр	Группа	t-статистика	df	p значение (двустор.)	Статистически значимые отличия*
АлАТ, г/л	Основная	1,489	34	0,145	Не значимые
	Контрольная	0,366	34	0,716	
АсАТ, г/л	Основная	0,602	34	0,550	Не значимые
	Контрольная	0,910	34	0,369	
Креатинин, мкмоль/л	Основная	1,367	34	0,180	Не значимые
	Контрольная	1,215	34	0,232	
Глюкоза крови, ммоль/л	Основная	0,553	34	0,583	Не значимые
	Контрольная	0,830	34	0,412	

Параметр	Группа	t-статистика	df	p значение (двустор.)	Статистически значимые отличия*
Общ.билирубин, ммоль/л	Основная	0,656	34	0,515	Не значимые
	Контрольная	0,506	34	0,615	Не значимые
Вывод сделан при уровне значимости 0,05 t _{критич} =2,032 при df =34					

Вывод. Основываясь на результатах статистического анализа можно сделать вывод о том, что в обеих группах отсутствуют статистически значимые различия по анализируемым параметрам биохимического анализа крови до и после курса лечения, что свидетельствует об отсутствии токсического эффекта на гепатобилиарную систему.

Результаты анализа методами описательной статистики показателей общего анализа мочи приведены в табл. 66 для основной группы и в табл. 67 для контрольной.

Таблица 66–Показатели описательной статистики для параметров анализа мочи в динамике в основной группе

Показатель	Этап	Статистические показатели					
		n	Среднее	Медиана	Станд. отклон.	Мин	Макс
Уд. вес, г/л	Визит 2	35	1013,57	1015	3,398	1005	1020
	Визит 6	35	1013,43	1014	3,156	1005	1020
рН, ед	Визит 2	35	5,66	5,5	0,511	5,0	6,5
	Визит 6	35	5,69	5,5	0,557	5,0	6,5
Белок, г/л	Визит 2	35	0,00	0	0,000	0	0
	Визит 6	35	0,00	0	0,000	0	0
Сахар, г/л	Визит 2	35	0,00	0	0,000	0	0
	Визит 6	35	0,00	0	0,000	0	0
Лейкоциты, кл. в п/з	Визит 2	35	2,00	2	0,642	1	3
	Визит 6	35	2,11	2	0,631	1	3
Эритроциты, кл. в п/з	Визит 2	35	0,00	0	0,000	0	0
	Визит 6	35	0,00	0	0,000	0	0
Клетки эпителия, кл. в п/з	Визит 2	35	3,34	3	0,539	2	4
	Визит 6	35	3,37	3	0,547	2	4
Цилиндры, кл. в п/з	Визит 2	35	0,00	0	0,000	0	0
	Визит 6	35	0,00	0	0,000	0	0
Соли	Визит 2	35	0,00	0	0,000	0	0
	Визит 6	35	0,00	0	0,000	0	0

Таблица 67–Показатели описательной статистики для параметров анализа мочи в контрольной группе

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

		n	Среднее	Медиана	Станд. отклон.	Мин	Макс
Уд. вес, г/л	Визит 2	35	1013,86	1015	3,507	1005	1020
	Визит 6	35	1011,89	1012	3,027	1005	1015
рН, ед	Визит 2	35	5,56	5,5	0,539	5,0	6,5
	Визит 6	35	5,86	5,5	0,589	5,0	6,5
Белок, г/л	Визит 2	35	0,00	0	0,000	0	0
	Визит 6	35	0,00	0	0,000	0	0
Сахар, г/л	Визит 2	35	0,00	0	0,000	0	0
	Визит 6	35	0,00	0	0,000	0	0
Лейкоциты, кл. в п/з	Визит 2	35	2,06	2	0,639	1	3
	Визит 6	35	2,20	2	0,719	1	3
Эритроциты, кл. в п/з	Визит 2	35	0,00	0	0,000	0	0
	Визит 6	35	0,00	0	0,000	0	0
Клетки эпителия, кл. в п/з	Визит 2	35	3,26	3	0,505	2	4
	Визит 6	35	3,23	3	0,490	2	4
Цилиндры, кл. в п/з	Визит 2	35	0,00	0	0,000	0	0
	Визит 6	35	0,00	0	0,000	0	0
Соли	Визит 2	35	0,00	0	0,000	0	0
	Визит 6	35	0,00	0	0,000	0	0

Таким образом, основываясь на результатах статистического анализа можно сделать вывод о том, что в обеих группах отсутствуют статистически значимые различия по анализируемым параметрам общего анализа мочи до и после курса лечения, что свидетельствует об отсутствии токсического эффекта на мочевыделительную систему пациенток.

Группы были проанализированы по параметрам 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.13 приложения А).

Основываясь на результатах из табл. А.14 приложения А для анализа изменений в группах по всем параметрам был применен критерий Стьюдента для парных данных при уровне значимости 0,05 (см. табл. 68).

Таблица 68– Результаты сравнения при помощи парного критерия Стьюдента результатов показателей анализа мочи для каждой группы

Параметр	Группа	t-статистика	df	p значение (двустор.)	Статистически значимые отличия*
Уд. вес	Основная	0,681	34	0,499	Не значимые

Параметр	Группа	t-статистика	df	p значение (двустор.)	Статистически значимые отличия*
	Контрольная	1,855	34	0,072	Не значимые
рН	Основная	0,479	34	0,634	Не значимые
	Контрольная	1,196	34	0,239	Не значимые
Лейкоциты, кл. в п/з	Основная	1,113	34	0,273	Не значимые
	Контрольная	1,283	34	0,208	Не значимые
Клетки эпителия, кл. в п/з	Основная	0,231	34	0,818	Не значимые
	Контрольная	0,153	34	0,878	Не значимые
Вывод сделан при уровне значимости 0,05 t _{критич} =2,032 при df =34					

Таким образом, основываясь на результатах статистического анализа можно сделать вывод о том, что в обеих группах отсутствуют статистически значимые различия по анализируемым параметрам анализа мочи до и после курса лечения, т.е. исследуемый препарат не уступает референтному по уровню переносимости и безопасности.

17.4.3. Побочные явления и побочные реакции

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

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

На основании представленных данных произведена оценка переносимости исследуемых препаратов (табл.69).

Таблица 69– Результаты оценки переносимости исследуемых препаратов

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

Лабораторные показатели не претерпели негативных изменений ни в одном из случаев. Не было отмечено ни одного случая обострения имевшихся 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 исследуемого препарата и непосредственно после введения. Кожные покровы оставались чистыми, при аускультации сердца не отмечалось негативной симптоматики, частота дыхания не изменялась. Переносимость лечения во всех случаях трактовалась как хорошая.

18. ВЫВОДЫ

1. В сравнительном клиническом исследовании с участием 70 пациенток показана эффективность исследуемого препарата Протефлазид® (суппозитории), производства ООО «Фармекс Групп» в лечении обострения герпетической инфекции. У всех, участвующих в исследовании женщин, к окончанию 10 дневного курса лечения, наблюдалось купирование клинических проявлений генитального герпеса к окончанию курса лечения исследуемым препаратом. В соответствии с критериями, принятыми в протоколе, эффективность лечения препаратом Протефлазид® (суппозитории), составила 100%.

2. По окончании курса лечения в течение 8-недельного периода наблюдения у пациенток в обеих испытываемых группах не отмечалось появлений рецидивов герпетической инфекции.

3. В обеих испытываемых группах произошло значительное, по сравнению с исходным, увеличение уровня показателей местного иммунитета (секреторный Ig A, лизоцим, C₃ компонент комплемента). В частности, уровень секреторного Ig A повысился к 10-му дню лечения, оставаясь достоверно высокими на протяжении 8-ми недельного периода наблюдения (с 984,32 до 2496,19 мкг/л); уровень лизоцима повысился к 10-му дню лечения, оставаясь достоверно высокими на протяжении 8-ми недельного периода наблюдения (30,06 до 51,67 мкг/л); уровень C₃ компонента комплемента – увеличился к 10-му дню лечения и вернулся к исходному уровню к окончанию 8-ми недельного периода наблюдения (с 17,99 мкг/г белка на скрининге до 37,47 мкг/г белка на 10-й день и 20,37 мкг/г белка на 8-й неделе).

4. В обеих испытываемых группах произошло значительное, по сравнению с исходным, уменьшение вирусной нагрузки ДНК ВПГ. После завершения 10-дневного курса лечения, а также после завершения 2-х и 8-недельного периода наблюдения ДНК ВПГ в мазках-соскобах из эпителия слизистой влагалища/шейки матки ни в одном из случаев выявлено не было.

5. В обеих группах испытываемых произошло значительное, по сравнению с исходным, уменьшение уровня маркеров ВПГ (Ig G, Ig M) после завершения 10-дневного курса лечения, 2-х и 8-недельного периода наблюдения.

6. Исследуемый препарат Протефлазид® (суппозитории), производства ООО «Фармекс Групп», не уступает по эффективности препарату Протефла-

зид[®] (капли), в виде вагинальных тампонов с раствором препарата, производства ПАО «Фитофарм».

7. Препарат Протефлазид[®] (суппозитории), производства ООО «Фармекс Групп», хорошо переносился пациентками. Не было отмечено случаев возникновения побочных реакций или побочных явлений. Также, не было отмечено случаев негативных изменений данных объективного и лабораторного обследования. Переносимость лечения во всех случаях трактовалась как хорошая.

8. Препарат Протефлазид[®] (суппозитории), производства ООО «Фармекс Групп», удобен в применении и хранении, т.е. обладает современным уровнем комплаентности для пациенток, высокоэффективен при строгом соблюдении правил его применения.

9. Препарат Протефлазид[®] (суппозитории), производства ООО «Фармекс Групп», получил признание и высокую оценку среди врачей и пациенток, поскольку обеспечивает более удобный режим дозирования, при кратности приема один раз в сутки, в отличие от референтного препарата Протефлазид (капли), в виде вагинальных тампонов с раствором препарата, при кратности приема два раза в сутки. При этом, лекарственная форма «суппозитории» – более удобна для пациенток и не вызывает побочных реакций в месте использования.

10. Оценка взаимодействия препаратов Протефлазид[®] (суппозитории) и Протефлазид[®] (капли) с препаратом базисной терапии Герпевир, по данным эффективности (отсутствие взаимного ослабления эффектов) и безопасности (отсутствие увеличения числа побочных явлений) проведенного исследования свидетельствуют о возможности их совместного применения.

11. На основании полученных и представленных в отчете данных препарат Протефлазид[®] (суппозитории), производства ООО «Фармекс Групп», можно рекомендовать в качестве высокоэффективного и безопасного противовирусного средства при лечении гинекологических заболеваний, обусловленных герпетической инфекцией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Коляденко В.Г., Чернишов П.В. Показники якості життя у дерматологічних хворих//Укр. журн. дерматології, венерології, косметології.- 2005.-№ 2.-С.11-14.
2. Довжанский С.И. Качество жизни показатель состояние больных хроническим рецидивирующим герпесом//Вестник дерматологии и венерологии.- 2001.-№3.-С.12-13.
3. Скрипкин Ю.К., Кубанова А.А., Акимов В.Г. Кожные и венерические болезни. /Учебник для студентов мед. вузов.- М. : "Гэотар-Медиа".- 2007.-544 с.
4. Скрипкин Ю.К., Бутов Ю.С. Клиническая дерматовенерология: руководство. В 2-х томах. Том 2 /М."Гэотар-Медиа".-2009.-896 с.
5. Павлова О.В. Герпес: этиология, патогенез, клиника, диагностика и лечение: учебное пособие /М.: "Либроком".-2010.-64 с.
6. Захаров И.Я. Материалы к вопросу о реактивности организма больных хроническим рецидивирующим герпесом/ автореф. дисс. канд. мед. наук.- Донецк.-1965.-16 с.
7. Бакстон П.К. Дерматология./ М.: Бином.-2005.-176 с.
8. Баринский И.Ф., Шубладзе А.К., Капларов А.А. и др. Герпес./М.: Медицина.- 1986.-232 с.
9. Баринский И.Ф., Алимбарова Л.М., Лазаренко А.А., и др. Противовирусная активность пептидного иммуномодулятора "Гепон" при экспериментальных инфекциях, вызванных вирусами простого герпеса типов 1 и 2 // Вопросы вирусологии.-2003.-№ 5.-С.96-99.
10. Джумига П.А., Семенова Т.Б. Применение реаферона и антиоксидантов как комплексный метод лечения простого рецидивирующего герпеса/ Современные аспекты применения интерферонов и других иммуномодуляторов.- Сб. науч. тр.-М.-1990.-С.29-30.
11. Чхетіані Р.Б. Вплив препарату рослинного походження джерело на клітинні показники імунітету у хворих з хронічною рецидивуючою герпетичною інфекцією на тлі синдрому підвищеної стомлюваності//Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: Зб. наукових праць.- Київ. Луганськ.Харків.-2003.-Вип.7(53).-С.92-99.
12. Сухих Г.Т., Ванько Л.В., Кулаков В.И. Иммуниет и генитальный герпес. – Н. Новгород: Изд-во НГМА.-1997.-224 с.
13. Козлова В.И., Пухнер А.Ф. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий./ М.-1995.-314 с.
14. Джумига П.А. Интерферонообразование и продукция специфических анти-тел в процессе комбинированной терапии реафероном и антиоксидантами у больных простым рецидивирующим герпесом. Автореф. дисс.канд. мед. наук. М.-1990.-28 с.
15. Халдин А.А. Изучение эффективности различных методов терапии больных рецидивирующим герпесом с использованием индуктора интерферона – ридостина и рекомбинантного альфа-2-интерферона. Автореф. дисс. канд. мед. наук. М.-1995.-20 с.

16. Григорян С.С. Индукторы интерферона: действие на интерфероновый статус в норме и патологии. Автореф. дисс. д-ра мед. наук. М., 1992.
17. Анджапаридзе О.Г., Богомолова Н.Н., Борискин Ю.С. Персистенция вирусов./ М.: Медицина, 1984.-С.28-31.
18. Ершов Ф.И. Антивирусные препараты./М.: Медицина.-1998.-243 с.
19. Оспельникова Т.П. Системы интерферона и иммунитета при воспалительных гинекологических заболеваниях. Коррекция нарушений индукторами интерферона. Автореф. дисс. канд. мед. наук. М.-1998.-22 с.
20. Мельников В.Р., Кобринский Г.Д., Лидак М.Ю. и др. //Вопр. вирусол.- 1993.- №2.-С.69-71.
21. Эффективность гропринозина в комплексном лечении вирусных инфекционных заболеваний и иммунодефицитных состояний/Сб. науч.-практ. и клин.-эксперим. работ КМАПО им. П.Л. Шупика.-Киев-2002.-124 с.
22. Самгин М.А., Халдин А.А. Простой герпес. - М.-2002.-С.122-127.
23. Гнатко О.П. Ефективність застосування препарату Валавір у жінок репродуктивного віку за наявності генітального герпесу//Здоровье женщины.-2009.- №10.-С.1-3.
24. Исаков В.А., Сельков С.А., Мошетьова Л.К. и др. Современная терапия герпесвирусных инфекций: Руководство для врачей/СПб;М.-2004.-168 с.
25. Казмирчук В.Е., Мальцев Д.В. Клиника, диагностика и лечение герпесвирусных инфекций человека.– К.: Феникс, 2009.– 248 с.
26. Козлова В.И., Пухнер А.Ф. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий: Рук-во для врачей./Изд. 5е, обн. и доп.-СПб.- «Ольга».-2000.-572 с.
27. 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
28. Козырева О. В., Матушевская Е.В., Ковальчук Л.В. Иммуномодулирующая терапия в комплексном лечении рецидивирующего генитального герпеса. // Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии.-2007.-№1.-С.45-51.
29. Козырева О.В. Комплексное лечение генитального герпеса на основании исследования цитокинов на системном и локальном уровнях. //Вестник Российского государственного медицинского университета.-2007.-№2.-С.41.
30. Товстановская В.А., Мозговая Е.М. Опыт применения иммуномодуляторов в комплексном лечении генитального герпеса//Здоровье женщины.-2005.-№4 (24).-С.134-137.
31. Ходак Л.А., Мушенко Л.В., Ржевская О.А. Современные подходы к диагностике и лечению больных герпесвирусными инфекциями//Международный медицинский журнал.-2005.-№ 2.-С.124-127.
32. Looker K.J., Garnett G.P. A systematic review of the epidemiology and interaction of herpes simplex virus types 1 and 2//Sexually Transmitted Infections.-2005.- V.81.-P.103-107.

33. Bacon T. H., Levin M. J., Leary J. J. et al. Herpes simplex virus resistance to acyclovir and penciclovir after two decades of antiviral therapy//Clinical Microbiology Reviews.-2003.-V.16, № 1.-P.114-128.
34. Leung D.T, Sacks S.L. Current Recommendations for the treatment of genital herpes//Drugs.-2000.-V.60 (6).-P.1329-1352.
35. 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.
36. Рыбалко С.Л. Отчет о научно-исследовательской работе «Доклиническое изучение новых форм суппозиториев Протефлазида при герпетической инфекции» Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им.Л.В.Громашевского. - Киев.-2008.- 18 с.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. Чекман И.С. Изучение безопасности препарата протефлазид по показателям местно-раздражающего, аллергического, эмбриотоксического и мутагенного действий.-Национальный медицинский университет.- г. Киев.-1997.-35 с.
41. Чекман И.С. Изучение репродуктивной токсичности препарата протефлазид Национального медицинского университета.-г.Киев.-2002.-7 с.
42. Рыбалко С.Л. Изучение мутагенных свойств препарата протефлазид.- Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В.Громашевского.-Киев.-2002.-9 с.

Приложение А

Дополнительные и промежуточные результаты статистического анализа

Таблица А.1–Схема рандомизации для клинического исследования:

№ испытуемого	Случайные числа	Группа
001	0,305619	Контрольная
002	0,964961	Основная
003	0,902157	Контрольная
004	0,532402	Контрольная
005	0,753667	Контрольная
006	0,441374	Основная
007	0,261248	Контрольная
008	0,340138	Основная
009	0,925427	Контрольная
010	0,391179	Контрольная
011	0,266568	Основная
012	0,00997	Основная
013	0,10856	Контрольная
014	0,513901	Основная
015	0,132045	Основная
016	0,962612	Контрольная
017	0,853418	Основная
018	0,720977	Контрольная
019	0,435865	Основная
020	0,526006	Контрольная
021	0,988676	Контрольная
022	0,088885	Основная
023	0,261096	Основная
024	0,513445	Контрольная
025	0,886953	Основная
026	0,062266	Контрольная
027	0,586317	Контрольная
028	0,0517	Контрольная
029	0,98044	Контрольная
030	0,907049	Основная
031	0,926235	Основная
032	0,659142	Контрольная
033	0,526522	Основная
034	0,413579	Основная
035	0,222319	Контрольная
036	0,57387	Основная
037	0,623404	Основная
038	0,849739	Контрольная
039	0,983418	Основная
040	0,331832	Основная
041	0,475738	Контрольная

№ испытуемого	Случайные числа	Группа
042	0,164077	Контрольная
043	0,67639	Основная
044	0,594956	Основная
045	0,910243	Контрольная
046	0,438929	Контрольная
047	0,366727	Контрольная
048	0,229269	Основная
049	0,141338	Основная
050	0,593546	Контрольная
051	0,609176	Контрольная
052	0,633025	Контрольная
053	0,786758	Контрольная
054	0,337216	Контрольная
055	0,588369	Основная
056	0,314831	Основная
057	0,133186	Контрольная
058	0,372395	Основная
059	0,509445	Основная
060	0,721769	Основная
061	0,651875	Основная
062	0,847824	Основная
063	0,238676	Контрольная
064	0,317523	Контрольная
065	0,764271	Основная
066	0,06166	Основная
067	0,194092	Основная
068	0,910503	Основная
069	0,857644	Контрольная
070	0,414598	Контрольная

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

Группа	Показатель	Статистика	Число ст. своб.	р-значение	Вывод*
Основная	Возраст	0,978	35	0,700	Нормальный
Контрольная		0,972	35	0,491	Нормальный

*При уровне значимости 0,01

Таблица А.3 – Результаты проверки нормальности распределения данных для частоты рецидивов герпетической инфекции продолжительности заболевания в группах

Группа	Показатель	Статистика	Число ст. своб.	р-значение	Вывод*
Основная	Частота рецидивов	0,975	35	0,583	Нормальный
Контрольная		0,958	35	0,194	Нормальный
Основная	Длительность заболевания	0,922	35	0,016	Нормальный
Контрольная		0,920	35	0,014	Нормальный

*При уровне значимости 0,01

Таблица А.4 – 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	0,780	35	0,000	Не нормальный
Контрольная		0,706	35	0,000	Не нормальный
Основная	Лизоцим	0,646	35	0,000	Не нормальный
Контрольная		0,778	35	0,0	Не нормальный
Основная	С ₃ компонент комплемента	0,785	35	0,000	Не нормальный
Контрольная		0,767	35	0,000	Не нормальный

*При уровне значимости 0,01

Таблица А.5 – Результаты проверки нормальности распределения данных для количественной оценки маркеров герпетической инфекции в группах

Группа	Показатель	Статистика	Число ст. своб.	р-значение	Вывод*
Основная	Ig G HSV	0,847	35	0,000	Не нормальный
Контрольная		0,858	35	0,000	Не нормальный
Основная	Ig G HSV	0,810	35	0,000	Не нормальный
Контрольная		0,846	35	0,000	Не нормальный

*При уровне значимости 0,01

Таблица А.6 – Результаты проверки нормальности распределения данных для выраженности субъективных жалоб в группах

Группа	Показатель	Статистика	Число ст. своб.	р-значение	Вывод*
Основная	Зуд	0,773	35	0,000	Не нормальный
Контрольная		0,748	35	0,000	Не нормальный
Основная	Жжение	0,764	35	0,000	Не нормальный
Контрольная		0,806	35	0,000	Не нормальный
Основная	Болезненность	0,793	35	0,000	Не нормальный
Контрольная		0,651	35	0,000	Не нормальный

*При уровне значимости 0,01

Таблица А.7— Результаты проверки нормальности распределения данных для показателей кольпоскопии в группах

Группа	Показатель	Статистика	Число ст. своб.	р-значение	Вывод*
Основная	Воспалительные изменения слизистой влагалища	0,800	35	0,000	Не нормальный
Контрольная		0,635	35	0,000	Не нормальный
Основная	Воспалительные изменения слизистой шейки матки	0,735	35	0,000	Не нормальный
Контрольная		0,803	35	0,000	Не нормальный
Основная	Воспалительные изменения слизистой цервикального канала	0,567	35	0,000	Не нормальный
Контрольная		0,635	35	0,000	Не нормальный

*При уровне значимости 0,01

Таблица А.8— Результаты проверки нормальности распределения данных для показателей гемодинамики в группах на этапе скрининга

Группа	Показатель	Статистика	Число ст. своб.	р-значение	Вывод*
Основная	ЧСС	0,874	35	0,001	Нормальный
Контрольная		0,877	35	0,001	Нормальный
Основная	САД	0,808	35	0,000	Нормальный
Контрольная		0,733	35	0,000	Нормальный
Основная	ДАД	0,888	35	0,002	Нормальный
Контрольная		0,842	35	0,000	Нормальный
Основная	Температура тела	0,776	35	0,000	Нормальный
Контрольная		0,750	35	0,000	Нормальный

*При уровне значимости 0,01

Таблица А9 – Результаты проверки нормальности распределения остатков ДА показателей серологических маркеров ВПГ

Остатки ДА для показателя:	Статистика Шапиро-Уилка	Число степеней свободы	р-значение	Вывод о нормальности*
Основная группа				
Воспалительные изменения слизистой влагалища	0,979	105	0,099	Нормальный
Воспалительные изменения слизистой цервикального канала	0,983	105	0,202	Нормальный
Воспалительные изменения слизистой шейки матки	0,981	105	0,135	Нормальный
Контрольная группа				

Остатки ДА для показателя:	Статистика Шапиро-Уилка	Число степеней свободы	р-значение	Вывод о нормальности*
Воспалительные изменения слизистой влагалища	0,975	105	0,041	Нормальный
Воспалительные изменения слизистой цервикального канала	0,978	105	0,082	Нормальный
Воспалительные изменения слизистой шейки матки	0,982	105	0,177	Нормальный

* Вывод сделан при уровне значимости 0,01

Таблица А.10– Результаты проверки нормальности распределения остатков ДА показателей серологических маркеров ВПГ

Остатки ДА для показателя:	Статистика Шапиро-Уилка	Число степеней свободы	р-значение	Вывод о нормальности*
Основная группа				
Ig GBПГ	0,990	140	0,475	Нормальный
Ig MBПГ	0,986	140	0,171	Нормальный
Контрольная группа				
Ig GBПГ	0,991	140	0,537	Нормальный
Ig MBПГ	0,988	140	0,266	Нормальный

* Вывод сделан при уровне значимости 0,01

Таблица А.11– Результаты проверки нормальности распределения остатков ДА показателей местного иммунитета

Остатки ДА для показателя:	Статистика Шапиро-Уилка	Число степеней свободы	р-значение	Вывод о нормальности*
Основная группа				
Ig А	0,985	105	0,311	Нормальный
Лизоцим	0,990	105	0,647	Нормальный
С ₃ компонент комплимента	0,975	105	0,047	Нормальный
Контрольная группа				
Ig А	0,993	105	0,873	Нормальный
Лизоцим	0,980	105	0,105	Нормальный
С ₃ компонент комплимента	0,986	105	0,368	Нормальный

* Вывод сделан при уровне значимости 0,01

Таблица А.12–Результаты проверки нормальности распределения индивидуальных разностей показателей местного иммунитета и серологических маркеров ВПГ при помощи критерия Шапиро-Уилка в основной группе

Параметр	dT	Значение статистики	Число ст. св.	Уровень значимости	Вывод о нормальности*
Ig GBПГ	dT6	0,844	35	0,000	Не нормальный
	dT7	0,853	35	0,000	Не нормальный

Параметр	dT	Значение статистики	Число ст. св.	Уровень значимости	Вывод о нормальности*
	dT8	0,878	35	0,001	Не нормальный
Ig МВПГ	dT6	0,861	35	0,000	Не нормальный
	dT7	0,831	35	0,000	Не нормальный
	dT8	0,848	35	0,000	Не нормальный
Секреторный Ig A	dT6	0,423	35	0,000	Не нормальный
	dT8	0,371	35	0,000	Не нормальный
Лизоцим	dT6	0,763	35	0,000	Не нормальный
	dT8	0,659	35	0,000	Не нормальный
С ₃ компонент-комплимента	dT6	0,735	35	0,000	Не нормальный
	dT8	0,754	35	0,000	Не нормальный

* Вывод сделан при уровне значимости 0,01

Таблица А.13—Результаты проверки нормальности распределения индивидуальных разностей показателей местного иммунитета и серологических маркеров ВПГ при помощи критерия Шапиро-Уилка в контрольной группе

Параметр	dT	Значение статистики	Число ст. св.	Уровень значимости	Вывод о нормальности*
Ig GBПГ	dT6	0,772	35	0,000	Не нормальный
	dT7	0,854	35	0,000	Не нормальный
	dT8	0,868	35	0,000	Не нормальный
Ig МВПГ	dT6	0,823	35	0,000	Не нормальный
	dT7	0,753	35	0,000	Не нормальный
	dT8	0,853	35	0,000	Не нормальный
Секреторный Ig A	dT6	0,773	35	0,000	Не нормальный
	dT8	0,767	35	0,000	Не нормальный
Лизоцим	dT6	0,761	35	0,000	Не нормальный
	dT8	0,830	35	0,000	Не нормальный
С ₃ компонент-комплимента	dT6	0,721	35	0,000	Не нормальный
	dT8	0,841	35	0,000	Не нормальный

* Вывод сделан при уровне значимости 0,01

Таблица А.14— Результаты проверки нормальности распределения индивидуальных разностей для лабораторных показателей

Параметр	Группа	Значение статистики	Число ст. св.	Уровень значимости	Вывод о нормальности*
Эритроциты	Основная	0,963	35	0,275	Нормальный
	Контрольная	0,961	35	0,251	Нормальный
Гемоглобин	Основная	0,973	35	0,522	Нормальный
	Контрольная	0,930	35	0,028	Нормальный
Лейкоциты	Основная	0,971	35	0,483	Нормальный
	Контрольная	0,990	35	0,984	Нормальный
Нейтрофилы, %	Основная	0,983	35	0,852	Нормальный

Параметр	Группа	Значение статистики	Число ст. св.	Уровень значимости	Вывод о нормальности*
	Контрольная	0,972	35	0,498	Нормальный
Эозинофилы, %	Основная	0,970	35	0,444	Нормальный
	Контрольная	0,932	35	0,033	Нормальный
Базофилы, %	Основная	-	35	-	Нормальный
	Контрольная	-	35	-	Нормальный
Лимфоциты, %	Основная	0,977	35	0,647	Нормальный
	Контрольная	0,971	35	0,467	Нормальный
Моноциты, %	Основная	0,973	35	0,535	Нормальный
	Контрольная	0,934	35	0,036	Нормальный
СОЭ, мм/ч	Основная	0,994	35	0,999	Нормальный
	Контрольная	0,984	35	0,883	Нормальный
АлАТ	Основная	0,966	35	0,337	Нормальный
	Контрольная	0,964	35	0,307	Нормальный
АсАТ	Основная	0,970	35	0,453	Нормальный
	Контрольная	0,975	35	0,589	Нормальный
Креатинин	Основная	0,978	35	0,708	Нормальный
	Контрольная	0,971	35	0,482	Нормальный
Глюкоза крови	Основная	0,916	35	0,011	Нормальный
	Контрольная	0,989	35	0,978	Нормальный
Общ.билирубин	Основная	0,986	35	0,930	Нормальный
	Контрольная	0,974	35	0,577	Нормальный
Уд. вес	Основная	0,979	35	0,725	Нормальный
	Контрольная	0,977	35	0,673	Нормальный
рН	Основная	0,983	35	0,861	Нормальный
	Контрольная	0,974	35	0,577	Нормальный
Лейкоциты, кл. в п/з	Основная	0,951	35	0,118	Нормальный
	Контрольная	0,968	35	0,398	Нормальный
Клетки эпителия, кл. в п/з	Основная	0,981	35	0,785	Нормальный
	Контрольная	0,947	35	0,095	Нормальный

*Вывод сделан при уровне значимости 0,01